

**Université de Montréal**

**Suivi en temps réel de tumeurs cancéreuses par résonance  
magnétique et applications à la radiothérapie**

par

**Alexandra Bourque**

Département de physique  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en physique  
orientation physique médicale

28 août 2017



*À ceux et celles qui ont combattu, vaincu ou été atteints de près ou de loin*





# SOMMAIRE

---

La combinaison d'une résonance magnétique à un appareil de radiothérapie externe ouvre la possibilité de visualiser la tumeur durant la totalité d'un traitement sans soumettre le patient à une dose de radiation ionisante supplémentaire due à l'imagerie. Cette nouvelle génération de traitements de radiothérapie, les traitements guidés par résonance magnétique, a récemment vu le jour et redéfinira la mentalité même de planification des soins. Cette thèse vise à la conception d'un algorithme de suivi en temps réel de tumeurs mobiles dans le contexte d'une telle technologie. Un filtre particulière, une méthode Monte Carlo séquentielle, est utilisé pour accomplir ce but. Le premier objectif consiste à créer un algorithme de contour automatique et de suivi en temps réel de tumeurs pulmonaires sur des images sagittales provenant d'une séquence dynamique acquise sur une résonance magnétique 1.5 T. La preuve de concept est effectuée sur quatre patients atteints d'un cancer du poumon de stade précoce. Le second objectif de l'étude vise au développement d'un algorithme de prédiction de mouvement de tumeurs pulmonaires. Celui-ci a été évalué sur sept patients provenant du même protocole de recherche. Finalement, le dernier objectif de ce doctorat porte sur la généralisation de l'algorithme de suivi afin de pouvoir l'appliquer à l'ensemble de tumeurs mobiles du corps humain. Une étude de la robustesse et l'exactitude du suivi est effectuée pour diverses anatomies et évaluée sur des images de qualités variées acquises sur une panoplie d'appareils, dont l'IRM-linac. Moyennée sur un total de 24 acquisitions provenant de huit patients et cinq volontaires, l'erreur de suivi est  $(1.1 \pm 0.4)$  mm. Les résultats de cette thèse doctorale placent ce travail comme un candidat potentiel aux traitements guidés par résonance magnétique.

**Mots-clés :** IRM-linac, suivi des tumeurs, segmentation intrafraction, prédiction de mouvement, compensation de mouvement, filtre particulière



# SUMMARY

---

The combination of a magnetic resonance (MR) with an external beam radiation therapy machine opens the possibility of visualizing the tumor during the whole treatment without subjecting the patient to an additional dose of ionizing radiation due to imaging. This new generation of radiotherapy treatments, MR-guided treatments, has recently emerged and will redefine the mentality of treatment planning itself. This thesis aims at the development of an algorithm for real-time tracking of mobile tumors in the context of such a technology. This is accomplished using a particle filter, which is a sequential Monte Carlo method. The first objective is to create an algorithm for automatically contouring and tracking lung tumors on sagittal images of a dynamic sequence acquired on a 1.5 T MR. The proof of concept is carried out on four patients with early-stage lung cancers. The second goal of the study is to develop a lung tumor motion prediction algorithm. It is evaluated on seven patients from the same research protocol. Finally, the last project of this doctorate involves the generalization of the tracking algorithm in order to apply it to mobile tumors of the human body. The assessment of the robustness and the accuracy of the tracking is carried out for diversified anatomies and evaluated on images of various qualities acquired on a panoply of systems, including the MR-linac. Out of a total of 24 acquisitions obtained in eight patients and five volunteers, the tracking error is  $(1.1 \pm 0.4)$  mm. The conclusions of this doctoral thesis place this work as a potential candidate for MR-guided treatments in regards to real-time tracking and motion prediction algorithms.

**Keywords** : MR-linac, tumor tracking, intrafractional segmentation, motion prediction, motion compensation, particle filter



# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Sommaire</b> .....	v
<b>Summary</b> .....	vii
<b>Liste des figures</b> .....	xv
<b>Liste des tableaux</b> .....	xvii
<b>Liste des sigles</b> .....	xix
<b>Remerciements</b> .....	xxi
<b>Introduction</b> .....	1
0.1. Mise en contexte.....	1
0.1.1. Le processus de planification basé sur la tomodensitométrie.....	1
0.1.2. Les types de traitements.....	4
0.1.3. La radiothérapie stéréotaxique.....	6
0.1.4. L'IRM-linac.....	7
0.1.4.1. Le processus de planification pour IRM-Linac.....	9
0.2. Buts de l'étude.....	11
<b>Chapitre 1. L'imagerie par résonance magnétique</b> .....	13
1.1. Excitation.....	13
1.2. Détection.....	15

1.3. Acquisition .....	16
1.4. Les séquences IRM de base .....	17
1.4.1. Écho de spin .....	18
1.4.1.1. Inversion-Récupération .....	18
1.4.2. Écho de gradient .....	18
1.5. Imagerie rapide et évaluation du mouvement .....	19
1.5.1. <i>Spoiled gradient echo</i> (SPGR) .....	20
1.5.2. <i>Balanced steady state free precession</i> (bSSFP) .....	21
<b>Chapitre 2. Introduction à un algorithme de contour automatique et de suivi en temps réel de tumeurs pulmonaires par résonance magnétique dynamique .....</b>	<b>23</b>
2.1. Traitement de signal Bayésien .....	23
2.1.1. Le filtre particulaire .....	25
2.2. Mise en contexte de l'article scientifique .....	26
2.2.1. Résultats et impacts .....	27
2.2.2. Les points forts de l'étude .....	29
2.2.3. Les particularités de l'étude .....	30
2.3. Contributions et permissions des auteurs .....	31
2.4. Permission de l'éditeur .....	32
2.5. Présentations .....	33
<b>Chapitre 3. Article 1 : A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging .....</b>	<b>35</b>
3.1. Abstract .....	36

3.2. Introduction .....	37
3.3. Materials and Methods .....	38
3.3.1. Particle filter implementation .....	38
3.3.2. The contouring algorithm .....	40
3.3.3. <i>In-vivo</i> validation of the algorithm .....	44
3.3.3.1. Contours similarity analysis .....	44
3.4. Results .....	45
3.4.1. Particle filter optimization .....	45
3.4.2. Dynamic MR images .....	46
3.5. Discussion .....	48
3.6. Conclusion .....	51
Acknowledgements .....	52
Disclosure .....	52
<b>Chapitre 4. Introduction à un algorithme de prédiction de mouvement de tumeurs pulmonaires pour les traitements de radiothérapie guidés par résonance magnétique .....</b>	<b>53</b>
4.1. Mise en contexte de l'article scientifique .....	53
4.1.1. Résultats et impacts .....	54
4.1.2. Les points forts de l'étude .....	55
4.1.3. Les particularités de l'étude .....	55
4.2. Contributions et permissions des auteurs .....	56
4.3. Permission de l'éditeur .....	57

4.4. Présentations .....	58
<b>Chapitre 5. Article 2 : A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer .....</b>	<b>59</b>
5.1. Abstract .....	60
5.2. Introduction .....	61
5.3. Materials and Methods .....	63
5.3.1. Image acquisition .....	63
5.3.2. Motion prediction algorithm .....	64
5.3.2.1. Validation of the algorithm .....	68
5.4. Results .....	69
5.4.1. Prediction error .....	69
5.4.2. Treatment margins .....	71
5.5. Discussion .....	73
5.6. Conclusion .....	76
Acknowledgements .....	77
Disclosure .....	77
<b>Chapitre 6. Introduction à l'étude d'évaluation de la robustesse et l'exactitude d'un algorithme de suivi pour les traitements par IRM-Linac .....</b>	<b>79</b>
6.1. Mise en contexte de l'article scientifique .....	79
6.1.1. Résultats et impacts .....	80
6.1.2. Les points forts de l'étude .....	80



6.1.3. Les particularités de l'étude .....	81
6.2. Contributions et permissions des auteurs .....	82
6.3. Permission de l'éditeur .....	84
6.4. Présentations .....	85
<b>Chapitre 7. Article 3 : Particle filter-based target tracking algorithm for MR-guided respiratory compensation : robustness and accuracy assessment</b> .....	87
7.1. Abstract .....	88
7.2. Introduction .....	89
7.3. Materials and Methods .....	90
7.3.1. The tracking algorithm .....	90
7.3.2. <i>In vivo</i> experiments .....	94
7.3.2.1. Validation of the algorithm .....	95
7.4. Results .....	97
7.5. Discussion .....	100
7.6. Conclusion .....	104
7.7. Supplementary material .....	104
<b>Conclusion</b> .....	107
<b>Bibliographie</b> .....	111



# LISTE DES FIGURES

---

0.1	La tomodensitométrie à quatre dimensions .....	2
0.2	Les volumes ICRU .....	3
0.3	Les méthodes de traitements associées au déplacement de la tumeur .....	4
0.4	Le système IRM-linac des compagnies Elekta et Philips .....	8
0.5	Contributions scientifiques de la thèse doctorale .....	12
1.1	Le spin de l'atome .....	14
2.1	Les étapes de l'algorithme de filtre particulaire .....	26
2.2	Accord des coauteurs pour l'article <i>A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging</i> .....	32
3.1	State-space representation .....	39
3.2	Flowchart of the algorithm .....	41
3.3	Images of the pre-treatment analysis for patients 1 .....	42
3.4	Magnified images representing the development of the algorithm .....	43
3.5	Visualization of the resampling step .....	44
3.6	Area representations for the contour similarity analysis .....	44
3.7	Visual comparison of the contours for best cases .....	47
3.8	Visual comparison of the contours for worst cases .....	48

3.9	Temporal evolution (250 ms time step) of the expert’s contours (upper row) and the autocontours (lower row) of the tumor of patient 3 while coughing.....	48
4.1	Accord des coauteurs pour l’article <i>A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer</i> .....	57
5.1	Flowchart of the prediction algorithm.....	65
5.2	Visual steps of the motion prediction algorithm.....	66
5.3	Examples of the comparison between the histogram created from a single particle to the reference histogram.....	67
5.4	Schematic of the variables used in the recall formula.....	69
5.5	Visual comparison of the predicted position with the ground truth.....	70
6.1	Accord des coauteurs pour l’article <i>Particle filter-based target tracking algorithm for MR-guided respiratory compensation : robustness and accuracy assessment</i> ..	84
7.1	Overview of the particle filter state-space representation and pre-treatment steps..	91
7.2	Overview of the slice orientation and image quality for the three imaging strategies : MRL, SMS and SOPI.....	95
7.3	Comparison between the ground truth data and the tracking algorithm for the superior-inferior motion.....	98
7.4	Time courses showing the impact of the number of particles, the standard deviation of the likelihood calculation, $\sigma$ , as well as the standard deviation of the noise, $\kappa$ , on the tracking accuracy.....	101

# LISTE DES TABLEAUX

---

0. I	Les différents systèmes de radiothérapie guidés par IRM à travers le monde. . . . .	8
1. I	Les temps d'écho et de répétition en fonction du type de contraste. . . . .	18
2. I	Liste des présentations en lien avec les résultats de l'article <i>A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging</i> . . . . .	33
3. I	Tumor characteristics and motion during data acquisition. . . . .	46
3. II	Contours similarity analysis for patient 1 to 4. . . . .	47
4. I	Liste des présentations en lien avec les résultats de l'article <i>A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer</i> . . . . .	58
5. I	Tumor characteristics and motion during data acquisition. . . . .	63
5. II	Error on the motion prediction algorithm . . . . .	71
5. III	Tumor coverage for various 2D uniform margins for all patients. . . . .	72
6. I	Liste des présentations en lien avec les résultats de l'article <i>Particle filter-based target tracking algorithm for MR-guided respiratory compensation : robustness and accuracy assessment</i> . . . . .	85
7. I	Imaging strategy and anatomy of interest of the <i>in vivo</i> experiment. $T_{acq}$ refers to the acquisition time per slice. . . . .	96

7. II	Motion characteristics and tracking errors for the <i>in vivo</i> experiment.....	99
7. III	Supplementary acquisition parameters for the different imaging strategies.....	105

## LISTE DES SIGLES

---

AAPM	American association of physicists in medicine
ALARA	As low as reasonably achievable
AQPMC	Association québécoise des physicien(ne)s médicaux cliniques
ASTRO	American society for radiation oncology
BED	Dose biologiquement équivalente
bSSFP	Balanced steady-state free precession
CBCT	Cone beam computed tomography
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CT	Computed tomography
CTV	Clinical target volume
DSC	Dice similarity coefficient
FID	Free induction decay
FOV	Field of view
GTV	Gross tumor volume
HD	Hausdorff distance
IGRT	Traitements de radiothérapie guidés par l'image
IMRT	Intensity modulated radiation therapy
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITV	Internal target volume
MLC	Collimateur multilames
MRL	IRM-linac
MR	Magnetic resonance
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PTV	Planning target volume
RF	Radio-fréquence
RMSE	Root-mean-square error
RNCC	Rectified normalized cross-correlation
RT	Radiothérapie
RTOG	Radiation therapy oncology group
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SMS	Simultaneous multi-slice
SOPI	Simultaneous orthogonal plane imaging
TE	Temps d'écho
TEP	Imagerie par émission de positrons
TR	Temps de répétition





# REMERCIEMENTS

---

## Au CHUM

Je voudrais premièrement remercier Jean-François Carrier d’avoir, une fois de plus, cru en mon potentiel de chercheuse en physique médicale et de m’avoir permis de faire un doctorat au sein du département de radiothérapie du CHUM. Malgré son horaire bien chargé, il a toujours fait preuve d’une grande générosité à mon égard et a su offrir une écoute réconfortante. Jean-François m’a donné une grande liberté d’action sur les choix et les étapes de mon doctorat, ce qui m’a permis de bâtir le projet que je voulais. Merci.

Mon second remerciement est destiné à Stéphane Bedwani pour m’avoir épaulé au niveau de la conception de l’algorithme et de l’évolution quotidienne de mon travail. Sa rigueur insatiable aura laissé sa trace dans la qualité de mes articles.

Merci à Andréanne Lapointe pour sa complicité, sa candeur et sa présence à toutes les étapes de mon doctorat. Le temps aurait été bien long sans elle dans le bureau. Un gros remerciement aux autres étudiants présents, Arthur Lalonde, Nicolas Côté, Alexandre Labine et aux médecins radio-oncologues, en particulier Édith Fillion. Merci aux physiciens médicaux Jean-Charles Côté et Karim Boudam de m’avoir aidé dans l’acquisition des images à l’appareil de résonance magnétique. Je remercie aussi Karim Zerouali pour ses encouragements fréquents et sa grande écoute.

## At UMC Utrecht

My last paper would never have been produced if it weren’t for Rob Tijssen. My research internship at UMC Utrecht was a great experience, both on professional and personal levels. Rob was generous of his time and made me feel part of his research team. He is a great role model for any young researcher.

### **Remerciements personnels**

Je veux exprimer ma gratitude envers mes parents, Sylvie et Hélian, et envers mes soeurs, Marie-Ève et Valérie, pour leurs encouragements et leur écoute. Une mention spéciale à Valérie qui a eu la patience de corriger l'orthographe de certains de mes écrits scientifiques. Merci à ma grand-maman, Madeleine, de m'avoir encouragé à aller "jusqu'au bout" et à entreprendre des études doctorales. Un gros merci à toutes mes amies d'avoir cru en mon potentiel et de m'avoir soutenu lors des moments plus difficiles ! Je veux également remercier mon amoureux, Daniel, d'avoir vécu avec moi les préoccupations reliées aux dernières années de mon doctorat. Sa patience, sa compréhension et sa bonté ont été des plus réconfortantes.

Je tiens finalement à remercier les patients qui se sont portés volontaires au protocole de recherche et qui m'ont permis, par le fait même, de réaliser mon projet.

Merci à tous !

# INTRODUCTION

---

*“Cancer is a word, not a sentence.”*

— John Diamond

## 0.1. MISE EN CONTEXTE

Le cancer, une division incontrôlée de cellules anormales dans le corps humain, est actuellement la première cause de mortalité au Canada alors qu’elle se glisse à la cinquième position au niveau mondial [91, 110]. Cette statistique alarmante pousse les chercheurs du monde entier à augmenter l’efficacité des méthodes de traitement dans l’espoir de changer le pronostic des personnes atteintes.

Au-delà de la chirurgie et de la chimiothérapie, la radiothérapie est une des modalités de traitement principales considérée lorsqu’un patient est atteint d’un cancer. En fait, environ la moitié des patients atteints d’un cancer auraient recours à la radiothérapie à une étape du traitement de leur maladie [97]. Elle utilise la radiation ionisante afin de détruire les cellules cancéreuses en créant des bris au niveau des brins de l’ADN. Cette radiation peut provenir d’une source interne ou externe, et varie au niveau de la particule utilisée : photon, électron, proton, neutron ou ion lourd [73]. En somme, le principe fondamental de la radiothérapie consiste à éradiquer les cellules cancéreuses tout en minimisant la toxicité aux tissus sains du patient.

### **0.1.1. Le processus de planification basé sur la tomодensitométrie**

Suite au diagnostic du cancer, à la stadification ainsi qu’à la décision face au traitement, le processus de planification peut débuter. La tomодensitométrie à quatre dimensions (CT-4D) est

présentement utilisée comme méthode d'imagerie médicale pour planifier le traitement de radiothérapie de patients atteints de tumeurs mobiles [49]. En passant très lentement dans l'ouverture du CT, des images sont acquises sur tout le cycle respiratoire et, cela, pour une même partie de l'anatomie du patient. De cette façon, le mouvement total de la tumeur peut être rétrospectivement mesuré, tel que démontré à la figure 0.1. En plus de l'évaluation du mouvement de la tumeur, une seconde utilité de l'imagerie CT se situe au niveau du calcul de dose en fournissant de l'information sur la densité électronique des tissus [74].

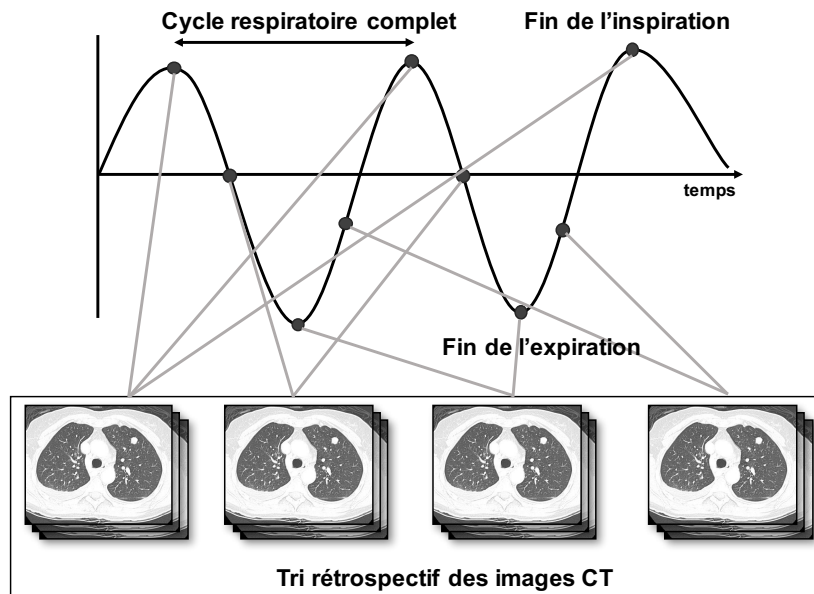


FIGURE 0.1. Principe de fonctionnement de la tomodensitométrie à quatre dimensions.

C'est grâce à l'information recueillie sur ces images que le radio-oncologue dessine plusieurs volumes essentiels à la planification du traitement (voir figure 0.2) [44]. Le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume* - GTV) est défini simplement par ce qui est visible de la tumeur sur les images CT alors que le volume-cible anatomoclinique (*Clinical Target Volume* - CTV) inclut les étendues microscopiques de la maladie invisibles à l'imagerie. D'une autre part, le volume-cible interne (*Internal Target Volume* - ITV) est défini par une marge additionnelle sur le CTV qui inclut les variations de grosseur de la tumeur ainsi que les mouvements internes du patient, tels que la respiration. Finalement, le volume-cible de planification (*Planning Target Volume* - PTV) est un concept géométrique qui comprend une marge incluant les variations produites lors du traitement qui sont causées par la machine ou par les incertitudes de positionnement. Outre ces volumes en

lien avec la tumeur, le radio-oncologue doit dessiner les organes à risque. Ceux-ci sont des organes sensibles à la radiation dont la dose reçue lors du traitement serait significative par rapport à leur tolérance [74].

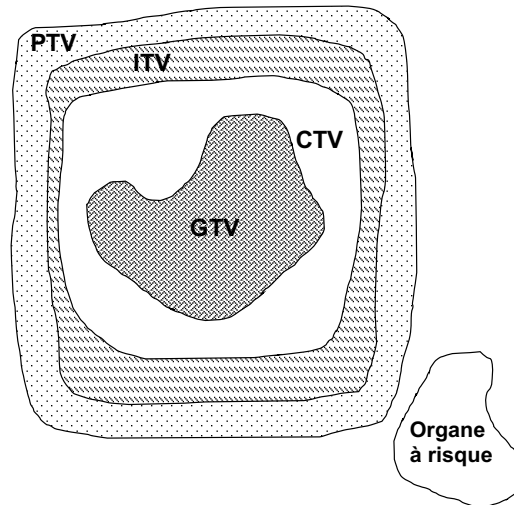


FIGURE 0.2. Les volumes définis par l'*International Commission on Radiation Units* (ICRU) pour la planification du traitement.

Bien que la dose d'imagerie de planification soit petite comparativement à la dose de prescription du traitement, il est tout de même important de considérer que la dose reçue par le patient lors d'une telle acquisition est environ trois fois supérieure à celle d'un CT conventionnel [62]. La section imagée s'étendra sur plusieurs centimètres de part et d'autre de la tumeur, ce qui entraînera conséquemment l'irradiation d'une grande région thoracique ou abdominale. À cela vient s'ajouter tout autre scan pertinent à la planification, tel que les scans injectés et les scans en respiration bloquée. Il a aussi été démontré que les artefacts du CT-4D peuvent affecter les dessins du GTV effectués par le radio-oncologue, ce qui produit un impact direct sur la qualité du traitement reçu par le patient [70].

Le processus de planification basé sur la tomодensitométrie s'étend généralement sur plusieurs jours pendant lesquels médecins spécialistes, physiciens et technologues y jouent un rôle crucial. En plus des acquisitions au CT, des images en résonance magnétique (IRM) et à la tomographie par émission de positrons (TEP) peuvent être ajoutées afin d'aider à la planification. L'analyse de mouvement de la tumeur ainsi que les recalages intermodalités nécessaires doivent ensuite être effectués. Une fois les organes à proximité de la tumeur dessinés, un radio-oncologue dessine le

contour de la tumeur en question ainsi que certains organes à risque. Tout est alors en place pour que l'optimisation dosimétrique de la planification du traitement commence. Une fois cette tâche approuvée par le radio-oncologue, le traitement peut finalement débiter.

Les traitements de radiothérapie guidés par l'image (IGRT) sont davantage utilisés en clinique et permettent d'obtenir une précision sur la localisation exacte de la tumeur, sur le positionnement du patient et sur l'alignement des faisceaux. Avec l'évolution de la technologie et des dispositions telles que le *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) ainsi que l'imagerie kV et MV dans les salles de traitement afin de positionner le patient basé sur un recalage rigide, il est important de garder en tête la philosophie ALARA qui signifie que la dose doit être aussi basse que raisonnablement possible [62]. Le défi d'actualité est de trouver la façon d'optimiser un traitement tout en étant conscient des doses déposées par l'imagerie de planification et de positionnement.

### 0.1.2. Les types de traitements

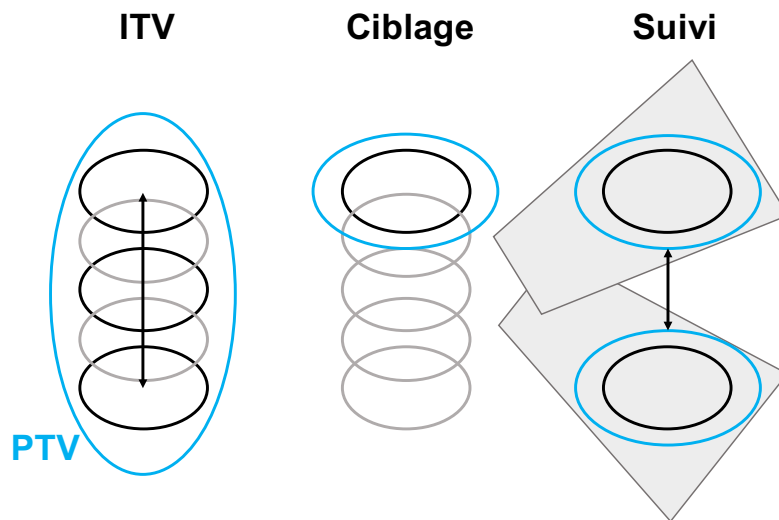


FIGURE 0.3. Les méthodes de traitement associées au déplacement de la tumeur.

La figure 0.3 illustre trois méthodes typiques de traitement permettant d'utiliser l'information obtenue sur l'amplitude de mouvement de la tumeur [49]. La méthode ITV inclut toutes les positions de la tumeur vues par le CT-4D. De cette façon, la totalité du PTV, formé par ce volume, est irradiée à la dose de prescription. Par contre, comme le volume est généralement plus gros que celui de la tumeur elle-même, la dose sur les tissus sains et les organes à risque est augmentée.

D'autres variantes de cette approche sont la *mid-ventilation* et la *mid-position* où la définition du volume de traitement provient d'une définition différente [108, 109].

La technique de ciblage, ou *gating*, signifie que le traitement se fera sur une fraction du mouvement de la tumeur. La trace respiratoire, telle qu'à la figure 0.1, peut être représentée par une forme sinusoïdale et divisée par des phases allant, par exemple, de 0% à l'inspiration du patient jusqu'à 50% à l'expiration. La durée d'un tel traitement est alors augmentée et est influencée par le choix de la proportion des phases du cycle respiratoire utilisée lors du *gating*. Le volume irradié sera alors plus petit et les tissus sains seront ainsi mieux protégés.

La dernière méthode est celle du suivi en temps réel qui, comme le nom l'indique, permet de suivre la tumeur selon un modèle établi. Un exemple d'une machine qui permet ce type de traitement est le CyberKnife [50]. Celle-ci utilise deux sources de rayons X positionnées orthogonalement et image le patient à plusieurs reprises au cours du traitement dans le but de suivre la tumeur, résultant en une dose d'imagerie additionnelle. De plus, dans le cas d'un cancer pulmonaire, la tumeur doit avoir une certaine grosseur et opacité pour pouvoir être vue sur les radiographies [31]. Dans un cas contraire, des marqueurs radio-opaques sont implantés pour permettre un meilleur suivi, ce qui peut impliquer des risques de complications opératoires. Ces marqueurs migrent parfois à l'extérieur de la région de la tumeur et le suivi devient alors imprécis ou même impossible. Pour ce qui est des autres méthodes de suivi par marqueurs externes ou à l'aide de systèmes d'enregistrement de la trace respiratoire, la corrélation entre le mouvement de la tumeur et ceux-ci n'est parfois pas directe et peut induire des erreurs [45]. Il existe donc plusieurs systèmes qui permettent un suivi de la tumeur, mais aucun d'entre eux ne peut assurer que la dimension et le mouvement de la tumeur soient bien en corrélation avec les marqueurs externes ou internes [58]. Ceci a pour effet de diminuer le contrôle de la maladie et d'augmenter les risques de complications. D'autre part, des techniques utilisant un suivi fluoroscopique ont été développées, mais requièrent une dose d'imagerie non négligeable [28]. L'implantation de marqueurs électromagnétiques permet aussi un suivi de la tumeur, mais reste néanmoins une procédure invasive pour le patient [15].

### 0.1.3. La radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique, une solution alternative à la chirurgie, permet l'ablation de la tumeur en administrant de larges doses en régime hypofractionné. Les tumeurs doivent généralement être de stade précoce, c'est-à-dire, une lésion bien localisée où aucun ganglion ou métastases n'est impliqué dans le traitement.

Le modèle linéaire quadratique est largement utilisé en radiothérapie et permet de représenter le taux de survie (SF) des cellules irradiées provenant de tissus sains ou cancéreux en fonction de la dose (D) :

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (0.1.1)$$

avec  $\alpha$  et  $\beta$ , deux paramètres propres au tissu traversé. La dose absorbée par le patient est définie comme l'énergie moyenne conférée par radiation ionisante à la matière dans un volume fini et ses unités sont des joules par kilogramme, ou Gray. La fraction  $\alpha/\beta$  indique le degré de courbure de la droite ainsi que la réponse des tissus face à la radiation. En fait, les tissus répondant rapidement tendent à avoir un rapport  $\alpha/\beta$  plus élevé que les tissus répondant tardivement, ce qui mène à une relation exposition-réponse plus courbée pour ces derniers. De ce modèle découle le concept de dose biologiquement équivalente (BED). Celui-ci est la quantité, en Gray, utilisée afin de comparer des protocoles de traitement alternatifs [4] :

$$BED = nd \left( 1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)} \right), \quad (0.1.2)$$

où  $n$  est le nombre de fractions et  $d$  est la dose par fraction. L'hypofractionnement permet d'augmenter considérablement le BED de la tumeur. Bien que l'administration d'une dose plus élevée soit bénéfique pour détruire efficacement les cellules cancéreuses, cette méthode est plus néfaste pour les tissus sains en affectant leur mécanisme de réparation. L'impact de cette dose élevée sur les organes à risque est alors la limite principale à considérer.

Dans le cas du cancer du poumon, une étude du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) a démontré que chaque augmentation de BED de 10 Gy peut diminuer, en moyenne, de 18% le risque de mortalité [49]. D'une autre part, il a été démontré que des doses de 85 Gy sont requises afin



d'augmenter le taux de survie à 30 mois. Cependant, ces doses ne sont présentement pas utilisées en clinique en raison des complications liées au volume des poumons sains recevant une dose d'au moins 20 Gy. En fait, un effet secondaire assez fréquent de la radiothérapie des tumeurs pulmonaires est une diminution des fonctions pulmonaires causée par le développement de fibrose [71].

L'augmentation de la dose aux tissus sains ainsi que la diminution du contrôle de la maladie peuvent être expliquées par multiples facteurs [49] [32] [71] [1] :

- Variations inter et intra-observateurs du contour du GTV ;
- Artéfacts de mouvement sur les images produites au CT (respiration et mouvement cardiaque) qui peuvent affecter les contours de la tumeur et des organes à risque ;
- Mouvements respiratoires et cardiaques lors du traitement ;
- Variations quotidiennes des mouvements respiratoires, modifiant ainsi l'amplitude de déplacement de la tumeur ;
- Variations dues aux changements du volume des organes ;
- Changements des dimensions de la tumeur causés, entre autre, par une réponse aux traitements de radiothérapie, de chimiothérapie ou d'hormonothérapie ;
- Variations anatomiques liées au traitement (obstructions bronchiques et atélectasie) ;
- L'incertitude de positionnement du patient en salle de traitement qui est typiquement de 3 à 5 mm.

Il y a donc un besoin manifeste pour développer une technologie qui permettrait de traiter en sachant la position exacte de la tumeur à tout moment. De cette façon, les marges pourront être diminuées et la dose pourra être augmentée de façon sécuritaire en épargnant les tissus sains et augmentant ainsi le contrôle de la maladie.

#### **0.1.4. L'IRM-linac**

Depuis quelques décennies déjà, plusieurs équipes de chercheurs du monde entier ont investi temps et efforts à créer ce qui semblait, de prime abord, impossible à accomplir ; la combinaison d'un appareil de traitement de radiothérapie externe à une IRM. Le but optimal étant d'augmenter l'efficacité des traitements en imageant le patient, sans dose de radiation ionisante supplémentaire,

pendant tout le traitement et d'adapter celui-ci aux changements anatomiques inter- et intrafractionnels.

Les deux modalités sont de nature mutuellement allergique l'une à l'autre. Les ondes RF utilisées pour accélérer les électrons dans le guide d'onde de l'accélérateur linéaire pourraient interférer avec le processus d'imagerie alors que le champ magnétique de l'IRM impacte la trajectoire des électrons créés lors du traitement.

	Radiation de traitement	Champ magnétique	Orientation du champ
Elekta Unity [25]	7 MV linac	1.5 T	Perpendiculaire
Linac-MR de l'Université d'Alberta [52]	6 ou 10 MV linac	0.5 T	Aligné
MRIdian de ViewRay [63]	3 sources Co-60	0.35 T	Perpendiculaire
IRM-linac australien [47]	4 ou 6 MV linac	1 T	Aligné ou perpendiculaire

TABLEAU 0. I. Les différents systèmes de radiothérapie guidés par IRM à travers le monde.



FIGURE 0.4. Le système IRM-linac des compagnies Elekta et Philips créé à Université d'Utrecht aux Pays-Bas [25].

La configuration de la géométrie, de l'énergie de la radiation ainsi que l'intensité du champ magnétique des différents prototypes développés varient tel qu'indiqué au tableau 0. I. Comme le Centre hospitalier de l'Université de Montréal recevra un appareil Elekta Unity dans un avenir rapproché, seul ce système sera abordé un peu plus en détails. La figure 0.4 montre cet appareil

de traitement. Il s'agit d'un accélérateur linéaire compact de 7 MV Elekta (Crawley, Royaume-Uni) placé dans le plan transversal d'une résonance magnétique modifiée de 1.5 T Achieva de Philips (Best, Pays-Bas). Un tel champ magnétique permet une qualité diagnostique des images produites. Cependant, tel que mentionné précédemment, l'effet de celui-ci sur les électrons créés à l'intérieur du patient entraîne un comportement plus complexe du dépôt de dose que normalement modélisé dans les systèmes de plan de traitement. L'effet du mouvement des électrons sur la dose dépend de l'orientation du faisceau de radiation relative à celle du champ magnétique. La force magnétique,

$$\mathbf{F}_B = q(\mathbf{v} \times \mathbf{B}), \quad (0.1.3)$$

où  $q$  est la charge de l'électron,  $\mathbf{v}$  sa vitesse et  $\mathbf{B}$  le champ magnétique, interagit avec les électrons créant un effet de retour qui est particulièrement amplifié aux interfaces air-tissus. La géométrie perpendiculaire du système Unity d'Elekta ainsi que l'intensité de champ magnétique élevée en comparaison aux autres prototypes augmentent l'effet de retour des électrons, et amènent un défi technologique supplémentaire. Il a toutefois été démontré que l'utilisation de multiples champs parallèlement opposés en *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) peut régler les problèmes liés au champ magnétique [14]. De plus, des méthodes de calculs de planification dosimétrique par Monte Carlo permettent de produire des plans de traitement qui comprennent tous les effets physiques et peuvent prédire un dépôt de dose plus réaliste [14].

#### 0.1.4.1. Le processus de planification pour IRM-Linac

L'intégration d'images IRM dans le processus de traitement mène à des applications cliniques potentiellement bénéfiques. Outre l'avantage majeur au niveau du contraste supérieur des tissus mous, voici quelques usages pertinents à la radiothérapie [106] [10] [9] [8] [2] [75] [51] :

- Diagnostic et suivi de la maladie ;
- Adaptation du traitement ;
- Délimitation de la tumeur et des organes à risque ;
- Information sur la fonctionnalité des tissus ;

- Possibilité de faire plusieurs examens et de les répéter sans donner de dose de radiation ionisante ;
- Analyse du mouvement tumoral et des organes internes ;
- Possibilité de faire de la perfusion et donc d'estimer les zones actives contribuant aux échanges gazeux dans les poumons ;
- Méthode de suivi respiratoire non invasive (aucune implantation de marqueurs tumoraux) ;
- Distinction entre l'organe et la masse tumorale ;
- Stadification du cancer ;

Concrètement, diverses séquences IRM de planification sont effectuées afin d'obtenir de l'information sur l'anatomie du patient ainsi que sur le mouvement de la tumeur. De plus, des séquences d'imagerie fonctionnelle s'ajoutent à la planification du traitement, ce qui en fait un atout majeur. Une décision éclairée peut alors être prise par rapport au niveau d'oxygénation de la tumeur ou de la densité de cellules cancéreuses [102]. Une augmentation locale de la dose sur certaines parties de la tumeur pourrait permettre un meilleur contrôle de la maladie.

La philosophie future de traitement est alors extrêmement différente de la méthode conventionnelle qui consiste à déplacer rigidement le patient afin d'adhérer le mieux possible au plan de traitement : le plan de traitement sera adapté à l'anatomie et aux changements quotidiens du patient [60]. Le positionnement peut se faire de façon plus précise grâce à des images de qualité supérieure à celles présentement utilisées en salle de traitement. Dans une approche idéalisée de cette technologie, la délimitation de la tumeur et des organes à risque se feraient à chaque fraction. Une application future serait d'inclure le mouvement en temps réel de la tumeur à l'aide d'imagerie rapide afin de la suivre et de limiter le champ de radiation avec le mouvement dynamique de collimateurs multi-lames (DMLC) pendant l'administration du traitement. Une accumulation continue de la dose offrirait un support inégalé pour calculer la distribution de la dose au volume tumoral et aux tissus sains à chaque instant. Tous ces avantages peuvent mener à une réduction des marges de traitement et à une escalade de dose. Cependant, se rendre vers ce but optimal nécessite un travail de recherche et développement immense. Dans un avenir rapproché, la gestion du mouvement débutera par des techniques moins complexes, tels que le ciblage ou bien une adaptation

intrafractionnelle du plan simplement basée sur l'accumulation de dose du traitement délivré sans contraintes dues au mouvement.

Dans le cas du processus de traitement basé sur la tomodensitométrie, la reproduction incertaine des conditions d'imagerie de planification augmente les incertitudes sur la qualité du traitement puisque les organes à risque et la tumeur peuvent avoir été déformés et la position du patient peut avoir légèrement changé. Dans le cas du processus pour l'IRM-linac, ces incertitudes devraient être réduites puisque l'information quotidienne de l'anatomie du patient est disponible pour l'adaptation du traitement. Cependant, il existe des côtés négatifs à un processus basé en totalité sur l'IRM. Tout d'abord, aucune information n'est directement disponible par rapport au coefficient d'atténuation, ce qui est primordial pour calculer correctement la dose déposée. En effet, contrairement aux images CT, le signal IRM n'est pas relié à la densité électronique des tissus, rendant le calculer de ce coefficient difficile. Plusieurs techniques sont présentement développées pour remédier à ce problème grâce à des pseudo-CT. Une façon de faire consiste à utiliser plusieurs séquences diverses afin d'extraire différentes structures de l'anatomie, telles que les os et les tissus mous [46]. Des méthodes basées sur un atlas ou sur le recalage d'un CT à une IRM permettent aussi d'obtenir les coefficients d'atténuation nécessaires [101]. Un autre aspect à considérer est la distorsion géométrique d'images IRM [105]. Le contrôle qualité à ce niveau sera crucial, puisqu'il ne sera pas possible d'utiliser la puissance de l'IRM-linac en étant incertain de l'exactitude géométrique des images. Finalement, la sélection des patients pouvant bénéficier de cette nouvelle technologie est limitée par divers aspects comme la grosseur de la tumeur, la souffrance de claustrophobie, l'utilisation d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur incompatible avec l'IRM, ou bien la présence d'implants métalliques dans le corps du patient.

## 0.2. BUTS DE L'ÉTUDE

L'arrivée récente de la technologie de l'IRM-linac soulève plusieurs sujets de recherche dans le domaine de la physique médicale, et il est essentiel d'évaluer le potentiel ainsi que les limites d'un tel appareil de traitement. Cette étude a comme objectif le développement d'outils applicables aux traitements guidés par résonance magnétique, plus précisément sur des algorithmes de suivi en

temps réel de tumeurs cancéreuses. Suite à cette présente introduction du sujet, le chapitre 1 décrit les principes de base de l'imagerie par résonance magnétique ainsi que les séquences typiquement utilisées lors d'acquisitions d'images dynamiques. Le chapitre 2 introduit le chapitre 3, un article sur un algorithme de contour automatique et de suivi en temps réel de tumeurs pulmonaires. Par la suite, le chapitre 4 présente le chapitre 5, portant sur un algorithme de prédiction de mouvement de tumeurs pulmonaires. Le chapitre 6 introduit le chapitre 7, une étude de la robustesse et de l'exactitude d'un algorithme de suivi en temps réel applicable aux tumeurs mobiles du thorax et de l'abdomen. Finalement, le dernier chapitre conclut cette étude doctorale en soulignant l'impact des résultats et les perspectives futures. La figure 0.5 présente une vue d'ensemble des contributions scientifiques de cette thèse ainsi que la méthodologie utilisée pour les diverses étapes.

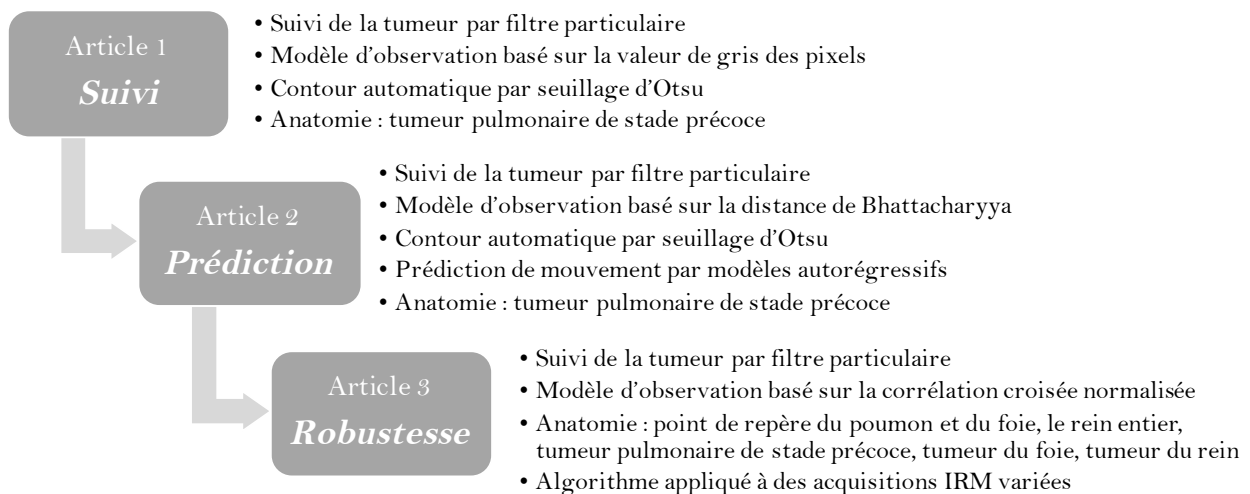


FIGURE 0.5. Présentation des contributions scientifiques et de la méthodologie de la thèse doctorale.

# Chapitre 1

---

## L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

Bien que la découverte de la résonance magnétique nucléaire n'ait été faite qu'en 1946 par Felix Bloch et Edward Purcell de façon indépendante, la première image ne fût produite qu'en 1973. L'utilisation de radiation non ionisante en fait une technique d'imagerie de choix, plus particulièrement lorsque la fréquence de l'examen est élevée, pour les femmes enceintes ainsi qu'en pédiatrie. Le contraste élevé des tissus mous est particulièrement mis à profit pour l'imagerie du cerveau, de l'abdomen et des articulations alors que l'information sur les processus métaboliques présente une imagerie fonctionnelle propre à l'IRM. L'origine du nom provient du phénomène de résonance magnétique nucléaire. Le mot magnétique souligne l'utilisation d'un champ magnétique alors que le mot résonance démontre le principe que la fréquence d'oscillation du spin nucléaire est égale à la fréquence de la radio fréquence appliquée. C'est cependant en raison de la mauvaise interprétation du mot nucléaire que celui-ci a été retiré du nom [19].

Le principe de fonctionnement peut être facilement séparé en trois étapes, soit l'excitation, la détection et l'acquisition [19]. Les sections suivantes résument bien chacune de ces parties, en plus d'aborder les séquences d'imagerie rapide.

### 1.1. EXCITATION

L'imagerie par résonance magnétique donne de l'information sur le noyau des atomes. Un moment magnétique est créé lorsque le nombre de protons ou de neutrons qui constituent le noyau est impair. Bien que plusieurs atomes soient de bons candidats, le noyau d'hydrogène, qui est constitué d'un seul proton, est d'une abondance supérieure dans le corps humain et possède le plus grand

moment magnétique. C'est pourquoi cet élément est utilisé pour la majorité des techniques de résonance magnétique. Lorsqu'un champ magnétique  $\mathbf{B}_0$  est appliqué, une plus grande proportion de spins s'aligne parallèlement à celui-ci, selon l'axe z, et demeure ainsi dans un état de plus basse énergie. C'est l'excès de spins parallèles qui crée la magnétisation longitudinale, celle dirigée dans le sens du champ magnétique [40]. La distribution d'alignement des spins résultante est prédite par la distribution de Boltzmann :

$$\frac{n_-}{n_+} = e^{\frac{-\Delta E}{kT}} \quad (1.1.1)$$

où  $n_+$  et  $n_-$  sont le nombre de spins parallèles et anti-parallèles, respectivement.  $\Delta E$  est la différence d'énergie entre les deux niveaux,  $k$  est la constante de Boltzmann ( $1.381 \times 10^{-23}$  joules/K) et  $T$  est la température absolue du corps en degrés Kelvin.

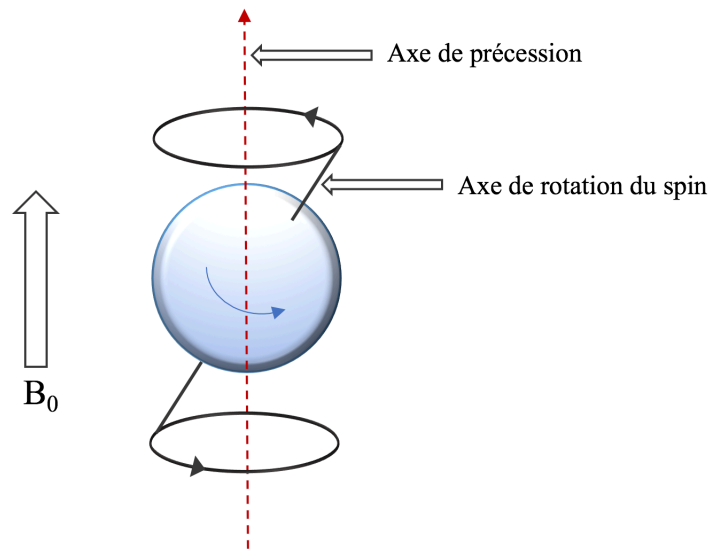


FIGURE 1.1. Le spin de l'atome.

Comme représenté à la figure 1.1, une précession des spins autour l'axe du champ magnétique est produite à une fréquence linéairement proportionnelle à celui-ci, la fréquence de Larmor :

$$f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0, \quad (1.1.2)$$

où  $\gamma$  représente le rapport gyromagnétique. Chaque élément possède son propre rapport gyromagnétique et celui de d'hydrogène est de 42.58 MHz/T.



Afin de créer un phénomène de résonance et d'interférer correctement avec le spin, une même fréquence de rotation doit être utilisée. En IRM, le principe de résonance survient lorsqu'une onde radio (RF) de fréquence égale à celle de la fréquence de Larmor transfère son énergie à un atome. Pour ce faire, un pulse RF est appliqué et vient briser l'équilibre des spins de façon à ce que la composante magnétique du pulse RF interagissent avec le moment magnétique du spin. En changeant la durée de l'application de l'onde RF ainsi que son amplitude, il est possible d'obtenir divers angles de nutation, qui correspondent aux angles de rotation de la magnétisation.

## 1.2. DÉTECTION

Lorsque la magnétisation est orientée selon l'axe z, aucun signal n'est produit puisque les spins, qui précessent tous à la même fréquence, ont des orientations ou des phases aléatoires les uns par rapport aux autres et annulent ainsi la composante transversale qui est essentielle à la détection en IRM. Cette magnétisation transversale agit comme un aimant en rotation, ce qui induit un courant dans une antenne réceptrice et produit le signal IRM communément appelé *free induction decay* (FID). Un seul noyau ne peut produire un signal suffisamment élevé pour être détecté. Le signal reçu est alors la constitution des signaux de milliard d'atomes à la fois.

Suite à l'application du pulse RF qui permet d'orienter la magnétisation dans le plan transversal, le retour à l'équilibre est géré par deux temps de relaxation distincts, soit le  $T_1$  et  $T_2$ , qui sont caractéristiques des tissus. La dynamique de la magnétisation nucléaire  $\mathbf{M}$  est décrite par l'équation de Bloch [40] :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \mathbf{M} \times \gamma \mathbf{B} - \frac{M_x \mathbf{i} + M_y \mathbf{j}}{T_2} - \frac{(M_z + M_0) \mathbf{k}}{T_1} \quad (1.2.1)$$

La magnétisation maximale à l'équilibre dans la direction du champ magnétique est dénotée  $M_0$ . Cette valeur est proportionnelle au nombre de spins et à l'intensité du champ magnétique.  $M_x$  et  $M_y$  sont les composantes de la magnétisation transversale alors que  $M_z$  est la magnétisation longitudinale.

$T_1$ , le temps de relaxation longitudinal, est influencé par le champ magnétique ainsi que par le milieu entourant l'atome, et est d'une durée supérieure à  $T_2$ . Le processus de relaxation se fait entre le proton et les molécules qui oscillent à la fréquence de Larmor. La grosseur, le mouvement

et l'interaction des molécules influencent grandement le temps de relaxation. Par définition, le temps  $T_1$  correspond au temps où la magnétisation a retrouvé 63% de sa valeur d'origine à la suite d'un pulse RF produisant un angle de nutation de 90 degrés. Voici l'expression mathématique du redressement de la magnétisation longitudinale en fonction du temps :

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}). \quad (1.2.2)$$

$T_2$ , le temps de relaxation transversal, est dépendant du déphasage avec les autres spins et dépend très peu du champ magnétique. Suite au pulse de l'onde RF, les spins s'orientent selon l'axe transversal et sont tous en phase. Cependant, peu de temps après, la cohérence de phase se perd. Le temps  $T_2$  correspond au temps où la magnétisation transversale  $M_{xy}$  a retrouvé 37% de sa valeur d'origine est représenté par cette expression mathématique :

$$M_{xy}(t) = M_0(e^{-t/T_2}). \quad (1.2.3)$$

Le temps de relaxation  $T_2^*$  est le résultat des inhomogénéités du champ magnétique provenant du champ principal et des agents de susceptibilité présents dans le tissu. Ce temps est donc représentatif de la réalité entière du phénomène de déphasage et est inférieur à  $T_2$  puisque les spins seront plus rapidement déphasés.

### 1.3. ACQUISITION

Lorsqu'une onde RF à la fréquence de Larmor est appliquée à un volume, tous les spins qui le constituent sont affectés et il devient impossible de détecter une section de l'anatomie en particulier. C'est alors qu'interviennent les gradients dans les directions x, y et z, qui permettront de distinguer spatialement la provenance du signal dans ces trois directions. Comme le champ magnétique est un peu augmenté ou diminué par ces gradients, la fréquence de précession changera selon la position spécifique des spins et une RF à une fréquence différente sera utilisée pour entrer en résonance avec une position en particulier.

L'intensité de chaque fréquence spatiale est déposée dans une matrice de l'espace de Fourier. Il faut tout d'abord appliquer un gradient de sélection de coupe ( $G_z$ ) qui, comme son nom l'indique,

sélectionne une coupe d'anatomie à imager. Afin de remplir la matrice de l'espace de Fourier de ce plan de coupe, des gradients d'encodage de phase ( $G_y$ ) et de fréquence ( $G_x$ ) sont utilisés pour sélectionner respectivement les lignes et les colonnes de la matrice. Le signal temporel capté par l'antenne est donné par :

$$S(t) = \iint \rho(x,y) e^{i\omega_0 t + i\gamma G_x t + i\gamma G_y \tau} dx dy, \quad (1.3.1)$$

où  $\rho(x,y)$  est la densité de spins dans le voxel et  $\tau$  est la durée de l'application du gradient  $G_y$ . Le terme  $e^{i\omega_0 t}$  représente la précession de Larmor des spins et peut être bougé à l'extérieur de l'intégrale puis ignoré afin de garder seulement la variation produite par les gradients. En posant  $k_x = (-\gamma G_x t)$  et  $k_y = (-\gamma G_y \tau)$ , on obtient :

$$S(t) = \iint \rho(x,y) e^{-ik_x x - ik_y y} dx dy. \quad (1.3.2)$$

Une transformée de Fourier traduit ensuite cette information en données spatiales, soient les images médicales :

$$\rho(x,y) = FT^{-1}[S(k_x, k_y)] = \iint S(k_x, k_y) e^{ik_x x + ik_y y} dk_x dk_y. \quad (1.3.3)$$

Le centre de la matrice de l'espace de Fourier représente les basses fréquences spatiales alors que les extrémités sont les fréquences maximales en  $x$ ,  $y$  et  $z$ . Ceci se traduit par la forme grossière de l'anatomie ainsi que le contraste de l'image au centre de la matrice, et la résolution en périphérie.

#### 1.4. LES SÉQUENCES IRM DE BASE

Les différentes séquences IRM permettent de faire varier et optimiser le contraste de certains tissus. Celui-ci dépend du signal qui est influencé par plusieurs paramètres dont la densité protonique, le temps de répétition (TR), le temps d'écho (TE), les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  ainsi que le signal provenant de l'écoulement des fluides. Le temps d'écho est défini comme la période de temps entre le pulse RF et le maximum du signal, tandis que le temps de répétition indique le temps entre chaque répétition de la séquence. Le tableau 1. I montre l'impact des temps d'écho et de répétition sur la pondération des images IRM.

	Pondération $T_1$	Pondération $T_2$	Densité protonique
Temps d'écho	court	long	court
Temps de répétition	court	long	long

TABLEAU 1. I. Les temps d'écho et de répétition en fonction du type de contraste.

### 1.4.1. Écho de spin

L'écho de spin est une séquence de base permettant d'annuler les effets d'inhomogénéité du champ magnétique. Un pulse de 90 degrés est tout d'abord appliqué pour basculer la magnétisation dans le plan transversal. Les spins se déphasent ensuite les uns par rapport aux autres selon le temps de relaxation  $T_2^*$ . Après un temps égal à  $TE/2$ , un pulse de 180 degrés est appliqué et les spins reviennent en phase à un temps  $TE$ .

#### 1.4.1.1. Inversion-Récupération

La séquence d'inversion-récupération utilise un pulse initial de 180 degrés qui vient basculer la magnétisation longitudinal dans l'axe des z négatif. Après un temps  $TI$ , temps d'inversion, un pulse de 90 degrés est appliqué afin de placer les spins dans l'axe transversal. Comme dans la séquence d'écho de spin, un pulse de 180 degrés est appliqué à  $TE/2$  afin d'obtenir un signal à  $TE$ .

### 1.4.2. Écho de gradient

L'écho de gradient est semblable à l'écho de spin dans l'optique où un pulse initial de 90 degrés est utilisé pour basculer la magnétisation dans le plan transversal. Cependant, l'écho est créé en appliquant des gradients de champ magnétique qui induiront un déphasage puis une cohérence de phases des spins. Les gradients augmenteront ou diminueront localement le champ magnétique ce qui fera varier la fréquence de précession et augmentera alors le déphase entre les spins. En appliquant ensuite des gradients opposés à  $TE/2$ , un écho peut être produit à un temps  $TE$ .

## 1.5. IMAGERIE RAPIDE ET ÉVALUATION DU MOUVEMENT

Les tissus pulmonaires sont très différents des tissus normalement imagés par résonance magnétique autant par leur densité physique que par leur composition. En effet, la densité d'un poumon sain rempli d'air se situe autour de  $0.26 \text{ g/cm}^3$ , ce qui implique, par exemple, que le signal en IRM sera environ le quart de celui du cerveau [90]. Le rapport signal sur bruit devient un défi d'optimisation entre les temps d'acquisition clinique et la résolution spatiale. D'une autre part, l'oxygène présent dans l'air que l'on respire est paramagnétique tandis que les tissus sont diamagnétiques. Une différence de susceptibilité magnétique est produite aux interfaces et crée un gradient de champ magnétique local, accélérant ainsi le déphasage lors de technique d'imagerie par écho de gradient. Le temps apparent de relaxation transversale,  $T_2^*$ , peut être aussi bas que 2 ms pour un champ magnétique de 1.5 T [106]. Les inhomogénéités du champ magnétique augmentent en fonction de l'intensité du champ. Les systèmes utilisant un bas champ magnétique sont alors avantageés sur ce point.

En plus des problèmes de susceptibilité magnétique aux interfaces, les poumons sont affectés par un autre phénomène : la respiration. Certaines séquences doivent être optimisées pour obtenir des images de qualité avec un temps d'acquisition égal à la capacité d'un patient à garder une respiration bloquée, ce qui varie en fonction du patient. Une respiration bloquée en expiration est utile pour avoir un meilleur signal puisque la densité des protons dans chaque voxel sera augmentée. Par ailleurs, une acquisition en inspiration bloquée est utilisée pour avoir un meilleur contraste des nodules et des vaisseaux puisque, sans le mouvement des poumons, le parenchyme paraîtra plus foncé. Il est aussi possible de faire une acquisition en imageant une section d'intérêt du poumon à plusieurs reprises à une certaine phase de la respiration. Plusieurs systèmes peuvent être utilisés pour aider à reproduire les acquisitions dans la bonne phase respiratoire, tel qu'un système de ventilation attaché autour du thorax du patient ou un navigateur qui image le diaphragme et corrèle à la trace respiratoire [94]. D'autres acquisitions peuvent être faites en respiration libre.

Tout comme les poumons, d'autres organes bougent pendant la respiration. Ces organes sont généralement situés dans la partie supérieure de l'abdomen, tel que le rein, le foie et le pancréas. De façon idéale, une acquisition volumique 4D par IRM présenterait une information complète

sur le déplacement de l'anatomie du patient pendant la respiration. Cependant, cette technique est limitée par son manque de contraste et de résolution. C'est donc pourquoi la majorité des articles scientifiques portant sur le suivi en temps réel de tumeur par IRM utilise l'IRM dynamique qui image de façon continue une tranche d'épaisseur fixe de l'anatomie en deux dimensions.

Depuis maintenant plus d'une décennie, les scientifiques se penchent sur l'utilisation de cette technique pour évaluer le déplacement de tumeurs. Plathow *et al.* [72] ont démontré que la caractérisation des déplacements du diaphragme, de la tumeur pulmonaire ainsi que de la paroi thoracique durant la totalité du cycle respiratoire est possible grâce à une séquence dynamique à une fréquence de trois images par seconde. Cette fréquence permet une visualisation continue du déplacement pour une respiration naturelle ou forcée. De plus, l'impact des effets secondaires de la radiation sur le déplacement de la tumeur et du poumon, tel que la dyspnée et la fibrose, est quantifiable par IRM dynamique en évaluant la différence de la mobilité de la tumeur pré et post-radiothérapie [71]. Au delà des déplacements, cette technique d'imagerie a été utilisée par Akata *et al.* [2] pour visualiser l'invasion tumorale dans la paroi thoracique. Une étude de Von Siebenthal *et al* [104] a évalué les champs de déformation des poumons sur une durée de dix minutes ; ce qui en fait une technique unique pour évaluer l'évolution continue de l'anatomie en un grand laps de temps et ce sans donner de dose au patient. D'autres équipes de recherche se sont penchées sur l'évaluation de la corrélation entre les mouvements internes et externes du patient pour les traitements guidés par des signaux externes reliés à la respiration [53] [45]. Cai *et al.* [20] ont travaillé sur le développement d'une technique rétrospective d'IRM-4D en utilisant une partie de l'anatomie, telle que le diaphragme, comme indicateur du cycle respiratoire du patient. Ceci élimine alors le besoin d'utiliser des appareils externes d'enregistrement de la trace respiratoire afin de synchroniser les acquisitions IRM. De plus, des algorithmes de suivi en temps réel ont été abordée dans nombreuses études qui utilisent l'imagerie dynamique [116, 99, 26, 12, 83, 93, 96].

Les sections suivantes portent sur deux séquences d'imagerie rapide utilisées dans cette étude.

### **1.5.1. Spoiled gradient echo (SPGR)**

Il s'agit de l'acquisition d'un écho de gradient après une excitation RF de bas angle de nutation ( $\alpha < 90$  degrés) suivie de la destruction de la magnétisation restante, d'où le terme "spoiled". Un

contraste en  $T_2^*$  est acquis, mais tout dépendant du temps de répétition et de l'angle de nutation, un contraste en densité de protons ou en  $T_1$  peut être obtenu. Dans le cas de l'imagerie du poumon, un TE inférieur ou égal à 1 ms doit être utilisé afin d'obtenir un signal du parenchyme pulmonaire, ce qui implique que l'angle de nutation doit être petit ( $\alpha < 10$  degrés) afin de minimiser son contraste en  $T_1$ . En effet, le  $T_1$  du parenchyme est relativement long et se situe à 1300 ms pour un champ magnétique de 1.5 Tesla.

Des techniques d'imagerie en parallèle et d'interpolations de coupes permettent d'imager la totalité du volume pulmonaire avec des coupes à chaque 5 mm, et ce dans le temps requis pour ne faire qu'une seule respiration bloquée, c'est-à-dire, de l'ordre de quinze secondes. Une répétition de la séquence à basse résolution permet une acquisition dynamique de l'anatomie pour pouvoir ainsi suivre le mouvement de la tumeur.

### 1.5.2. *Balanced steady state free precession (bSSFP)*

La principale séquence dynamique utilisée dans cette étude doctorale est la *Balanced steady state free precession* (bSSFP). Bien que la séquence bSSFP soit rarement utilisée en imagerie diagnostique due à son contraste proportionnel au ratio de  $T_2/T_1$ , elle présente de nombreux avantages au niveau fonctionnel et morphologique. Le régime stationnaire, ou *steady-state*, signifie que la magnétisation reste constante entre chaque répétition de la séquence. L'équation suivante présente la magnétisation transversale durant ce phénomène de régime stationnaire qui survient après approximativement  $5 \times T_1$  [11] :

$$M_{ss,xy}^+ = M_0 \frac{(1 - E_1)(1 - E_2 e^{-i\phi}) \sin \alpha}{C \cos \phi + D}, \quad (1.5.1)$$

où  $E_{1,2} = e^{-T_{1,2}/TR}$ ,  $C = E_2(E_1 - 1)(1 + \cos \alpha)$  et  $D = (1 - E_1 \cos \alpha) - (E_1 - \cos \alpha)E_2^2$ . De plus,  $\phi$  est l'angle de précession et  $\alpha$  est l'angle de nutation.

Ce type de séquence est très semblable à la précédente, à l'exception que la magnétisation transversale restante est recentrée au lieu d'être détruite à la fin de chaque temps de répétition. Cette séquence peut produire de l'imagerie rapide avec un bon rapport signal sur bruit. Dans cette étude doctorale, des séquences bSSFP ayant une résolution temporelle allant de 167 à 765 ms

sont utilisées. Dans d'autres domaines d'imagerie, telle que l'imagerie cardiaque, une fréquence de quelques dizaines de millisecondes est atteignable [107]. De toute évidence, une meilleure résolution temporelle affectera négativement la qualité de l'image.

Le défaut majeur de cette séquence est sa sensibilité aux inhomogénéités de champ qui produit des artefacts de bandes, représentés par des bandes sombres dans l'image. Ce type d'artéfact pourrait être problématique pour les dessins du contour externe du patient. En fait, cette information importante est située en périphérie de l'image et c'est aussi à cet endroit que le champ magnétique peut se montrer moins uniforme. Ces bandes sombres peuvent aussi être retrouvées à des interfaces, par exemple entre le poumon et le foie.



# Chapitre 2

---

## INTRODUCTION À UN ALGORITHME DE CONTOUR AUTOMATIQUE ET DE SUIVI EN TEMPS RÉEL DE TUMEURS PULMONAIRES PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DYNAMIQUE

### 2.1. TRAITEMENT DE SIGNAL BAYÉSIEN

L'évolution de la performance des ordinateurs permet maintenant de simuler le comportement de procédés dynamiques complexes à l'aide d'échantillonnage Monte Carlo (MC) ainsi que des chaînes de Markov Monte Carlo (MCMC). La notion de l'approche stochastique Monte Carlo représente ici l'utilisation d'échantillons aléatoires qui, une fois moyennés sur un très grand nombre de points, permet de diminuer l'erreur de calcul et de converger vers la probabilité *a posteriori* désirée.

Le théorème de Bayes est à la base de toutes techniques d'inférences bayésiennes. Celles-ci permettent d'extraire un signal à partir de mesures bruitées. Dans le cas de l'extraction de la variable  $X$  à partir de données bruitées  $Z$ , la distribution *a posteriori*  $\Pr(X|Z)$ , est estimée après la prise de mesures. Cette distribution est construite à partir du théorème de Bayes, qui donne la probabilité *a posteriori* de  $X$  sachant  $Z$  :

$$\Pr(X|Z) = \frac{\Pr(Z|X) \times \Pr(X)}{\Pr(Z)}, \quad (2.1.1)$$

où  $\Pr(X)$  est la probabilité *a priori* de  $X$ ,  $\Pr(Z|X)$  la fonction de vraisemblance et  $\Pr(Z)$  l'évidence. Cette dernière est un facteur qui permet de normaliser la distribution *a posteriori* afin que son intégrale donne l'unité. Cette relation statistique peut être transposée à des situations de variables dynamiques qui sont dépendantes du temps :

$$\Pr(X_t|Z_t) = \frac{\Pr(Z_t|X_t) \times \Pr(X_t)}{\Pr(Z_t)}. \quad (2.1.2)$$

Chaque membre de cette équation garde la même définition que précédemment. L'estimation de  $X_t$  est donnée par :

$$\Pr(X_t|Z_t) \Rightarrow X_t = \arg \max_{X_t} \Pr(X_t|Z_t), \quad (2.1.3)$$

où  $\arg \max_{X_t}$  permet de trouver la valeur à laquelle la distribution  $\hat{\Pr}(X_t|Z_t)$  est la plus élevée. La distribution de la prédiction est alors obtenue par l'équation suivante :

$$\Pr(X_{t+1}|Z_t) = \int \Pr(X_{t+1}|(X_t, Z_t)) \times \Pr(X_t|Z_t) dX_t. \quad (2.1.4)$$

Une méthode stochastique permet de désigner plusieurs échantillons aléatoires  $\{X(i)\}$  à partir d'une distribution  $\Pr(X)$ . L'estimé est donné par :

$$\Pr(X) \approx \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \delta(X - X(i)), \quad (2.1.5)$$

une distribution de probabilité massique, avec un poids  $\frac{1}{N}$  et un échantillon  $X(i)$ .

La méthode MC soulève beaucoup d'intérêt afin de résoudre des problèmes non-linéaires, particulièrement en utilisant une approche basée sur des modèles. Cette dernière permet d'incorporer un modèle mathématique de l'évolution dynamique d'un phénomène physique et des mesures à un processeur bayésien afin d'affronter un problème complexe. Cela permet d'incorporer les connaissances générales du problème physique en incluant aussi le bruit des mesures et l'incertitude du modèle lui-même. Une meilleure connaissance *a priori* de la phénoménologie des mesures permettra une performance supérieure du processeur bayésien.

### 2.1.1. Le filtre particulaire

Le filtre particulaire (FP) est une technique stochastique séquentielle qui utilise une représentation des signaux dans l'espace des états en évoluant selon leur structure markovienne intrinsèque et utilisant des techniques d'importance d'échantillonnage. Les particules, qui sont représentées par  $N_p$  échantillons aléatoires ayant un état  $\mathbf{x}$ , ont chacune un poids associé  $\{\mathbf{x}_t^i, W_t^i\}; i = 1, \dots, N_p$ . Combiné avec une méthode MC il est possible de calculer la distribution *a posteriori*.

Une explication en détails de chaque étape du filtre particulaire est présentée dans le prochain chapitre. Chaque particule est une représentation d'un état possible, mais c'est le poids de celle-ci qui permet de dire si cet état en question est plus vraisemblable. En d'autres mots, le poids associé à une particule représente le chance de survie de celle-ci et est proportionnel à la probabilité de la mesure. La densité de particules augmente alors dans la région où la probabilité de la mesure est plus élevée. Ces concepts sont bien représentés par la figure 2.1 où chacune des étapes de l'algorithme ont été illustrées pour les temps  $t - 1$  à  $t + 1$ . Les flèches relient chaque cercle jaune à leur probabilité de vraisemblance, illustrée ici par la courbe pointillée. Les particules qui possèdent une plus haute probabilité seront représentées en plus grand nombre à l'étape de ré-échantillonnage. Cette figure souligne bien la simplicité qui se cache derrière cette méthode séquentielle. Les particules sont propagées et mises à jour à chaque fois que de nouvelles mesures sont disponibles.

Une étape importante du filtre particulaire est le ré-échantillonnage de particules afin d'éviter un problème de dégénérescence. Ce type de problème survient lorsque seulement quelques particules détiennent la majorité du poids et que trop d'effort de calcul est mis sur des particules de contribution négligeable. Le but du ré-échantillonnage est de générer un nouvel ensemble de particules à partir des particules actuelles en augmentant le nombre de celles qui avaient précédemment un poids supérieur. De cette même façon, les particules ayant des poids négligeables se verront disparaître. Sur la figure 2.1, les poids sont traduits par la grosseur des cercles bleus foncés alors que les cercles bleus pâles sont le résultat du ré-échantillonnage. Les cercles jaunes sont une dispersion des cercles bleus pâles basée sur le modèle de prédiction du système. Le nombre total  $N_p$  de particules est toujours conservé. Tel que mentionné précédemment, l'augmentation de ce nombre total de particules permet la convergence vers une distribution optimale.

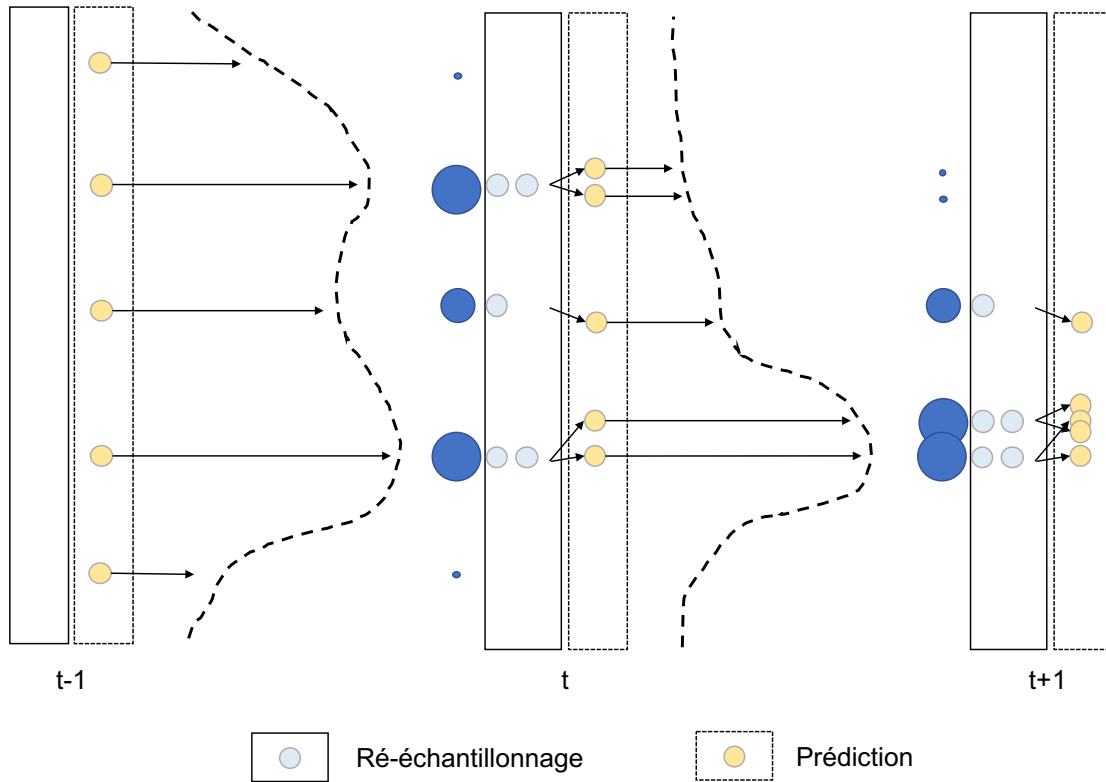


FIGURE 2.1. Les étapes de l’algorithme de filtre particulaire. Les cercles jaunes représentent les particules qui ont été dispersées à l’étape de prédiction. La probabilité de vraisemblance  $\Pr(Z|X)$ , représentée ci-haut par une ligne pointillée, permet de calculer le poids de chaque particule, traduit par les cercles bleus foncés. Le ré-échantillonnage, illustré par les particules bleues pâles, est basé sur le poids des particules précédentes.

L’estimation de la distribution *a posteriori* est donnée par :

$$\Pr(\mathbf{x}_t|Z_t) \approx \sum_{i=1}^{N_p} W_t^i \delta(\mathbf{x}_t - \mathbf{x}_t^i). \quad (2.1.6)$$

Dans le cadre de cette étude doctorale, le filtre particulaire est utilisé afin de localiser la tumeur au fil des acquisitions. En obtenant la position précise de la tumeur, une technique de seuillage d’image est appliquée localement et le contour automatique de la tumeur est ainsi créé.

## 2.2. MISE EN CONTEXTE DE L’ARTICLE SCIENTIFIQUE

Dans le département de radio-oncologie du CHUM, l’acquisition d’images IRM pour la planification des traitements n’est utilisée que pour certains types de cancers. Au moment du début du projet, dans le cas spécifique du cancer du poumon, le processus de planification basé sur la

tomodensitométrie était utilisé pour tous les patients et aucune acquisition IRM n'était acquise. Un protocole de recherche a donc été rédigé et approuvé par le comité d'éthique du CHUM afin d'introduire cette étape dans le processus de planification des patients qui se sont portés volontaires à l'avancement de cette recherche. Le protocole en question consiste à imager une cohorte de patients en position de traitement pour ensuite analyser rétrospectivement les images acquises. Ceci permet de simuler une acquisition IRM qui serait semblable à celle acquise lors d'un traitement par IRM-linac. En d'autres mots, il est possible de développer des outils pour des applications aux traitements par IRM-linac sans avoir accès à cette machine. De plus, l'intensité du champ magnétique de l'appareil IRM du département de radio-oncologie est identique à celle du prototype développé par Elekta et Philips, c'est-à-dire 1.5 T. Physiciens, radio-oncologues et radiologistes se sont joints au projet du protocole de recherche, plaçant ainsi le CHUM comme un des premiers centres au monde à proposer l'imagerie par IRM pour la radiothérapie du poumon.

### **2.2.1. Résultats et impacts**

L'article présenté au prochain chapitre porte sur le développement d'un nouvel algorithme de suivi en temps réel de tumeur pulmonaire de stade précoce par résonance magnétique. La séquence dynamique utilisée produit quatre images par seconde d'un plan sagittal de l'anatomie thoracique du patient passant à travers la tumeur. De cette façon, le déplacement peut être enregistré pour les directions inférieure-supérieure ainsi qu'antérieure-postérieure. La technique de filtre particulière, telle qu'abordée dans le prochain chapitre, se base sur le signal IRM de la lésion. En d'autres mots, chaque particule évolue au cours de l'acquisition en se basant sur leur vraisemblance à être localisée sur la tumeur à partir du signal de l'image. La valeur du signal IRM à la position de la particule est comparée au signal moyen de la tumeur. Cette valeur de comparaison est obtenue en contournant préalablement la tumeur sur dix images. Un masque du déplacement de la tumeur est aussi acquis afin de limiter la section de l'image servant à l'algorithme. De plus, une méthode de contour automatique basée sur le seuillage d'Otsu a été ajoutée à l'algorithme de suivi afin d'obtenir la déformation intrafractionnelle de la tumeur à la même fréquence que celle de l'imagerie. Cette étape nécessite l'acquisition préalable d'un masque de la forme générale de la tumeur.

Pour cette première partie d'étude doctorale, les images de quatre patients ayant des tumeurs de différentes caractéristiques ont été sélectionnées. Le manuscrit présente alors une preuve de concept de la méthode. Un environnement de simulation a été développé sur MATLAB afin d'évaluer rétrospectivement l'algorithme sur des images acquises à l'IRM. Les résultats rapportés au prochain chapitre sont basés sur une comparaison avec les contours d'une radio-oncologue et montrent une très bonne concordance autant pour la position de suivi de la tumeur qu'au niveau du contour automatique de celle-ci. L'écart entre les centroïdes, les coefficients de Dice, de rappel, de précision ainsi que la distance d'Hausdorff sont les métriques utilisées pour l'évaluation. Celles-ci sont expliquées quantitativement et qualitativement à la section 3.3.3.1. Les différentes surfaces de la figure 3.6, nommées TP (*True Positive*), TN (*True Negative*), FP (*False Positive*) ainsi que FN (*False Negative*), sont utilisées pour trois des métriques énumérées ci-haut. TP représente les pixels de l'image incluent dans le contour automatique de la tumeur qui ont été validés par la présence de ces mêmes pixels dans le contour de l'expert. Contrairement à cela, TN représente les régions de l'image qui ont été exclues des deux types de contours. La surface FP est définie par des pixels qui ont été considérés comme étant une région tumorale par le contour automatique alors que l'expert avait exclu celles-ci de son contour. Finalement, FN est la surface qui représente les pixels ayant été exclus du contour tumoral de l'algorithme, mais qui étaient inclus dans le contour de l'expert.

L'impact de ce travail est, sans équivoque, important pour les traitements guidés par IRM puisque la position et le contour de la tumeur seront nécessaires afin de diriger le faisceau de radiation et les collimateurs multilames. Cette étude amène une partie de la solution à la dernière, et plus complexe, étape soulevée pour les traitements SBRT de poumon guidés par IRM [60] :

- (1) Diagnostic et stadification ;
- (2) Délimitation de la tumeur et des organes à risque pour le plan de traitement ;
- (3) Positionnement du patient et adaptation du plan aux changements interfractionnels de l'anatomie du patient ;
- (4) Suivi intrafractionnel de la tumeur et adaptation en ligne du plan de traitement.

La minimisation des effets secondaires est toujours une préoccupation en radiothérapie, particulièrement chez la population fragile que constituent les patients non opérables atteints d'un

cancer pulmonaire. Suivre continuellement la tumeur permettrait de la cibler plus précisément, d'estimer les répercussions possibles du mouvement respiratoire sur les mouvements internes et de limiter les effets secondaires, potentiellement en diminuant l'étendue du champ de traitement de façon sécuritaire. En plus de ne donner aucune dose de radiation ionisante au patient, la fréquence élevée d'imagerie permet de diminuer les incertitudes sur la position de la tumeur. Un suivi précis de la tumeur pourrait aussi amener une ouverture vers les traitements SBRT de tumeurs pulmonaires centrales où l'augmentation de la dose est grandement limitée par les organes à risque du médiastin. La méthode pourrait, de plus, être utilisée dans le processus de planification de traitement en utilisant le mouvement et la déformation de la tumeur tout au long de l'acquisition afin de créer un volume ITV plus représentatif de la réalité. L'intérêt de la communauté scientifique à l'égard des résultats du manuscrit est aussi soulevé au tableau 2. I, où une liste des présentations en lien avec ce travail est présentée.

### **2.2.2. Les points forts de l'étude**

La technique à la base de l'algorithme de suivi, le filtre particulaire, se voit une méthode polyvalente et prometteuse qui n'est qu'à ses débuts dans les applications au domaine de la médecine. Dans une ère où la science des données gagne en popularité, il est impressionnant de voir que les résultats obtenus dans l'étude présentée au prochain chapitre sont comparables aux résultats de l'étude basée sur les réseaux de neurones de l'équipe de l'Université d'Alberta [114]. Comme la recherche reliée à l'IRM de tumeurs pulmonaires est dans une phase exploratoire récente et que peu d'articles ont été publiés à ce sujet, cette dernière étude est la seule comparaison possible d'un algorithme de suivi et de contour automatique de tumeur pulmonaire faite sur une cohorte de patients. Malheureusement, une comparaison parfaite ne peut se faire qu'avec les mêmes données patient, ce qui n'est pas le cas présent.

Cette étude soulève une nouvelle alternative qui possède une simplicité d'implémentation marquée. Contrairement à une méthode basée sur l'entraînement où une acquisition préalable permet d'accorder un temps de calcul relié à l'entraînement, les étapes préliminaires au fonctionnement de l'algorithme sont courtes et ne nécessitent pas d'être faites lors d'une acquisition antérieure. L'impact d'un changement de la fréquence ou de l'amplitude de respiration du patient n'a aucun effet

sur la performance de l'algorithme puisque celui-ci est dépendant exclusivement de l'information fournie quelques instants avant l'hypothétique traitement.

En outre, l'algorithme de suivi de tumeur pulmonaire présenté au prochain chapitre n'est nullement affecté par l'effet stochastique du filtre particulaire. En évaluant l'algorithme à plusieurs reprises pour une même image de l'acquisition, la position des milliers de particules varie, mais le centre de masse de celles-ci reste constant. Finalement, les temps de calcul de l'ordre de quelques millisecondes rapportés dans l'étude placent cette technique comme un candidat potentiel en termes de suivi effectué en temps réel.

### **2.2.3. Les particularités de l'étude**

Une des faiblesses de cette étude est qu'elle est seulement adaptée aux tumeurs pulmonaires de stade précoce. Une tumeur ayant une grande superficie dans le plan sagittal demanderait un nombre trop élevé de particules et il serait plus difficile de bien couvrir la tumeur afin de calculer le centre de masse. De plus, puisque chacune des particules compare leur signal avec une valeur de référence, il est impossible d'étendre l'algorithme tel qu'il est développé pour d'autres régions de l'anatomie comme l'abdomen. Dans cette région, les organes et tumeurs sont généralement entourés de signal IRM semblable et il est plus difficile de distinguer la tumeur de son environnement. De plus, l'algorithme de contour automatique pourrait être affecté négativement par une trop grande déformation de la tumeur en comparaison au moment où le masque de la forme de la tumeur a été pris. De toute évidence, bien qu'une marge soit ajoutée au masque de la trajectoire de la tumeur lors des premiers cycles respiratoires, un changement drastique de la respiration entraînant la tumeur à l'extérieur de ce masque empêcherait le bon fonctionnement de l'algorithme. Dans un contexte clinique, des ajouts à l'algorithme pourraient être apportés afin d'arrêter le traitement dans les cas extrêmes mentionnés ci-haut.

La preuve de concept apportée au prochain chapitre inclut seulement quatre patients. Une plus grande cohorte de patients permettraient de mieux évaluer la robustesse de l'algorithme. Il serait aussi intéressant d'approfondir la comparaison des résultats à l'aide de contours provenant de différents radio-oncologues.



## 2.3. CONTRIBUTIONS ET PERMISSIONS DES AUTEURS

Alexandra Bourque

- Idée originale du projet
- Développement de l'algorithme (Le filtre particulière est adapté d'un code d'échange libre MathWorks®)
- Écriture partielle du protocole de recherche clinique
- Détermination du protocole expérimental
- Calculs
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

Stéphane Bedwani

- Support scientifique
- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Édith Fillion

- Écriture partielle du protocole de recherche clinique
- Recrutement de patients
- Délimitation des tumeurs pulmonaires en tant qu'expert

Jean-François Carrier

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

La figure 2.2 présente l'accord des coauteurs à inclure l'article *A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging* dans cette thèse doctorale.

#### Description de l'article

**Titre :** A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging

**Auteurs :** Alexandra E. Bourque, Stéphane Bedwani, Édith Filion et Jean-François Carrier

**Publié dans :** Medical Physics **43**, 5161 (2016)

#### Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise **Alexandra Bourque** à inclure cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre **Suivi en temps réel de tumeurs cancéreuses par résonance magnétique et applications à la radiothérapie**.

Stéphane Bedwani	—	—	Date: <u>17 mai 2017</u>
Édith Filion	—	—	Date: <u>24 mai 2017</u>
Jean-François Carrier	—	—	Date: <u>24 mai 2017</u>

FIGURE 2.2. Accord des coauteurs pour l'article *A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging*.

## 2.4. PERMISSION DE L'ÉDITEUR

La permission d'inclure l'article *Medical Physics* **43**, 5161 (2016) dans cette thèse de doctorat a été accordée par Copyright Clearance Center le 23 mai 2017 pour l'éditeur John Wiley and Sons (licence numéro 4114820393665).

## 2.5. PRÉSENTATIONS

Le tableau 2. I liste les présentations en lien avec le premier article de cette étude doctorale.

TABLEAU 2. I. Liste des présentations en lien avec les résultats de l'article *A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging*.

Congrès	Ville, Pays	Date	Type de présentation
Journée des sciences des données en santé de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Mai 2017	Conférencière invitée
Évènement de clôture du mois de la recherche étudiante 2017 de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Avril 2017	Conférencière invitée
Concours Ma thèse en 180 secondes	Montréal, Canada	Mars 2017	Oral
Symposium SAPHARI du département de physique de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Mars 2017	Conférencière invitée
Séminaire Maandagmiddagvoordracht	Utrecht, The Netherlands	Novembre 2016	Conférencière invitée
Rencontre annuelle de American Association of Physicists in Medicine (AAPM)	Washington, États-Unis	Juillet 2016	Oral
Symposium Magnetic Resonance in Radiation Therapy (MR in RT)	Ann Arbor, États-Unis	Juin 2016	Oral
Journée académique du département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Février 2016	Affiche
Journée étudiante de l'Association Québécoise des Physicien(ne)s médicaux cliniques (AQPMC)	Montréal, Canada	Décembre 2015	Oral
Journée académique du Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)	Montréal, Canada	Octobre 2015	Affiche



## Chapitre 3

---

# ARTICLE 1 : A PARTICLE FILTER BASED AUTOCONTOURING ALGORITHM FOR LUNG TUMOR TRACKING USING DYNAMIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**Alexandra E. Bourque**

*Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

**Stéphane Bedwani**

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

**Édith Filion**

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

**Jean-François Carrier**

*Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560*

*rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

(Received 12 February 2016, and in revised form 8 July 2016. Accepted for publication 8 August 2016. Published 23 August 2016.)

### 3.1. ABSTRACT

**Purpose :** This study introduces a novel autocontouring algorithm based on particle filter for lung tumors. It is validated on dynamic magnetic resonance (MR) images and is developed in the context of MR-linac treatments.

**Methods :** A sequential Monte Carlo method called particle filter is used as the main structure of the algorithm and is combined with Otsu's thresholding technique to contour lung tumors on dynamic MR images. Four non-small cell lung cancer (NSCLC) patients were imaged with a 1.5 T MR for 60 seconds at a rate of 4 images per second and were asked to breathe normally. Prior to treatment, some image processing is required by the proposed algorithm, which includes a manual contour of the tumor, the tumor's displacement, and its descriptive statistics. During treatment, the contours are automatically generated by thresholding around the center of mass of the particles. A comparison with the expert's contours is obtained by calculating the Dice similarity coefficient (DSC), the precision, the recall, the Hausdorff distance (HD) and the difference in centroid positions ( $\Delta d$ ).

**Results :** This autocontouring algorithm is independent of pre-treatment training and presents continuous adaptability as provided by the nature of particle filters. The number of particles is proportional to the area of the tumor and increases the computational time at a rate of 2 ms for every 500 particles, whereas the contouring step adds a constant 14 ms. The contours' comparison is obtained with a mean DSC of 0.89 to 0.91, mean precision of 0.88 to 0.91, mean recall of 0.89 to 0.95 and mean  $\Delta d$  of 0.6 to 2.0 mm.

**Conclusion :** This work presents a proof of concept of a new autocontouring algorithm for NSCLC patients on dynamic MR images. The contours were generated in good agreement with the expert's contours.

**Key words** : MRI-linac, lung tumor tracking, intrafraction segmentation, motion compensation and particle filter

### 3.2. INTRODUCTION

By integrating image guidance into radiation therapy, one aims to increase the geometrical accuracy of the treatment and, consequently, reduce normal tissue irradiation. In the specific case of lung tumors, many technologies already exist to take into account respiratory motion using external or internal surrogates [103, 65, 41, 89, 24]. However, the correlation between external surrogates' signal and the tumor's position might diverge while the surgical procedure for the implantation of internal markers can be dangerous for the patient [100, 7]. These markers could also migrate, which would decrease the validity of the correlation with the tumor's motion [54]. Moreover, none of these advanced techniques provide information about inter- and intrafractional shape variations of the tumor.

A MR-linac (MRL) prototype has been developed by the University Medical Center Utrecht which incorporates an Elekta (Stockholm, Sweden) 6-MV linear accelerator in a ring in the mid-transversal plan around a modified 1.5-T Achieva Philips (Best, The Netherlands) MRI [55]. This state-of-the-art machine provides intrafractional visualization of the tumor and its surrounding tissues with superior soft-tissue contrast. Other variations of this technology present diverse configurations of magnetic field strengths and beam energies [36, 63, 47]. While most of the applications of the MRL are for abdominal cancers, it has been concluded that technical advances decreasing treatment geometrical uncertainty can lead to a major improvement in treatment results of NSCLC patients [18, 26, 57]. Furthermore, lung tumors are of great interest for MRL treatments because of their significant range of motion, which can reach up to 50 mm in superior-inferior, 24 mm in anterior-posterior, and 12 mm in left-right directions [23, 87, 35]. A balanced steady-state free precession sequence (bSSFP) is used in order to image, at a rate of four images per second, a two dimensional plane passing through the tumor [81]. Such frequency was chosen to follow the recommendation of AAPM Task Group 76 stating that the total time delay of the system should be less than 500 ms for real-time tracking purposes dealing with respiratory motions [49]. Along

these lines, it is feasible to stay under this upper limit of 500 ms when considering calculations and beam repositioning.

In the context of MRL treatments, knowing the exact location of the tumor is crucial to guide the radiation beam to the right position [26, 113]. The contour also needs to be continuously adapted to conform the multileaf collimator to the geometry of the tumor. Thus, this task needs to be automated into a real-time contouring algorithm as the current gold standard is the manual contour of the tumor by an expert. In the literature, Yun *et al.* presented a phantom study of an autocontouring algorithm based on normalized cross-correlation [115]. This latter was then improved by a pulse-coupled neural network and applied to *in vivo* images [114].

The main structure of the developed algorithm is based on particle filtering. It is a sequential Monte Carlo method based on Bayesian state-space representation to approximate probability distributions with discrete random measures [21]. Particle filter is a valuable tool in the field of signal processing, and tracking moving deformable object is one of its many applications [5, 66, 78]. Recently, this method has been used for medical purposes in image segmentation and respiratory motion compensation [86, 77, 30].

This study introduces a novel autocontouring algorithm based on a particle filter for NSCLC patients using *in-vivo* dynamic MR images. The description of the algorithm, the clinical acquisitions as well as the performance, evaluated by comparing the autocontours with an expert's contours, are reported in the following sections.

### 3.3. MATERIALS AND METHODS

#### 3.3.1. Particle filter implementation

The particle filter is based on a Bayesian state-space probabilistic evolution as shown in figure 3.1 [21]. It is a recursive cycle divided in three steps : the prediction using the dynamic model, the observation of the image and the correction. The filtering equation is based on the states,  $\mathbf{X}_t = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{t-1}, \mathbf{x}_t\}$ , and the observations,  $\mathbf{Z}_t = \{\mathbf{z}_1, \dots, \mathbf{z}_{t-1}, \mathbf{z}_t\}$ , from time 1 to  $t$  :

$$\Pr(\mathbf{x}_t | \mathbf{Z}_t) \propto \Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t) \int \Pr(\mathbf{x}_t | \mathbf{x}_{t-1}) \Pr(\mathbf{x}_{t-1} | \mathbf{Z}_{t-1}) d\mathbf{x}_{t-1}, \quad (3.3.1)$$



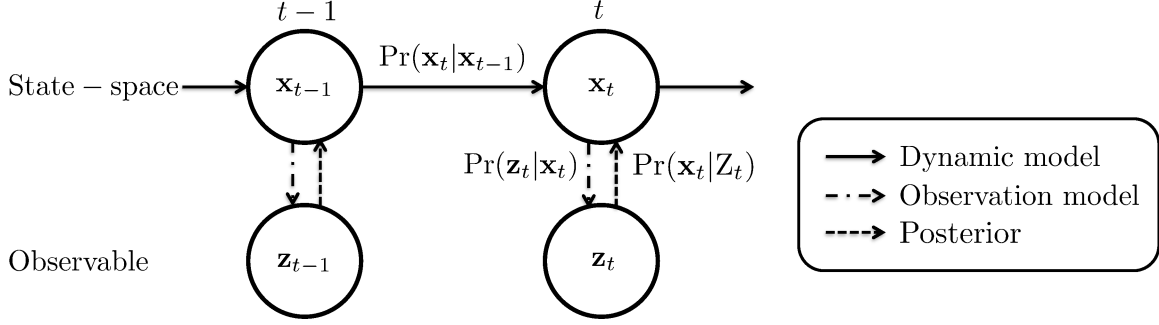


FIGURE 3.1. State-space representation.

where  $\Pr(\mathbf{x}_t|Z_t)$  is the probability of  $\mathbf{x}_t$  given  $Z_t$ , called the posterior estimate.  $\Pr(\mathbf{z}_t|\mathbf{x}_t)$  is the observation model or likelihood,  $\Pr(\mathbf{x}_t|\mathbf{x}_{t-1})$  is the dynamic model and  $\Pr(\mathbf{x}_{t-1}|Z_{t-1})$  is the posterior estimate at time  $t-1$ . The posterior probability distribution is calculated from point masses, called particles, which are represented by  $N_p$  random samples with associated importance weights  $\{\mathbf{x}_t^i, W_t^i\}; i = 1, \dots, N_p$ . A sequential Monte Carlo method is employed to estimate the instantaneous distribution from these weights and particle states :

$$\Pr(\mathbf{x}_t|Z_t) \approx \sum_{i=1}^{N_p} W_t^i \delta(\mathbf{x}_t - \mathbf{x}_t^i). \quad (3.3.2)$$

Each particle is described by a state. This state vector represents the kinematic characteristics relevant to the system's description, which are the position and the speed of the tumor in two dimensions,

$$\mathbf{x}_t = (x, y, \dot{x}, \dot{y}). \quad (3.3.3)$$

Multiplying the state model by the dynamic model,  $F_t$ , makes the particles move and predicts the new states  $\mathbf{x}_t$  of the particles based on the previous states  $\mathbf{x}_{t-1}$ . A gaussian noise,  $\boldsymbol{\omega}_t$ , is also added in order to disperse the particles to consider variability in the motion :

$$\mathbf{x}_t = F_t \mathbf{x}_{t-1} + \boldsymbol{\omega}_t, \quad (3.3.4)$$

$$\begin{bmatrix} x_t \\ y_t \\ \dot{x}_t \\ \dot{y}_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \Delta t & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \Delta t \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{t-1} \\ y_{t-1} \\ \dot{x}_{t-1} \\ \dot{y}_{t-1} \end{bmatrix} + \boldsymbol{\omega}_t. \quad (3.3.5)$$

The observation vector,  $\mathbf{z}_t$ , is the noisy measurements that are related to the state vector. In this case, it is the grayscale value,  $m_i$ , at the position of a given particle. The likelihood is calculated by observing the grayscale value of each particle located at  $(x_i, y_i)$  and compare it to the expected grayscale of the tumor,  $\mu \pm \sigma$ , using a gaussian probability distribution,

$$\Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t^i) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(m_i - \mu)^2}{2\sigma^2}}. \quad (3.3.6)$$

The importance weights,  $W_t^i$ , are calculated from the observation likelihood ratio :

$$W_t^i = \frac{\Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t^i)}{\sum_{i=1}^{N_p} \Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t^i)}, \quad (3.3.7)$$

where

$$\sum_{i=1}^{N_p} W_t^i = 1. \quad (3.3.8)$$

When the weight of a given particle becomes too small, the particle is unlikely to represent a real state. In the step of resampling, all the particles will be redistributed to positions in proportion to their weights. Thus, there will be a highest density of particles at positions where it was more representative of the state. These new samples are assigned with uniform weights that will then be updated at the subsequent observation likelihood calculation. The application of the dynamic model, the observation model and the resampling is performed each time a new image is acquired. Thus, the particles are assigned with new positions and speeds four times per second, as dictated by the imaging rate. The number of particles must be chosen in order to optimize the computational resources and the accuracy of the posterior probability density function.

### 3.3.2. The contouring algorithm

A 1.5 T MRI (MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) is used to acquire images for four NSCLC patients in a supine position with the Body 18 and Spine 32 coils (Siemens Healthcare) during one minute. The patients are asked to breathe normally. This magnetic field strength is chosen to obtain similar tumor contrast and image quality as would the MRL prototype. The images are used directly with no additional modifications. A sagittal slice of 10 mm thickness is acquired for all patients as it generally presents the visualization of the largest axes of movement

of the tumor [49]. This slice thickness is chosen to provide an image of the anatomy with significant signal while reducing out-of-plane motion of the tumor during the respiratory cycle. Also, the superposition of tumoral tissue over 10 mm gives more information about the contours as seen by the beam’s eye view. The bSSFP sequence (voxel size =  $[1.0 \times 1.0 \times 10.0]$  mm<sup>3</sup>, FOV =  $[333.48 \times 450]$  cm<sup>2</sup>, TE = 1.22 ms, TR = 2.87 ms) offers a rate of four images per second (dynamic scan time = 250 ms), which produces 240 images per patient.

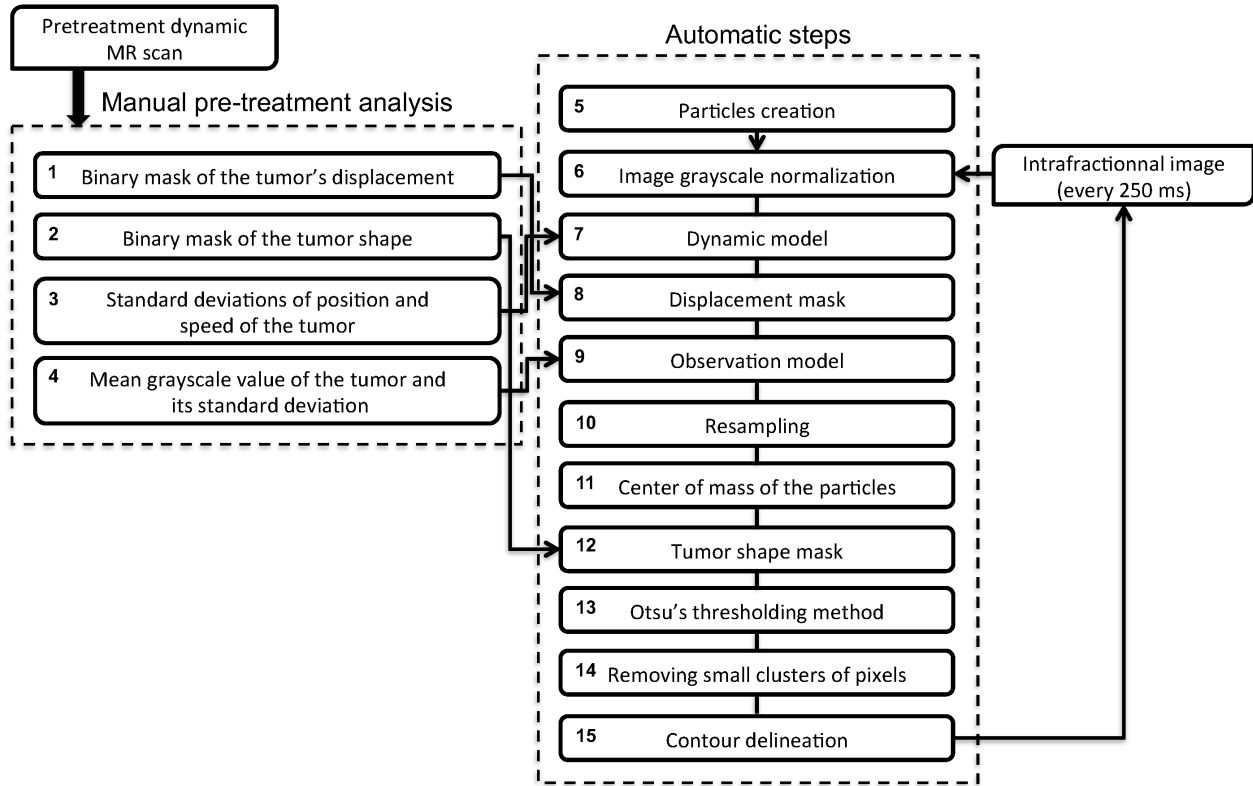


FIGURE 3.2. Flowchart of the algorithm.

The algorithm is structured such that a pre-treatment analysis is done on images from a dynamic MR scan prior to treatment. This analysis is represented by steps 1 to 3 on figure 3.2. The pre-treatment scan is preferably performed on the MRL using the same immobilization accessories as planned for the treatment. The tumor’s displacement mask is defined as a binary mask created by manually contouring the tumor in the first few respiratory cycles and adding any drift of the tumor’s position during the whole scan. For instance, as shown in figure 3.3, this area is enlarged by a 3 mm margin to account for variability in the range of motion or sudden movements created by, for instance, coughing. However, for treatment, this arbitrary margin could be adjusted for each

individual as it has been shown that the high variability of tumor mobility is dependent on its localization in the lungs [72].

The contour of the tumor on the first image of the sequence is used as the binary mask of the tumor shape. A superior tumor signal is obtained on this image because it has not yet reached the steady-state part of the sequence [11]. Thus, the area is increased compared to the contour on the subsequent images, and it is assumed that it represents the general shape of the tumor. Also, the standard deviations of the position and speed of the tumor, which are arbitrary values chosen to locally disperse the particles, are stored as preset for the dynamic model of the particle filter algorithm.

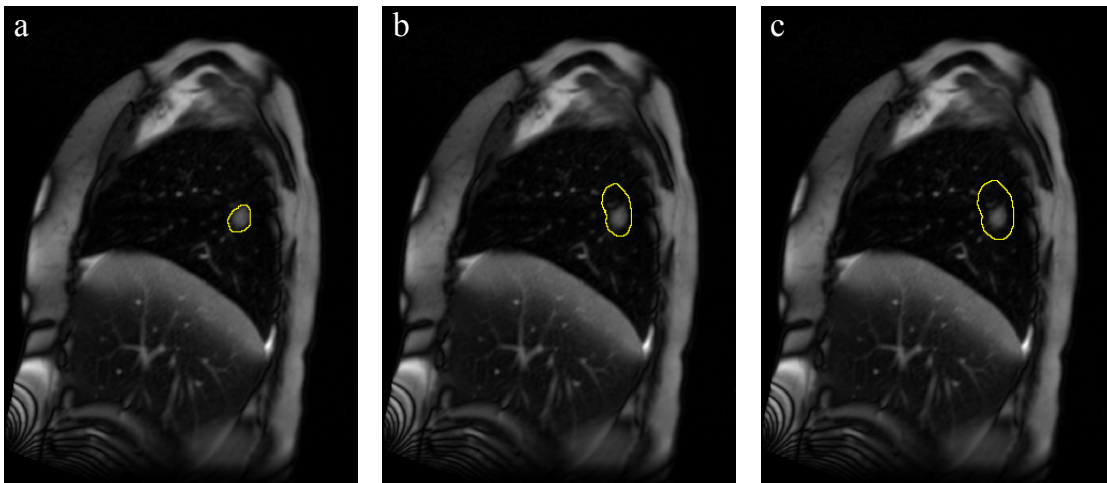


FIGURE 3.3. Images of the pre-treatment analysis for patients 1. (a) Tumor delineation for the binary mask of the tumor shape (step 2 of figure 3.2), (b) tumor displacement without margin, (c) tumor displacement enlarged by a 3 mm margin.

Step 4 is part of the pre-treatment analysis, but should be completed right before the beginning of the treatment. Once the patient is ready and in the treatment position, the bSSFP sequence is acquired for a few seconds and the grayscale of the tumor and its standard deviation are obtained by measuring the normalized image value inside the tumor area. It is important not to use the images obtained during the first second (first 4 images) as their values are overestimated in comparison to the rest of the acquisition. The physician's manual segmentations would take approximately one minute because only ten images are required to compute the grayscale of the tumor and less than five seconds is estimated per segmentation.

Steps 5 to 15 represent the online automatic contouring algorithm. Following the reading of the intrafractional image, a normalization of its grayscale is obtained. Steps 7, 9 and 10 are the integration of the particle filter stated in section 3.3.1. Figure 3.4 shows the development of the algorithm. Particles are created at random positions within the displacement mask (figure 3.4(a)) and the evolution model is applied afterward to these particles (figure 3.4(b)). The displacement mask is then applied on the image such that grayscale values are only visible within that region (figure 3.4(c)). The observation model is simply the grayscale value at every particle's position and is used to resample these particles according to their likelihood (equation (3.3.6)) (figure 3.4(d)). After step 10, the majority of particles are located on the tumor. From there, the center of mass of the particles is computed, and the tumor shape mask is applied at that position (figure 3.4(e)). Afterwards, Otsu's method generates a binary image from an automatic threshold based on the image's histogram inside the tumor shape mask (figure 3.4(f)) [67]. If necessary, an operation then removes from the latter binary image small pixel clusters that are located in peripheral of the main cluster. A contour is finally delineated from the resulting binary image (figure 3.4(g)). Another intrafractional image is then acquired and steps 6 to 15 are repeated, keeping the particles' positions from the previous resample.

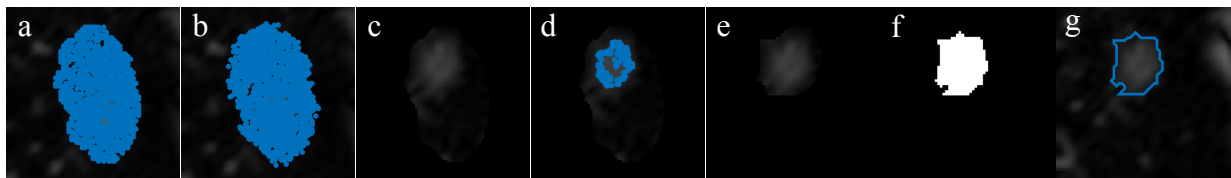


FIGURE 3.4. Magnified images representing the development of the algorithm. (a) Particles creation (step 5 of figure 3.2), (b) application of the dynamic model (step 7), (c) application of the displacement mask (step 8), (d) observation model and resampling (steps 9 and 10), (e) application of the tumor shape mask (step 12), (f) Otsu's thresholding method (step 13), and (g) contour delineation (step 15).

The resampling step is shown more in details on figure 3.5. The particles in (b) are distributed according to the application of the dynamic model, which means that they are not concentrated on the previous tumor position. To illustrate the observation model step, two groups of particles were extracted from the likelihood calculation with an arbitrary threshold dividing high from low probability regions. The particles in light blue hold a highest probability of being on the tumor

whereas the particles in dark blue are unlikely to represent the right position. The final resampling step is showed in (c) where every particles have been resampled to a highest probability position and are now condensed on the tumor. From there, the center of mass of the particles is computed to apply the tumor mask.

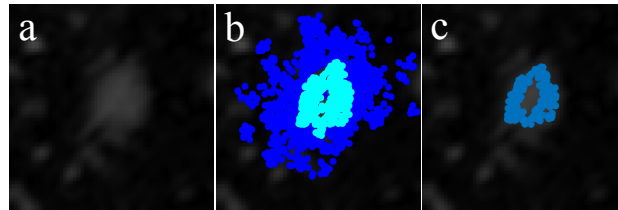


FIGURE 3.5. Visualization of the resampling step. (a) The acquired image. (b) The particles with the highest weights are in light blue whereas the dark blue particles hold a low probability to be at the right position. (c) The totality of particles are resampled according to the highest probabilities.

### 3.3.3. *In-vivo* validation of the algorithm

For validation purposes, a radiation oncologist manually delineated images for a total of 960 images for the four patients of this study, and the same number of images were autocontoured by the proposed algorithm.

#### 3.3.3.1. *Contours similarity analysis*

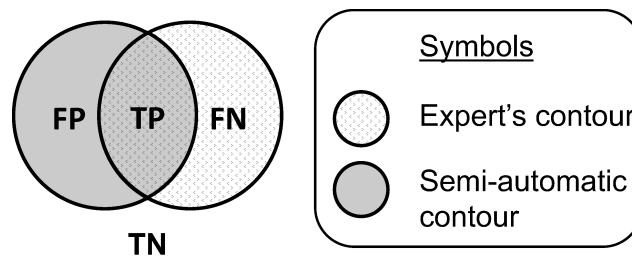


FIGURE 3.6. Area representations for the contour similarity analysis.

Five metrics are calculated in order to compare the contours generated by the algorithm with the ones from the expert's delineation. Figure 3.6 indicates the areas used in the first three :

$$\text{Recall} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}, \quad (3.3.9)$$

$$\text{Precision} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}}, \quad (3.3.10)$$

$$\text{DSC} = \frac{2\text{TP}}{2\text{TP} + \text{FN} + \text{FP}}. \quad (3.3.11)$$

Dice similarity coefficient (DSC) offers a more general similarity information on the comparison. Consequently, one may prefer to look at recall and precision separately to grasp a better understanding of the differences as these metrics can represent the tumor coverage and information on normal tissue irradiation, respectively.

Given two finite point sets  $A = \{a_1, \dots, a_p\}$  and  $B = \{b_1, \dots, b_p\}$ , the Hausdorff distance (HD) measures the Euclidean distance of the point in A that is farthest from any point in B and vice versa [43]. It is defined as :

$$\text{HD}(A,B) = \max(h(A,B), h(B,A)), \quad (3.3.12)$$

where

$$h(A,B) = \max_{a \in A} \min_{b \in B} \|a - b\|, \quad (3.3.13)$$

and  $\|\cdot\|$  is the Euclidean norm on the points of A and B. This latter metric is useful to describe discrepancies at the contours' boundaries.

Also, a last metric is calculated to give information about the ability of the algorithm to accurately give the position of the tumor. It is obtained by comparing the centroids of the algorithm's contours to their respective expert's contours. This distance,  $\Delta d$ , is given as :

$$\Delta d = \sqrt{\Delta x^2 + \Delta y^2}, \quad (3.3.14)$$

where  $\Delta x$  and  $\Delta y$  are the distances in anterior-posterior ( $x$ ) and superior-inferior ( $y$ ) directions between the two centroids.

## 3.4. RESULTS

### 3.4.1. Particle filter optimization

The algorithm is implemented on MATLAB 2014b and runs on a MacBook Pro 2011 2.8 GHz Intel Core i7, 16 GB RAM. The calculation times are given for comparison purposes and vary from

one machine to another. Steps 11 to 14 of figure 3.2 take a 14 ms calculation time for every contour. On the other hand, the total time is influenced by the number of particles used in the particle filter specifically because of steps 6 to 10. This impacts the computational time at a rate of 2 ms for every additional 500 particles. An adequate number is dependent on the area of the tumor and is set to 1500, 1500, 3000 and 3000 particles for patients 1 to 4 respectively. The standard deviations of the location and speed of the tumor were respectively set to 1 mm and 5 mm/ $\Delta t$  for all four patients as these values represent a fraction of the tumor's movement. The order of magnitude of the standard deviations should be chosen to locally spread the particles and ensure that some are located on the next position of the tumor. For the likelihood calculation of equation (3.3.6) it is suggested, based on preliminary results, to use half of the standard deviation of the grayscale of the tumor presented in table 3. I to obtain more accurate results.

### 3.4.2. Dynamic MR images

The measured normalized grayscale values and areas of the tumors as well as their maximum motions in superior-inferior and anterior-posterior axis are shown in table 3. I. These four tumors show a diversity in shapes, locations and motion amplitudes which allows evaluating the limits of the algorithm. As reflected by their range of motion, the tumors of patient 1, 2 and 3 are located in the inferior lobe whereas patient 4's tumor is in the superior lobe. The tumors of patient 3 and 4 are touching the chest wall and patient 2's tumor is at proximity of the diaphragm.

TABLEAU 3. I. Tumor characteristics and motion during data acquisition.

Patient	Grayscale value	Area (cm <sup>2</sup> )	Max. SI (mm)	Max. AP (mm)
1	0.19 ± 0.02	2.9 ± 0.2	27.5	8.8
2	0.20 ± 0.04	2.4 ± 0.2	23.8	7.8
3	0.12 ± 0.02	8.1 ± 0.8	19.6	17.5
4	0.14 ± 0.02	12.5 ± 0.9	5.5	6.0

The results of the contour similarity analysis using the equations of section 3.3.3.1 are represented in table 3. II by a mean DSC of 0.89 to 0.91, mean precision of 0.88 to 0.91, mean recall of 0.89 to 0.95 and mean centroid position difference of 0.6 to 2.0 mm. The areas and shapes of



TABLEAU 3. II. Contours similarity analysis for patient 1 to 4.

Patient	$\Delta d$ (mm)		DSC		Precision		Recall		HD (mm)	
	mean $\pm$ std	min/max	mean $\pm$ std	min/max	mean $\pm$ std	min/max	mean $\pm$ std	min/max	mean $\pm$ std	min/max
1	$0.8 \pm 0.4$	0.0/2.3	$0.91 \pm 0.03$	0.83/0.96	$0.88 \pm 0.06$	0.71/1.00	$0.95 \pm 0.04$	0.79/1.00	$3.3 \pm 1.0$	1.4/5.8
2	$0.6 \pm 0.3$	0.0/1.9	$0.89 \pm 0.03$	0.81/0.95	$0.91 \pm 0.05$	0.73/1.00	$0.89 \pm 0.06$	0.69/0.99	$2.8 \pm 0.7$	1.4/5.1
3	$1.7 \pm 1.1$	0.1/7.9	$0.89 \pm 0.04$	0.65/0.95	$0.88 \pm 0.06$	0.70/0.99	$0.91 \pm 0.06$	0.50/0.99	$4.8 \pm 1.5$	2.8/14.3
4	$2.0 \pm 1.0$	0.2/5.2	$0.91 \pm 0.02$	0.84/0.96	$0.89 \pm 0.04$	0.75/0.98	$0.94 \pm 0.04$	0.82/1.00	$4.9 \pm 1.1$	2.8/8.5

the tumors proportionally affect the  $\Delta d$  errors and the Hausdorff distances. Yet, the other metrics remain invariable for all cases, implying a constant quality of the contours.

The visual differences of the tumor having the highest and worst DSC are shown in figure 3.7 and figure 3.8, respectively, for every patient where the disagreement between the two contours are represented by the gray pixels. Their DSC is 0.96, 0.95, 0.95 and 0.96 for the highest performance, and 0.83, 0.81, 0.65 and 0.84 for the worst cases for patients 1 to 4, respectively. On the other hand, figure 3.9 shows patient 3 during coughing which is a more extreme and limiting scenario. The unexpected shape and displacement of the tumor make the autocontouring more complex.

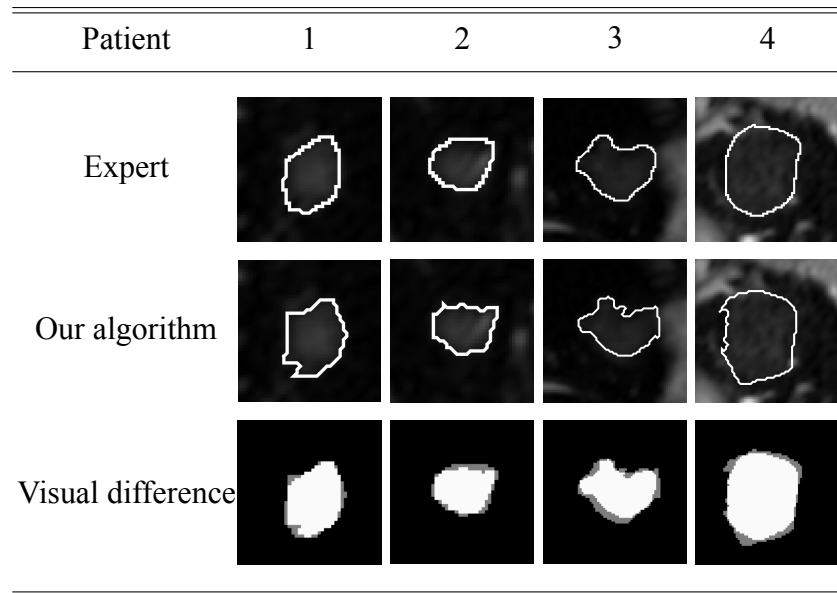


FIGURE 3.7. Visual comparison of the contours for best cases.

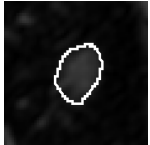
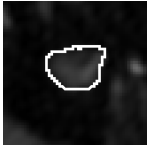
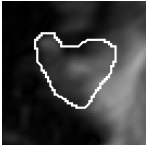
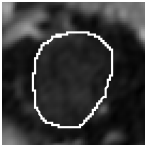
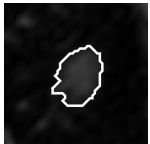
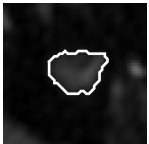
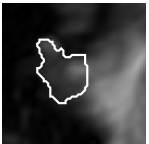
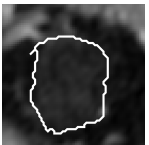

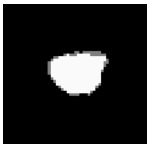

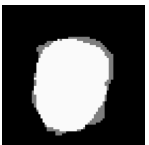
Patient	1	2	3	4
Expert				
Our algorithm				
Visual difference				

FIGURE 3.8. Visual comparison of the contours for worst cases.

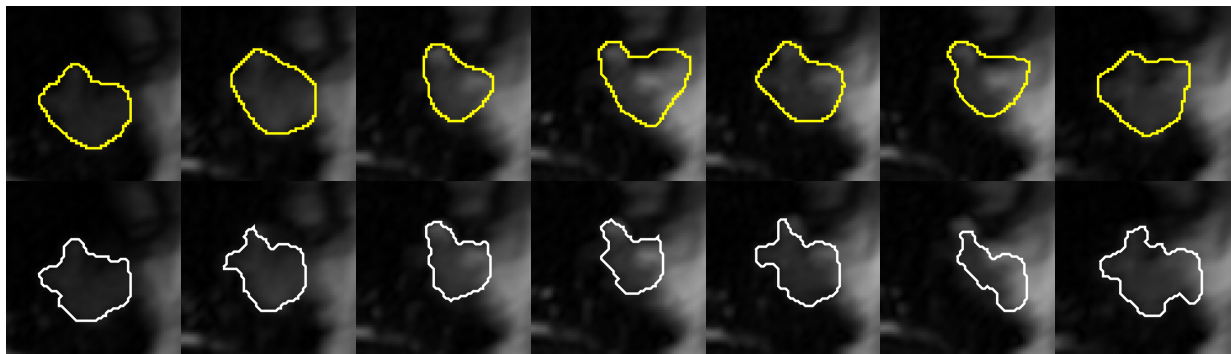


FIGURE 3.9. Temporal evolution (250 ms time step) of the expert's contours (upper row) and the autocontours (lower row) of the tumor of patient 3 while coughing.

### 3.5. DISCUSSION

To the extent of our knowledge of the literature, this work presents the first autocontouring algorithm for lung tumors on dynamic MRI using particle filtering. No phantom was used, since the proof of concept is more realistic using *in vivo* images of NSCLC patients. The advantage of this algorithm is that it is independent of training sets obtained by expert's contours. This concept is well presented in the case of patient 3, figure 3.9, where coughing occurred during the image acquisition. The contours from this part of the sequence were generated even though the tumor shape changed drastically and could not have been predicted from images during normal breathing. Consequently, the constant adaptability of the algorithm makes it a superior tool for real-life

situations. Even though pulmonary tumors are visually well defined on MR images, the benefit of particle filtering is major in cases where tumors are located close to the chest wall, diaphragm, mediastinum or vascular structures. It first recognizes the position of the tumor and specifies a more precise region where the contour should be created. This is well presented in the case of patient 2 where the diaphragm is included in the displacement mask, and patients 3 and 4 where the tumors touch the chest wall. Without the particle filter steps, Otsu's threshold would have included spurious regions. For instance, the percentage of increase in pixels produced within the entire displacement mask compared to the contour generated in the tumor mask is  $(22 \pm 10)\%$ ,  $(42 \pm 17)\%$ ,  $(26 \pm 6)\%$ ,  $(48 \pm 7)\%$  for patients 1 to 4, respectively. Additionally, intertreatment shrinkage of the tumor or changes in its shape wouldn't affect the algorithm and no other planning MRI acquisition would be added to the workflow. Although a few contours are needed for the creation of the displacement mask, these can be generated in a less precise manner by other health professionals because the total area will be subsequently enlarged. As a result, the pre-treatment analysis is undemanding and time efficient.

This novel algorithm was tested for tumors located in both superior (patient 4) and inferior lobes (patients 1 to 3) and the quality of the contours has proven not to be affected by the range of motion of the tumor nor by its area. In the case of a larger tumor, the number of particles has to be increased to properly cover its area and, therefore, provide a more accurate center of mass. Thus, impacting the total computational time. Further work should include a method independent of the area of the tumor and, consequently, the number of particles. Additionally, the fact that the algorithm is affected by the grayscale of the tumor should not be seen as an inconvenience since this value would be adjusted prior to each treatment.

The stochastic impact of the algorithm is shown to be negligible. It was evaluated by comparing the statistics of the contours between a single computation and the average over multiples. This is due to the fact that, although particles are located at different positions at every iteration, their center of mass remains constant.

In comparison to the results obtained by Yun *et al.* with an autocontouring algorithm based on neural networks, similar Dice coefficients are found for all patients, but improvements in distances

between centroid positions and Hausdorff distances are obtained in this study for patients with small tumors [114]. However, recall and precision were not evaluated by Yun *et al.*. On the other hand, the results are subject to the complexity of the tumor's shape as well as its motion, and a fair comparison of the algorithms would imply to input the same data sets. Other studies have evaluated tracking of lung tumors or vascular structures in the lung parenchyma using diverse adaptations of template matching, artificial neural network and optical flow [85, 22, 27, 99, 3]. This particle filter is a time efficient technique and is independent on the range of motion of the tumor, training sets of data, initial template acquisition, and its accuracy is invariable at the end of exhale/inhale.

The irregularities of the contours are accentuated for larger tumors because the histogram method used in this study follows any variation in the grayscale of the image and creates contours that are less smooth than the expert's delineation. This is noticeable on figure 3.9 in the case of patient 3. By combining the information of figures 3.9 (fourth frame from the left) and 3.8, one can notice the increased in area of the expert's contour in the chest wall compared to the other frames, which leads to the lowest DSC of this study. Consequently, it would be interesting to compare the results with other expert's contours for reproducibility and inter-user variability purposes and, also, in order to evaluate if the results obtained in this study are clinically satisfactory.

On a technological point of view, the MR image quality is affected by the tissue composition of the lungs and its lack in proton density [9]. Susceptibility artifacts and image distortion could therefore be present in the images and were not considered in this study. It is however conceivable to add a certain margin to the autocontours to consider such uncertainties. Besides, using the same magnetic field strength as the MRL prototype provides the image quality that is expected during treatments and proves the feasibility of this technique. However, it does not limit the use of this algorithm to 1.5 T MR machines. This work can easily be adapted to any MRL configuration [36, 63, 47].

For this proof of concept, a sagittal acquisition plane is chosen to incorporate the principal axis of motion of the tumors [49]. In the context of MRL treatments, the plane would represent the beam's eye view of the machine and three-dimensional information about the tumor would need to be included. Further work will incorporate the two-dimensional contours created by the algorithm

with the volumetric shape of the tumor for optimal guidance of the MLC during treatment. Studies have proposed alternation of perpendicular planes (for example, sagittal and coronal) to extract 3D information from 2D planes [12, 99, 18, 83]. Nevertheless, experiences in our facility showed that a lack in signal intensity might be present at the intersection of these two planes, which is exactly where the tumor is. Considering this, the image quality is inferior and might affect the algorithm. Alternative solutions or sequence optimization must therefore be considered. Another problem arises in pulmonary tumors where out-of-plane motion may occur during the acquisition. A method will be implemented in the particle filter algorithm to cease contouring if such phenomenon occurs or if the tumor moves out of the displacement mask. Other imaging techniques should also be investigated to ensure a continuous visualization of the tumor and to increase the rate of imaging [80, 81].

The scope of this paper is to develop and apply the particle filter autocontouring algorithm on NSCLC in the specific context of MRL treatments because stereotactic body radiation therapy (SBRT) treatments aim high accuracy on the position and shape of the tumor. The image produced by the bSSFP sequence shows a cross section of the anatomy and lung tumors are easily discernable. The contouring portion of our study is therefore dependent on these conditions. However, particle filtering is a very powerful tool and one could adapt the basics of it to other anatomical sites or real-time imaging modalities with acceptable temporal resolution and tumor contrast. For instance, to adapt for abdominal cancers or organs, the automatic threshold produced by Otsu's method might need to be replaced by another technique to overcome the subtle contrast between the foreground and the background in these regions. Hence, the particle filter would still be applicable but the final contouring step of the algorithm would be different.

### 3.6. CONCLUSION

This novel autocontouring algorithm accurately and efficiently contours the tumor on *in-vivo* dynamic MRI images of four NSCLC patients using particle filtering. The similarities of the contours are presented by a mean DSC of 0.89 to 0.91, mean precision of 0.88 to 0.91, mean recall of 0.89 to 0.95 and mean centroid position difference of 0.6 to 2.0 mm. Further work will

introduce these contours into a motion prediction algorithm towards real-time tumor tracking MRL treatments.

## ACKNOWLEDGEMENTS

AEB is supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada. Also, the authors would like to thank Jean-Charles Côté and Karim Boudam for MRI sequence optimization and image acquisition as well as Dr Marie-Pierre Campeau, Dr Thi Trinh Thuc Vu and Dr Louise Lambert for their contribution to this study.

## DISCLOSURE

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

# Chapitre 4

---

## **INTRODUCTION À UN ALGORITHME DE PRÉDICTION DE MOUVEMENT DE TUMEURS PULMONAIRES POUR LES TRAITEMENTS DE RADIOTHÉRAPIE GUIDÉS PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE**

### 4.1. MISE EN CONTEXTE DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE

Le manuscrit présenté au prochain chapitre porte sur la prédiction de mouvement de tumeurs pulmonaires pour les traitements guidés par IRM. Cette étude est complémentaire à l'algorithme précédent qui porte sur le suivi en temps réel et le contour automatique de tumeurs pulmonaires puisqu'elle trace la suite logique en abordant une façon de diminuer les erreurs de position de la tumeur causées par les délais de la machine. En effet, pour des traitements de radiothérapie basés sur le suivi en temps réel de la tumeur, quelques centaines de millisecondes sont parfois nécessaires entre le moment où l'image est acquise et le mouvement vers la position voulu du faisceau de radiation. En d'autres mots, une fois le faisceau correctement positionné selon les coordonnées provenant d'un algorithme de suivi, la tumeur serait probablement déjà déplacée à un endroit différent. L'ajout de la prédiction de mouvement à l'étude précédente offre une solution plus complète vers une application clinique réaliste.

En ayant une prédiction précise du mouvement de la tumeur, il est aussi possible de s'interroger par rapport à l'impact sur les marges de traitement. L'ajout de ces marges est recommandé par ICRU 50 et ICRU 82 afin de considérer les variations de la forme de la tumeur, de la position de

celle-ci et des incertitudes de la position du faisceau de radiation [76]. La prédiction de mouvement est donc un concept important à maîtriser dans le contexte d'amélioration de la précision et de réduction sécuritaire des marges de traitement.

#### **4.1.1. Résultats et impacts**

L'objectif de ce manuscrit est de fournir une prédiction du mouvement de la tumeur pulmonaire 250 ms dans le futur en plus d'évaluer des marges uniformes et spécifiques au patient basées sur le contour automatique de la tumeur. Le contour projeté à la position prédite est donc celui extrait de l'information reliée à l'image actuelle et aucune prévision n'est faite par rapport à ce contour. Il est assumé que le contour de la tumeur sur l'image acquise est une bonne estimation de la forme de la tumeur 250 ms dans le futur. Les sept patients inclus dans cette étude proviennent du protocole de recherche décrit au chapitre 2.

Comme mentionné au chapitre précédent, le filtre particulaire est basé sur un cycle récursif comprenant trois étapes principales : la prédiction, l'observation de l'image et la correction. Cette prédiction permet de disperser les particules dans une région où la probabilité de retrouver la tumeur sur la prochaine image est élevée. Une première approche fut évaluée en utilisant l'étape de la prédiction telle que décrite dans l'article précédent. En prenant le centre de masse des particules, une position prédite est calculée et amène une précision acceptable sur la majorité du cycle respiratoire. Cependant, le mouvement linéaire de l'équation (3.3.5) apporte généralement un problème aux extrémités du cycle respiratoire, c'est-à-dire à la fin de l'expiration et de l'inspiration. Les particules possèdent une vitesse dans la direction du déplacement de la tumeur. Lorsque celle-ci change de direction, une image supplémentaire est nécessaire afin que la prédiction change aussi de direction. Comme cela augmente l'erreur moyenne sur l'acquisition, une méthode plus sophistiquée a dû être implémentée.

L'impact de cette étude est d'offrir un algorithme de prédiction intégré au filtre particulaire qui ne nécessite aucun entraînement préalable au traitement. Les résultats montrent un gain à ajouter la prédiction, et ce, pour chaque patient. La connaissance de la position prédite fait partie du processus nécessaire à une diminution des marges de traitement et ce manuscrit propose une évaluation de celles-ci de façon uniforme et spécifique à chaque patient de l'étude. Il est pertinent de changer



la mentalité de traitement en adaptant le plus possible les interventions aux patients afin de leur faire bénéficier de tous les avantages liés à la technologie de l'IRM-linac. Le manuscrit présenté au chapitre 5 impactera directement la communauté scientifique qui travaille sur les traitements guidés par IRM. Le tableau 4. I liste les présentations scientifiques auxquelles les résultats de cette étude ont été divulgués.

#### **4.1.2. Les points forts de l'étude**

Les modèles autorégressifs sont présents dans de nombreux domaines, de la prédiction de la demande de courant électrique à la classification d'objets [39, 33]. En obtenant la prédiction avec une telle méthode polyvalente, aucun entraînement n'est nécessaire et le modèle se peaufine à chaque position acquise. L'information sur la prédiction est intégrée à l'algorithme en modifiant le modèle dynamique de l'étude précédente. La vitesse des particules n'est plus nécessaire et seule la position bidimensionnelle de la particule est gardée.

Dans cet article, une nouveauté au niveau de l'observation de l'image est ajoutée à l'algorithme. La distance de Bhattacharyya permet d'assembler les valeurs de pixel entourant chaque particule en un histogramme, et de comparer celui-ci à un histogramme de référence de la tumeur. De cette façon, une particule n'échantillonne plus qu'une seule valeur de signal IRM, mais bien un ensemble autour de celle-ci. C'est ainsi qu'elle ne détient plus une haute probabilité de vraisemblance lorsqu'elle est positionnée sur d'autres parties de l'anatomie ayant des pixels au niveau de gris semblables à celui de la tumeur. L'histogramme comprend beaucoup plus d'information sur l'image qu'une seule valeur de signal IRM, rendant ainsi l'algorithme plus robuste à l'environnement de la tumeur. Ainsi, après l'étape de ré-échantillonnage, les particules seront situées à proximité du centroïde de la tumeur au lieu d'être étendues sur toute sa surface.

#### **4.1.3. Les particularités de l'étude**

Une faiblesse de l'algorithme est son évaluation pour une seule durée de délai. Il serait donc intéressant de développer une méthode pour traduire cette prédiction pour différents temps dans le futur. Cependant, aucune comparaison n'est théoriquement possible avec les autres délais puisque les images où la position de la tumeur est connue à chaque 250 ms.

De plus, le concept d'évaluation des marges abordé dans cette partie d'étude doctorale est purement géométrique. C'est-à-dire, les pixels de la tumeur à la position prédite qui ne sont pas présents dans la surface réelle de la tumeur ne seront pas comptés dans la métrique. Dans les faits, ces pixels auraient tout de même accumulé de la dose dans la pénombre du champ de traitement et la dose totale serait non négligeable. Un algorithme d'accumulation de dose pourrait beaucoup mieux modéliser en trois dimensions un tel impact sur la dose à la tumeur et donner une autre vision d'évaluation des marges de traitement.

## 4.2. CONTRIBUTIONS ET PERMISSIONS DES AUTEURS

Alexandra Bourque

- Idée originale du projet
- Développement de l'algorithme
- Écriture partielle du protocole de recherche clinique
- Détermination du protocole expérimental
- Calculs
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

Jean-François Carrier

- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

Édith Filion

- Écriture partielle du protocole de recherche clinique
- Recrutement de patients

Stéphane Bedwani

- Support scientifique
- Développement de l'algorithme
- Discussion générale du projet
- Révision de l'article

La figure 4.1 présente l'accord des coauteurs à inclure l'article *A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer* dans cette thèse doctorale.

#### Description de l'article

**Titre :** A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer

**Auteurs :** Alexandra E. Bourque, Jean-François Carrier, Édith Filion et Stéphane Bedwani

**Publié dans :** Biomedical Physics & Engineering Express 3 (2017) 035001

#### Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise **Alexandra Bourque** à inclure cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre **Suivi en temps réel de tumeurs cancéreuses par résonance magnétique et applications à la radiothérapie**.

Stéphane Bedwani

Date : 17 mai 2017

Édith Filion

Date : 24 mai 2017

Jean-François Carrier

Date : 24 mai 2017

FIGURE 4.1. Accord des coauteurs pour l'article *A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer*.

### 4.3. PERMISSION DE L'ÉDITEUR

La permission d'inclure l'article *Biomed. Phys. Eng. Express* 3 (2017) 035001 dans cette thèse de doctorat a été accordée par Copyright Clearance Center le 23 mai 2017 pour l'éditeur IOP Publishing (licence numéro 4115880906764).

#### 4.4. PRÉSENTATIONS

Le tableau 4. I liste les présentations en lien avec le second article de cette étude doctorale.

TABLEAU 4. I. Liste des présentations en lien avec les résultats de l'article *A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer*.

Congrès	Ville, Pays	Date	Type de présentation
Journée des sciences des données en santé de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Mai 2017	Conférencière invitée
Évènement de clôture du mois de la recherche étudiante 2017 de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Avril 2017	Conférencière invitée
Concours Ma thèse en 180 secondes	Montréal, Canada	Mars 2017	Oral
Symposium SAPHARI du département de physique de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Mars 2017	Conférencière invitée
Séminaire Maandagmiddagvoordracht	Utrecht, The Netherlands	Novembre 2016	Conférencière invitée
Rencontre annuelle de l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO)	Boston, États-Unis	Septembre 2016	Oral
Journée étudiante de l'Association Québécoise des Physicien(ne)s médicaux cliniques (AQPMC)	Montréal, Canada	Décembre 2015	Oral

## Chapitre 5

---

# ARTICLE 2 : A PARTICLE FILTER MOTION PREDICTION ALGORITHM BASED ON AN AUTOREGRESSIVE MODEL FOR REAL-TIME MRI-GUIDED RADIOTHERAPY OF LUNG CANCER

**Alexandra E. Bourque**

*Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

**Jean-François Carrier**

*Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

**Édith Filion**

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

## Stéphane Bedwani

*Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

(Received 17 March 2017, and in revised form 28 March 2017. Accepted for publication 5 April 2017. Published 24 April 2017.)

### 5.1. ABSTRACT

This work introduces a 2D motion prediction algorithm for lung tumors applied to dynamic MR images that combines intrafractional tumor deformations. It is developed in the context of MR-linac treatments and evaluates uniform and patient-specific margins about the gross tumor volume to optimize the tumor coverage. Seven early stage non-small cell lung cancer patients were imaged in treatment position with a 1.5 T magnetic resonance using a balanced steady-state free precession sequence for one minute at a rate of four images per second and were instructed to breathe normally. The particle filter, in combination with the autoregressive model, is used to sequentially track and predict the tumor position 250 ms in the future from the current image. In addition, the autocontour extracted from a previous study (Bourque *et al.*, *Medical Physics* **43**, 2016 (9), 5161-5169) is projected to the predicted position and various margins are evaluated. Averaged over all patients, the root mean square errors are  $(1.3 \pm 0.5)$  mm and  $(2.0 \pm 0.8)$  mm with and without prediction, respectively, and the difference in centroid position is  $(1.1 \pm 0.4)$  mm with the prediction. The addition of the prediction algorithm leads to inferior errors for all cases. With such predictor, enlarging the propagated contour by a uniform 2 mm margin leads to a minimum recall of 97% over the entire patient population. Considering patient-specific margins based on  $2\sigma$  of the Gaussian distribution around the mean error, the margins vary from 0.8 to 3.0 mm in anterior-posterior direction and from 1.2 to 3.2 mm in the superior-inferior direction. This study concludes that the advantage of such prediction algorithm highly depends on the tumor motion characteristics. For both uniform and patient-specific margins evaluation, smaller treatment margins could be used

when combined to an accurate tracking and motion prediction algorithm. These results could offer guidance for future MR-guided lung tumor treatments.

**Keywords** : MR-linac, lung tumor tracking, motion prediction, motion compensation and particle filter

## 5.2. INTRODUCTION

In radiation therapy treatments of lung tumors, motion compensation is crucial to minimize geometrical uncertainties and spare organs at risk [57]. The movement of such tumors can be affected independently by both respiratory and cardiac motions, and shows two distinct types of inter-cycle variations [49, 59]. First of all, the amplitude of movement can change from one cycle to another and drift over the full length of the acquisition [13]. On the other hand, the overall respiratory motion can vary between each treatment [92]. Thus, the frequency and trajectory of the tumor's movement may not be assumed as constant, which increases the complexity of respiratory-guided treatments.

Over the years, many studies have offered algorithms of motion estimation, which provide the position of a tumor given a signal value extracted from a surrogate device or directly from an image [59, 68, 116, 56]. A diversity of surrogates currently exists. These include, amongst others, invasive markers, MR navigator, the 3D skin surface of the patient, and chest or abdomen displacement [54, 93, 82, 103]. The accuracy of the position depends on the quality of the relationship between the signal and the tumor [59]. However, it is important to grasp the difference between the definitions of motion estimation and motion prediction. The motion prediction of the tumor is approximated from the current and/or past values of a signal to overcome the latency of the system [59]. This latency is mainly composed of image processing and reaction times of the hardware to control the linac and the MLC aperture [84, 42, 83]. Depending on its magnitude and the amplitude of movement of the tumor, a motion estimation can be inadequate for a radiation therapy treatment. In some extreme cases, lung tumors can move up to 50 mm in superior-inferior axis and reach an average maximum speed as high as 94 mm/s [23, 88]. At such velocity, the system latency

alone can cause an error shift of the order of centimeters. A motion prediction algorithm should potentially allow the tracking of the tumor with superior accuracy.

The recent technology innovation that consists of combining a magnetic resonance with a linear accelerator (MRL) can provide a continuous visualization of the tumor with superior soft-tissue contrast and sufficient temporal resolution without giving additional imaging radiation dose to the patient [55, 36, 63, 47]. For two of these MRL systems, the latency has been reported to be of the order of 200 ms [26, 113].

Many non-surrogate based predictors were studied for lung tumor motion. Sharp *et al.*[84] compared a system using no prediction to three types of predictors of respiratory tumor motion (autoregressive model, neural network and Kalman filtering) for various latencies and imaging rates using diagnostic fluoroscopy images. Additionally, Yun *et al.*[112] evaluated an artificial neural network predictor with CyberKnife images that would be used in the context of MRL treatments. They applied this algorithm to the 1D tracking of a rigid phantom using 2D dynamic MR images at four frames per second [113]. Seregni *et al.*[83] evaluated three predictors (linear extrapolation, autoregressive model and support vector machine algorithms) for lung tumors motion and concluded that the adequate prediction algorithm could potentially reduce the geometric uncertainties of the treatment and lead to results better than surrogate-based methods.

This study displays not only the first motion prediction algorithm based on particle filtering in the context of radiotherapy treatments, but the first that considers information on tumor intrafractional deformations [38]. This is completed by extracting the tumor's contour from our previous work [16]. The dynamic model is modified to incorporate an autoregressive model using Burg's method to offer a prediction of the next tumor position [29]. The algorithm is validated on dynamic MR images of seven patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) on a sagittal plane of a balanced steady-state free precession (bSSFP) sequence. The prediction errors are calculated from root-mean-square errors (RMSE), mean differences in centroid position ( $\Delta d$ ) and mean errors (ME). Tumor coverage with various uniform margins and requisite patient-specific treatment margins are also evaluated.



## 5.3. MATERIALS AND METHODS

### 5.3.1. Image acquisition

The image acquisition is performed on a 1.5 T MR (MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). A 10 mm thick sagittal slice is acquired at a rate of four frames per second with a bSSFP sequence (voxel size =  $[1.0 \times 1.0 \times 10.0]$  mm<sup>3</sup>, FOV =  $[333.48 \times 450]$  cm<sup>2</sup>, TE = 1.22 ms, TR = 2.87 ms). The 2D imaging plane location is chosen by the MR technologist following a 3D acquisition of the patient's thorax. It is selected such that the whole slice thickness encounters tumoral tissue. This sagittal plan offers information about the tumor's motion in the anterior-posterior and superior-inferior axis. Dynamic MR images of seven early stage NSCLC patients immobilized with a Vac-Lok<sup>TM</sup> were acquired in a supine position with the Body 18 and Spine 32 coils (Siemens Healthcare). The duration of the acquisition is 60 seconds, during which the patients were instructed to breathe normally. At the given imaging rate, there is a total of 240 images per patient.

Table 5. I shows the various characteristics of the set of patients used in this study. The surface of the tumors on the 2D sagittal plane extends from 1.5 to 12.5 cm<sup>2</sup> while the total maximum motion amplitude during the acquisition varies from 8.1 to 28.9 mm. Another important aspect is the number of breathing cycles per minute (BPM). The extremes are represented by patient 1 with a relaxed and steady breathing at 13 BPM and patient 5 with a total of 25 BPM.

TABLEAU 5. I. Tumor characteristics and motion during data acquisition.

Patient	Area (cm <sup>2</sup> )	Max. AP (mm)	Max. SI (mm)	BPM	Lobe
1	2.9 ± 0.2	8.8	27.5	13	Inferior
2	2.4 ± 0.2	7.8	23.8	15	Inferior
3	8.1 ± 0.8	17.5	19.6	18	Inferior
4	12.5 ± 0.9	6.0	5.5	22	Superior
5	3.2 ± 0.2	10.6	13.6	25	Superior
6	1.5 ± 0.1	3.4	10.6	18	Inferior
7	9.1 ± 0.2	6.1	13.1	16	Superior

### 5.3.2. Motion prediction algorithm

The work presented in Bourque *et al.*[16] showed a lung-tumor autocontouring algorithm on dynamic MR images. As these contours were directly generated on each acquired image, no prediction algorithm was implemented. However, to offer real-time tracking of the tumor, this novel algorithm provides a prediction of the tumor's position 250 ms later. This time step is imposed by the imaging frequency of the acquisition which is four frames per second. Once the image is acquired, the first few milliseconds are reserved for the algorithm itself whereas the remaining time is for the system delays.

Particle filtering, a sequential Monte Carlo method based on Bayesian probability, is divided according to three important steps : the prediction, the image observation and the correction. Unlike the particle filter application for the autocontour, this study focuses primarily on extracting the future motion information from an autoregressive model that is integrated to the particle filter as the input for the dynamic model. This is shown on figure 5.1.

The autoregressive linear prediction model, obtained as a weighted sum of present and past positions with a polynomial order  $p$ , is defined as follows :

$$\begin{aligned}x_{t+1}^{\text{pred}} &= a_0 + \sum_{i=0}^p a_{i+1}x_{t-i} \\y_{t+1}^{\text{pred}} &= b_0 + \sum_{i=0}^p b_{i+1}y_{t-i}.\end{aligned}\tag{5.3.1}$$

The autoregressive parameters  $a_i$  and  $b_i$  are estimated with Burg's method, as it offers a more stable and preferable solution compared to the least-squares and Yule-Walker approaches [29]. Up-to-date parameters are calculated every time a new image, thus a tracking position, is acquired. Solving for the best configuration parameters of the autoregressive predictor was done as follows. An order  $p = 3$  is chosen to minimise the prediction RMSE over the patient population of this study. Most importantly, this implies that the tumor is tracked on the first four images according to the particle filter implementation of the previous work[16] to obtain the necessary tracking information needed for the autoregressive model. The maximum number of histories, here defined as the number of tracking positions used in the model, is set to 50. This is chosen since additional

histories above this number lead to  $\Delta d$  error variations (equation (5.3.9)) below 0.1 mm for every patient. In other words, the workflow of figure 5.1 is only valid after the fourth intrafractional image (one second of acquisition) and the number of histories in the model keeps increasing until it reaches 50. Afterwards, the prediction algorithm only considers the past 50 tracking positions to compute the prediction.

Once the autoregressive model is in place, the dynamic model of figure 5.1 becomes :

$$\begin{bmatrix} x_{t+1} \\ y_{t+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{t+1}^{\text{pred}} \\ y_{t+1}^{\text{pred}} \end{bmatrix} + \boldsymbol{\kappa}_t. \quad (5.3.2)$$

As shown in equation (5.3.2), the state vector at time  $t$  becomes  $\mathbf{x}_t = (x_t, y_t)$ . In comparison to the previous study[16], the information on the speed of the particles vanishes. The noise  $\boldsymbol{\kappa}_t$  is added to disperse the particles in order to be able to calculate the likelihood of particles at different positions on the following image. These standard deviations are assigned to 5 mm for the  $x$  and  $y$  positions. These values are chosen so that more than 70% of particles would be on the tumor at the next position.

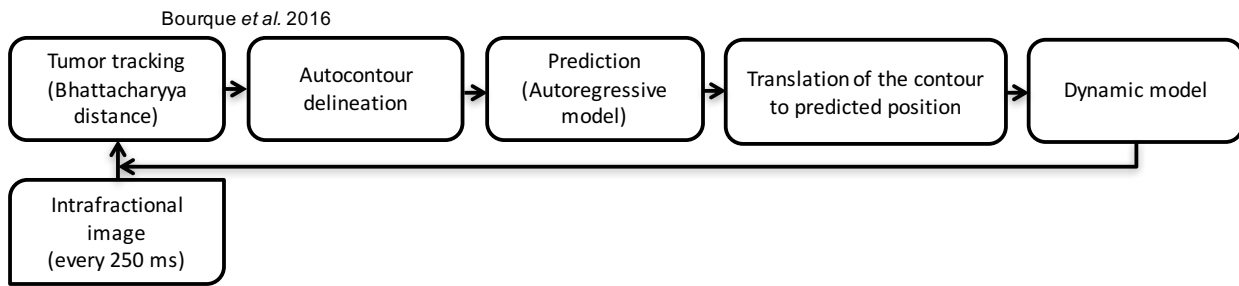


FIGURE 5.1. Flowchart of the prediction algorithm.

Figure 5.2 explains the extraction of the prediction from the initial autocontouring algorithm thoroughly explained in Bourque *et al.*[16] First of all, the resampling of the particles (figure 5.2 a)) dictates their specific positions and allows the delineation of the tumor (figure 5.2 b)). These first two steps illustrate the foregoing study. The predicted position, showed on figure 5.2 c), is obtained with the autoregressive model of equation (5.3.1). Figure 5.2 d) shows the previous tumor contour transposed to the predicted position whereas the background indicates the tumor on the subsequent image 250 ms in the future. This assumption is made that the shape of the tumor on the acquired

image is a good approximation of the shape of the tumor 250 ms in the future, and that throughout the respiratory cycle. Figure 5.2 e) presents an example of a 5 mm enlarged predicted contour. Finally, as explained by equation (5.3.2), the dynamic model is applied to make the particles move along the tumor trajectory and the additional noise disperses them around the predicted position to be ready for the next resampling step (figure 5.2 f)). Figures 5.1 and 5.2 offer a good parallel between the workflow of the algorithm and the visual steps as they are created in the same order from left to right.

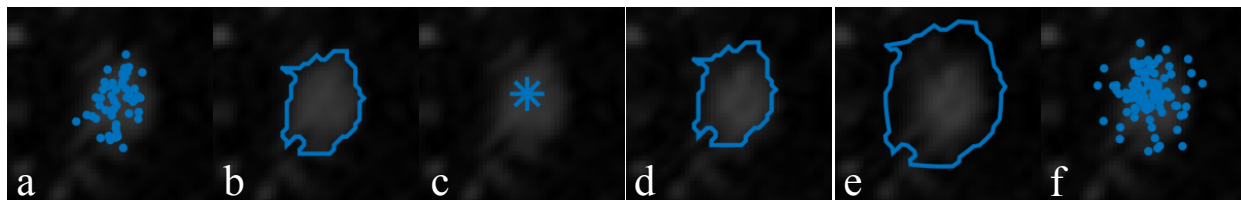


FIGURE 5.2. Visual steps of the motion prediction algorithm. a) Particle’s resampling followed by b) contour delineation according to our previous work [16]. c) Prediction of the next centroid position. d) Translation of the contour from step b) to the predicted position. e) The contour enlarged by a 5 mm margin. f) Application of the dynamic model.

In our previous work,[16] the likelihood calculation of the observation model was based on the grayscale value at each particle’s position. However, in this work, it is obtained with the Bhattacharyya distance using a group of pixels [34]. The position of the particle now represents the center of a rectangle from which is obtained a normalized  $n$ -bin histogram  $\mathbf{p} = \{p_u\}_{u=1\dots n}$ . The similarity metric is then calculated by comparing the histogram representing each particle to a reference normalized  $n$ -bin histogram  $\mathbf{q} = \{q_u\}_{u=1\dots n}$ . This reference histogram is created by collecting the pixels intensity from ten images taken from an acquisition right before treatment. In a clinical perspective, the radiation oncologist would delineate the tumor on the images and the centroid of the contour would be set as the center of the rectangle forming the histogram. As stated in our previous study[16], this preliminary task was evaluated to take less than one minute. Creating the reference histogram with ten images instead of only one allows producing a general trend of the distribution of grayscale values within the tumor. In this study, the original MR signal values are used instead of the normalized image.

The Bhattacharyya distance is defined as :

$$B = \sqrt{1 - \rho[\mathbf{p}, \mathbf{q}]}, \quad (5.3.3)$$

where  $\rho[\mathbf{p}, \mathbf{q}] = \sum_{u=1}^n \sqrt{p_u} \sqrt{q_u}$ . A distance of  $B = 0$  indicates identical histograms whereas values approaching  $B = 1$  present an increased in dissimilarity. Figure 5.3 shows examples of histogram comparisons with the Battacharyya distance in the case of patient 1.

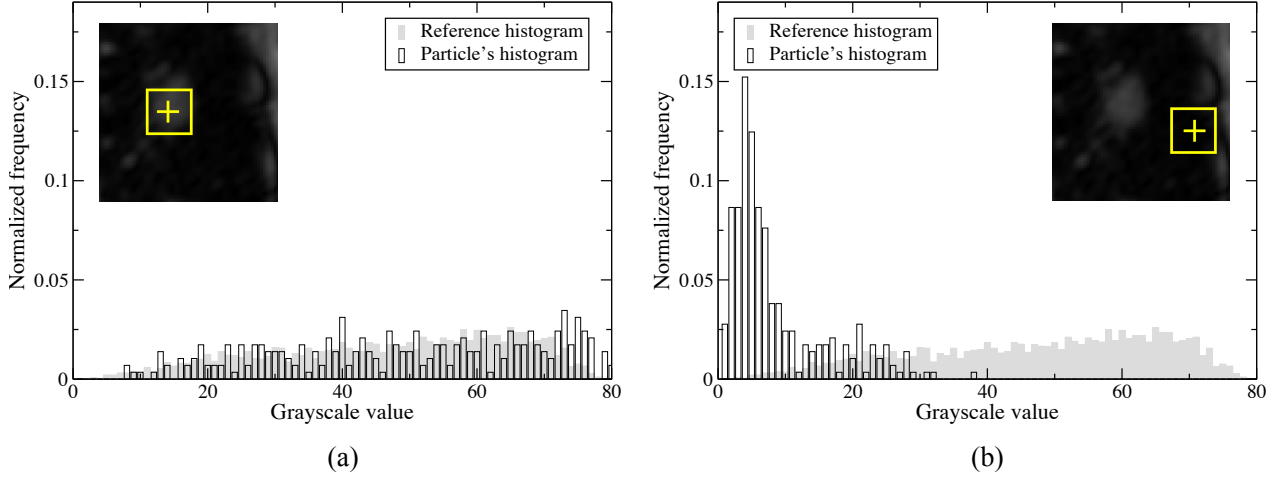


FIGURE 5.3. Examples of the comparison between the histogram created from a single particle to the reference histogram. In (a), the Battacharyya distance is equal to  $B = 0.25$ , which leads to a particle with a high probability to be on the tumor. In (b), the particle holds a lowest probability to be on the tumor, with a Battacharyya distance equal to  $B = 0.83$ . The embedded images represent the actual positions of the particles and the rectangle used in the creation of the histograms.

The Gaussian likelihood function becomes :

$$\Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t^i) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(B_t^i)^2}{2\sigma^2}}, \quad (5.3.4)$$

where  $\mathbf{z}_t$  and  $\mathbf{x}_t^i$  are the observation vector and the state vector, respectively, at time  $t$ . This likelihood function is obtained for every  $i$  particles according to the Battacharyya distance  $B$ . The rectangle dimension varies accordingly to the shape and size of the tumor and is manually defined to encompass the pixels representing the tumor. For the patients in this study,  $[10 \times 10] \text{ mm}^2$  to  $[50 \times 50] \text{ mm}^2$  rectangles are used. Thus, bigger tumors need a higher calculation time to create the histograms. The example of patient 1 is shown on figure 5.3.

The algorithm is implemented on MATLAB (MathWorks, Natick, MA) and runs on a MacBook Pro 2015 2.7 GHz Intel Core i5, 16 GB RAM. The standard deviation of the Gaussian distribution is set to  $\sigma = 0.2$  as suggested by Dunne and Bogdan [34]. The number of particles is 100 for every patient since it was found to converge to more accurate results, without bringing redundant information.

### 5.3.2.1. Validation of the algorithm

The errors calculated are issued from positions and contours acquired with the autocontouring algorithm only and no expert's contours were used since our previous work showed to be in good agreement with the expert's delineation [16]. The root mean square error (RMSE) of the prediction,

$$\text{RMSE}_{\text{pred}} = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^m (\hat{x}_t - x_t)^2 + (\hat{y}_t - y_t)^2}{m}}, \quad (5.3.5)$$

is used to evaluate the accuracy of the algorithm. It compares the predicted position of the contour, composed of  $\hat{x}$  and  $\hat{y}$ , with the real position of the tumor as obtained by the centroid of the contour,  $x$  and  $y$ , after its delineation on the subsequent image. Here,  $m$  is the number of images used to calculate the error.

To measure the necessity of using a prediction algorithm, another RMSE error is also computed to show the error if one uses the previous position acquired without any prediction of the following position.

$$\text{RMSE}_{\text{no\_pred}} = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^m (x_{t-1} - x_t)^2 + (y_{t-1} - y_t)^2}{m}} \quad (5.3.6)$$

The mean errors (ME) are found for both the anterior-posterior (AP) and superior-inferior (SI) axis

$$\text{ME}_{\text{AP}} = \frac{\sum_{t=1}^m (\hat{x}_t - x_t)}{m} \quad (5.3.7)$$

$$\text{ME}_{\text{SI}} = \frac{\sum_{t=1}^m (\hat{y}_t - y_t)}{m}, \quad (5.3.8)$$

as well as the distance between the predicted centroid and the ground truth

$$\Delta d = \frac{\sum_{t=1}^m \sqrt{(\hat{x}_t - x_t)^2 + (\hat{y}_t - y_t)^2}}{m}. \quad (5.3.9)$$

The evaluation of the uniform margins is obtained by sequentially enlarging the translated contour by 1, 2 and 3 mm, as shown on figure 5.2 f), and by computing the recall metric, as explained on figure 5.4 :

$$\text{Recall} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} . \quad (5.3.10)$$

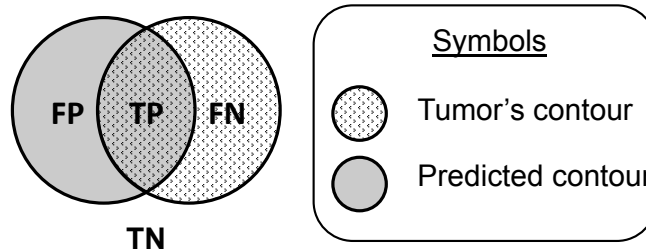


FIGURE 5.4. Schematic of the variables used in the recall formula.

## 5.4. RESULTS

### 5.4.1. Prediction error

The importance of using a motion prediction algorithm is evaluated by comparing the RMSE with and without prediction (table 5. II). Averaged over all patients, these errors are respectively equal to  $(1.3 \pm 0.5)$  mm and  $(2.0 \pm 0.8)$  mm. Also, the  $\Delta d$  is  $(1.1 \pm 0.4)$  mm. For the whole patient population of this study, the errors are lower when using the prediction algorithm. The mean errors reported over the full length of the acquisition when using the prediction are 0 mm for all patients in both AP and SI directions. The standard deviations around the mean errors are generally superior in the superior-inferior axis than the anterior-posterior.

Figure 5.5 shows an example of the robustness of the algorithm when dealing with a patient exhibiting a highly regular breathing (patient 1) and a patient having an irregular respiratory cycle (patient 3). As shown by the two peaks in the anterior-posterior motion, patient 3 coughed after 8 seconds in the acquisition. In addition, the breathing amplitude as well as the frequency of the cycle vary deeply during the whole acquisition. The algorithm results are in good agreement with the ground truth regardless of these variations and the level of difficulty.

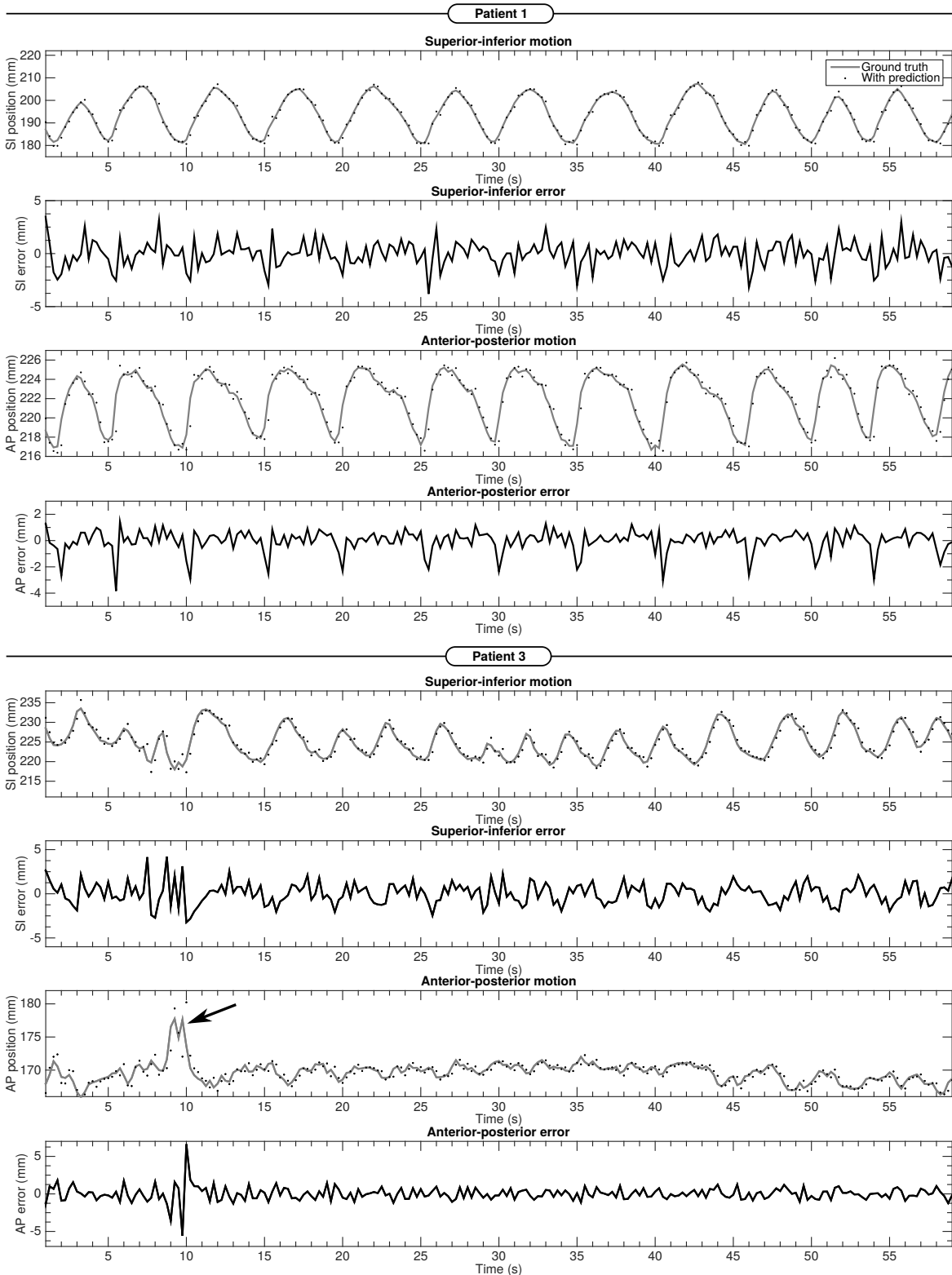


FIGURE 5.5. Visual comparison of the predicted position with the ground truth and the error for patient 1 (best case scenario) and patient 3 (challenging case) in superior-inferior and anterior-posterior motions. The arrow shows the moment when patient 3 coughed, causing the abrupt changes in the AP motion of the tumor.



TABLEAU 5. II. Error on the motion prediction algorithm

Patient	RMSE <sub>pred</sub> (mm)	RMSE <sub>no_pred</sub> (mm)	$\Delta d$ (mm)	ME <sub>AP</sub> $\pm 1\sigma$ (mm)	ME <sub>SI</sub> $\pm 1\sigma$ (mm)
1	1.4	3.0	1.1	0.0 $\pm$ 0.8	0.0 $\pm$ 1.2
2	1.4	3.0	1.2	0.0 $\pm$ 0.7	0.0 $\pm$ 1.3
3	1.5	1.9	1.2	0.0 $\pm$ 1.0	0.0 $\pm$ 1.2
4	0.8	1.0	0.7	0.0 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.6
5	2.2	2.7	1.9	0.0 $\pm$ 1.5	0.0 $\pm$ 1.6
6	0.9	1.6	0.8	0.0 $\pm$ 0.4	0.0 $\pm$ 0.9
7	0.8	0.9	0.7	0.0 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.6

#### 5.4.2. Treatment margins

The accuracy of the motion prediction algorithm and, thus, the tumor coverage are greatly affected by the tumor motion amplitude and the respiratory rate. As shown in table 5. III, patients 4 and 7, who have the tumors with the lowest motion amplitude, exhibit a superior tumor coverage with no additional margin around the GTV. As predicted by the RMSE of patient 5, this patient has the worst performance regarding the margin evaluation. However, with only 2 mm uniform margin, its average recall goes to 97%, which is the minimum for all patients at that margin evaluation. When looking at the mean recall for each margin, it is noticeable that only a 1 mm margin drastically impacts the results, going from a 91% to a 97% average over all patients. After this point, the changes in coverage are less abrupt.

The column 0\*mm is included to show how accurate it is to use the current contour as a representation of the projected contour in the future. This was done by evaluating the recall when the centroid of the two contours were perfectly aligned. The average minimum of 91% proves a good agreement with the technique.

The standard deviations around the mean errors from table 5. II can be seen as an indicator of patient-specific margins. By using  $2\sigma$  to include 95% of the points of the Gaussian distribution, these margins vary from 0.8 to 3.0 mm in anterior-posterior direction and from 1.2 to 3.2 mm in the superior-inferior direction.

TABLEAU 5. III. Tumor coverage for various 2D uniform margins for all patients.

Patient	0* mm		0 mm		1 mm		2 mm		3 mm	
	mean $\pm 1\sigma$	min/max	mean $\pm 1\sigma$	min/max	mean $\pm 1\sigma$	min/max	mean $\pm 1\sigma$	min/max	mean $\pm 1\sigma$	min/max
1	0.92 $\pm$ 0.03	0.82/0.99	0.90 $\pm$ 0.06	0.66/0.98	0.96 $\pm$ 0.05	0.72/1.00	0.99 $\pm$ 0.03	0.80/1.00	1.00 $\pm$ 0.01	0.91/1.00
2	0.92 $\pm$ 0.04	0.79/1.00	0.88 $\pm$ 0.07	0.59/1.00	0.96 $\pm$ 0.05	0.71/1.00	0.99 $\pm$ 0.03	0.79/1.00	1.00 $\pm$ 0.02	0.84/1.00
3	0.95 $\pm$ 0.04	0.57/1.00	0.94 $\pm$ 0.05	0.48/0.99	0.97 $\pm$ 0.05	0.48/1.00	0.99 $\pm$ 0.04	0.55/1.00	0.99 $\pm$ 0.03	0.56/1.00
4	0.97 $\pm$ 0.02	0.93/1.00	0.97 $\pm$ 0.02	0.91/1.00	0.99 $\pm$ 0.01	0.96/1.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.97/1.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.98/1.00
5	0.91 $\pm$ 0.04	0.74/0.99	0.85 $\pm$ 0.06	0.66/0.98	0.92 $\pm$ 0.05	0.75/1.00	0.97 $\pm$ 0.04	0.81/1.00	0.99 $\pm$ 0.02	0.91/1.00
6	0.92 $\pm$ 0.05	0.75/0.99	0.91 $\pm$ 0.06	0.75/1.00	0.98 $\pm$ 0.04	0.75/1.00	0.99 $\pm$ 0.02	0.86/1.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.97/1.00
7	0.96 $\pm$ 0.01	0.92/1.00	0.95 $\pm$ 0.02	0.88/0.99	0.99 $\pm$ 0.00	0.95/1.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.98/1.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.99/1.00
Mean	0.94 $\pm$ 0.02	0.91/0.97	0.91 $\pm$ 0.04	0.85/0.97	0.97 $\pm$ 0.02	0.92/0.99	0.99 $\pm$ 0.01	0.97/1.00	1.00 $\pm$ 0.00	0.99/1.00

## 5.5. DISCUSSION

To the extent of our knowledge, this work is the first 2D motion prediction algorithm for lung tumors on dynamic MR images that includes the evolution of the tumor shape throughout the acquisition. While other studies have evaluated motion prediction of pulmonary cancers for MR-guided treatment or other treatment modalities, it is quite challenging to assess a thorough comparison of such tracking algorithms because of the high variability between data acquisition techniques, number of spatial dimensions evaluated and tumors motion characteristics.

The study of Sharp *et al.*[84] using fluoroscopic data, where a system with 4 fps and 200 ms latency leads to an averaged RMSE above 2 mm for all predictors, shows increased errors for similar imaging rate and shorter system latency. However, their RMSE includes the total error in 3D whereas this study includes only the motion in 2D. When comparing to tracking techniques using respiratory and orthogonal fluoroscopic measured data, as acquired by the Synchrony method with system delays inferior to 200 ms, the study of Suh *et al.*[98] stated a  $(1.5 \pm 0.8)$  mm 3D mean tracking RMS error over 143 treatments. This error is larger than the 2D  $(1.3 \pm 0.5)$  mm obtained in this study, but can be due to the additional right-left information. Nevertheless, the lung tumor of the patients used in their study had a low mobility with a mean peak-to-through distance of only 5.0 mm, where none of our seven patients shows such a small displacement. It can therefore only be assumed that our algorithm would lead to smaller tracking errors for smaller tumor movements. The same data was used by Yun *et al.*[112] for an artificial neural network based algorithm which lead to 1D superior-inferior mean RMSE of [0.5 to 0.9] mm for various system delays. The work conducted by Seregini *et al.*[83], which is the only study that applied results of 3D tumor motion on dynamic MR images, reported mean tracking RMSE from [0.2 to 1.2] mm for various acquisition periods and system latencies. For patients with similar motion amplitudes, the median tracking error, the inter-quartile range and the 95<sup>th</sup> percentile of the distribution were [1.7 2.1 6.6] mm for patient P05-2 in Seregini *et al.*[83] whereas they are [0.9 0.9 3.1] mm for patient 1 in this study. This difference in errors might be attributed to dissimilar parameters and solving methods for the two autoregressive models. Indeed, the least-square solving method was used by Seregini *et al.*[83] whereas Burg's method is chosen for this study. Patient dependent number of histories and a

300 ms latency were implemented in their study. Also, to our best knowledge, no commercially available MRL systems offer a prediction algorithm. Therefore, it is impossible to compare with these treatment modalities.

Most patients experience irregularities in their respiratory cycle over the length of a treatment. The two bottom graphs of figure 5.5 reflect this reality with data from patient 3 during only one minute of acquisition. The prediction algorithm was even able to follow the tumor when the patient was coughing, as noticeable in the anterior-posterior drastic changes. This figure also underlines the good accuracy of the algorithm for patients with regular and steady breathing patterns, as in the case of patient 1. Regardless of the evolution of the patient's breathing pattern, the particle filter has for main advantage to adapt at every acquisition. In other words, no training of the algorithm is needed.

Analyzing the tumor coverage with equation (5.3.10) leads to two distinct situations ; either the tumor is present within the predicted contour or it is not. It is a purely geometrical concept where the acquisition plane represents the beam's eye view. However, in the case of radiation delivery, the dose distribution is continuous and the area surrounding the tumor will receive an exponentially decreased dose compared to the maximum dose delivered to the tumor. As such, the tumor will receive a significant amount of dose even if the prediction algorithm doesn't thoroughly cover the entire tumoral area. Furthermore, the mean error for all patients is 0 mm. On a dosimetric point of view, the sum of all instantaneous shifts from the true centroid along the treatment is equal to zero, leading to a more ideal dose distribution on the tumor.

When looking at table 5. III, the uniform margins needed for an optimal coverage varies from 1 to 3 mm depending on the patient. For tumors with low mobility and low deformation, as in the case of patient 4, only the translation of the last contour to the predicted position without additional margin leads to a coverage of 97%. Reducing treatment margins to spare healthy tissues is an important aspect in the use of new technologies. In the simplistic case of a tumor of one-centimeter radius, the volume of healthy tissues irradiation is more than tripled when using 5 mm margin in comparison to 2 mm. However, one needs to be careful with the environment of lung MRI. Indeed, the investigation of a minimal margin size would be crucial to overcome the geometrical

uncertainties caused by artifacts and to ensure the suppression of microscopic extension of the disease.

The novelty of the observation model in this paper is the histogram method using the Bhattacharyya distance as the mean for the resampling step. While it produces contours of the same quality than the previous work, it is a more general approach that could be used for other cancer types. That way, the histogram includes many grayscale values instead of only one and it facilitates the recognition of a specific pattern within a group of voxels. Moreover, it decreases the chance of tracking other anatomical structures that were part of the displacement mask, as blood vessels, chest wall or diaphragm. The Battacharyya distance could, however, be replaced by other methods such as the Earth mover's, the Matusita, the histogram intersection, and the  $\chi^2$  distances, the Kullback-Leibler divergence and many more [79, 34, 69]. The Battacharyya distance was chosen based on the study of Dunne and Matuszewski [34] where adequate results were reported in grayscale videos, which are similar to the context of dynamic MR images. They also showed that Battacharyya, Matusita and  $\chi^2$  distances are simple mathematical manipulations of one another. Furthermore, the Kullback-Leibler was implemented as a comparison and lead to a longer delay before initially finding the tumor and tracking instabilities when abrupt changes of direction occurred.

The particle filter, without the autoregressive model modification, is able to provide information on the prediction by using the center of mass of the particles following the application of the dynamic model as defined in Bourque *et al.*[16]. However, increased errors for patients with high respiratory rates as well as noticeable errors at the end of inhale and exhale were noticeable with this basic algorithm. Indeed, the frequency of four frames per second may be inadequate to capture the deceleration and change in direction of the tumor at extreme positions in the cycle and that causes the prediction of the particles' position to be in continuity with the directional high speed of the previous state. To overcome this problem, an autoregressive model was integrated to the particle filter algorithm since the recent study conducted by Seregni *et al.*[83] suggested lower errors with the use of an autoregressive model compared to linear extrapolation and support vector machine algorithms.

In addition to tracking, this algorithm leads to an important radiation therapy application : gated treatments. The prediction would notify in advance if the tumor enters the right portion of the respiratory cycle and this would optimize the duty cycle of the treatment. [111, 25] This could be a considerable option for MRL treatments as the dosimetry and the technology are less complex than a fully tracked treatment.

The small variabilities in the size of the tumors throughout the cycle and their constant visualization suggest that these tumors don't have an important motion in the right-left direction. Thus, for these specific cases, segmenting the 3D shape of the tumor on a previous breath-hold MR acquisition and finding where the 2D contour lies on this shape would provide all the information needed for treatment. However, to evaluate all axis of motion and to manage out-of-plan movement of the tumor, techniques using two or more planes to relate 2D to 3D motion seem to be a promising approach and further work will be focused on that matter [12, 99, 18, 83].

The algorithm leads to computational time of the order of 50 milliseconds on the computer specifications mentioned previously, but improvements with parallel computing for the likelihood calculation step as well as GPU implementation would provide more time efficient calculations. For system latencies below 250 ms, a linear interpolation between the current and the predicted positions could be used.

## 5.6. CONCLUSION

In this work, the importance of a prediction algorithm is highlighted for the tumors with the highest motion amplitudes and for regular steady breathing. Using the predicted position leads to more advantageous results than referring to the tumor's position on the current acquisition for the entire patient population of this study. Uniform and patient-specific margins inferior or equal to 3 mm were found for all cases for an optimal tumor coverage. This prediction algorithm offers efficient computational time and clinical feasibility. Further work will include the application of this algorithm to orthogonal dynamic MR planes to extract the motion prediction and contours in three dimensions.

## ACKNOWLEDGEMENTS

AEB is supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada. Also, the authors would like to thank Jean-Charles Côté and Karim Boudam for MRI sequence optimization and image acquisition as well as Dr Marie-Pierre Campeau, Dr Thi Trinh Thuc Vu and Dr Louise Lambert for their contribution to this study.

## DISCLOSURE

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.





## Chapitre 6

---

# INTRODUCTION À L'ÉTUDE D'ÉVALUATION DE LA ROBUSTESSE ET L'EXACTITUDE D'UN ALGORITHME DE SUIVI POUR LES TRAITEMENTS PAR IRM-LINAC

Cette étude a été faite dans le contexte d'un séjour de recherche de neuf semaines au Centre hospitalier de l'Université d'Utrecht (UMC Utrecht), aux Pays-Bas, à l'automne 2016. La supervision de ce séjour a été faite par Rob Tijssen, physicien médical dans le département de radiothérapie de UMC Utrecht.

### 6.1. MISE EN CONTEXTE DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE

Comme démontré par les résultats des articles précédents, l'algorithme de suivi basé sur le filtre particulaire obtient une excellente précision dans le contexte de tumeurs pulmonaires de stade précoce. Bien que l'ajout de la distance de Bhattacharyya améliore les performances de l'algorithme, l'application de celui-ci vers d'autres organes ou tumeurs du corps humain semble ardue, voire parfois impossible. Contrairement aux tumeurs du poumon qui sont bien délimitées par le parenchyme pulmonaire, ayant ainsi un contraste supérieur avec leur environnement immédiat, les organes et tumeurs de l'abdomen sont entourés de tissus possédant un signal IRM très semblable à eux-mêmes. La distance de Bhattacharyya n'est alors plus en mesure de fournir l'information nécessaire au suivi, car les valeurs des pixels de la région d'intérêt sont rassemblées en histogramme et perdent ainsi leur distribution bidimensionnelle initiale.

### 6.1.1. Résultats et impacts

L'article présenté au prochain chapitre inclut une modification de l'algorithme qui permet de garder cette distribution bidimensionnelle de pixels et ouvre la possibilité à suivre des organes sans être contraint à l'anatomie pulmonaire. Cette modification est basée sur l'inter-corrélation normalisée rectifiée (*rectified normalized cross-correlation*).

Le chapitre 7 a pour objectif la présentation d'une étude de la robustesse et l'exactitude de l'algorithme de suivi pour les traitements guidés par IRM. La méthode est évaluée sur plusieurs types d'anatomies et pour des qualités d'images variées. Ces images incluent des acquisitions sur le prototype IRM-Linac situé en Finlande, ce qui permet d'obtenir une qualité d'image semblable à celle utilisée pour les futurs traitements. La preuve de concept de fonctionnement de l'algorithme sur des images provenant d'une telle machine est alors directe. De plus, les séquences d'imagerie simultanée *simultaneous multi-slice* (SMS) et *simultaneous orthogonal plane imaging* (SOPI) ont été ajoutées à l'étude puisqu'elles seront très probablement implémentées pour les traitements par IRM-linac dans un futur rapproché. Ayant deux plans simultanés d'une anatomie en question, la reconstruction du mouvement 3D de celle-ci est possible. En outre, ces séquences d'imagerie récentes présentent un défi supplémentaire quant au contraste particulier et distinct par rapport aux autres séquences plus classiques acquises pour cette étude.

L'article présenté au chapitre suivant impactera, sans équivoque, la communauté scientifique travaillant sur les traitements guidés par IRM. Le manuscrit présente une méthode robuste qui serait un excellent candidat à l'implémentation sur l'appareil IRM-linac. L'erreur de suivi moyennée sur les 24 acquisitions dynamiques est de  $(1.1 \pm 0.4)$  mm, ce qui prouve la robustesse et l'exactitude de l'algorithme malgré les structures et les qualités d'images des plus différentes.

### 6.1.2. Les points forts de l'étude

Dans le contexte de l'IRM-linac et de la compensation de mouvement intrafractionnel, des algorithmes de flux optique peuvent être considérés pour le suivi en temps réel en raison de leur avantage direct pour les calculs d'accumulation de dose. Ces techniques produisent des vecteurs de déplacement entre deux images. Dans ce contexte, les vecteurs sont créés entre une image de

référence de l'anatomie et toutes images provenant d'une acquisition dynamique. L'accumulation de la dose est alors possible puisque le déplacement est connu pour tous pixels de l'image. Cependant, le flux optique peut être limité par une grande amplitude de mouvement et peut sous-estimer le mouvement d'une région d'intérêt lorsque celle-ci se rapproche d'une structure plus rigide. Un exemple typique serait le rein qui se déplace à proximité de la colonne vertébrale. Dans le cas du suivi du rein du sujet sain 3 et de la tumeur rénale du patient 5, le flux optique conduit à des erreurs de 3.6 fois et 2.0 fois plus grandes que cet algorithme, respectivement. En outre, le flux optique n'offre pas d'information sur la prédiction de la position future de la cible. Contrairement à cette méthode de suivi, le filtre particulaire, avec une précision de suivi supérieure, est limité lorsqu'il s'agit d'effets d'accumulation de dose puisque seule la cible est suivie et aucune information n'est fournie concernant le reste de l'image.

Par ailleurs, les étapes préliminaires au fonctionnement de l'algorithme sont réduites à une intervention minimale du radio-oncologue, augmentant ainsi la facilité d'utilisation au point de vue clinique.

### **6.1.3. Les particularités de l'étude**

Afin d'alléger la lecture du prochain manuscrit, seules les erreurs de suivi ont été répertoriées et les erreurs sur la prédiction du mouvement ont été omises. Cependant, comme expliquée au chapitre précédent, la prédiction de mouvement est présente dans la structure même de l'algorithme et cette information est disponible pour chaque image acquise. De plus, contrairement au premier article présenté au chapitre 4, seul le déplacement rigide de la structure est calculé par l'algorithme et aucun contour automatique de la région d'intérêt n'est généré. Il en est ainsi pour deux raisons. Tout d'abord, tel que mentionné précédemment, les ROI de l'abdomen détiennent généralement un signal IRM semblable aux tissus les entourant. La méthode du seuillage d'Otsu ne peut alors fonctionner correctement et une méthode utilisant un recalage d'image devrait être utilisée, ce qui s'éloigne du but premier d'une méthode de suivi en temps réel. La seconde raison est l'application future de l'algorithme. Le *MLC tracking* utilise un déplacement rigide des MLC basé sur la forme initiale de la tumeur.

## 6.2. CONTRIBUTIONS ET PERMISSIONS DES AUTEURS

Alexandra Bourque

- Idée originale du projet
- Développement de l’algorithme
- Écriture partielle du protocole de recherche clinique
- Calculs
- Analyse des résultats
- Rédaction de l’article

Stéphane Bedwani

- Discussion générale du projet
- Révision de l’article

Jean-François Carrier

- Discussion générale du projet
- Révision de l’article

Cynthia Ménard

- Discussion générale du projet
- Révision de l’article

Pim Borman

- Acquisitions d’images SMS
- Révision de l’article

Clemens Bos

- Acquisitions d’images SMS
- Révision de l’article

Bas Raaymakers

- Discussion générale du projet
- Révision de l’article

Nikolai Mickevicius

- Acquisitions d’images SOPI

— Révision de l'article

Eric Paulson

— Acquisitions d'images SOPI

— Révision de l'article

Rob. H.N. Tijssen

— Superviseur de séjour de recherche (UMC Utrecht)

— Support scientifique

— Discussion générale du projet

— Révision de l'article

La figure 6.1 présente l'accord des coauteurs à inclure l'article *Particle filter-based target tracking algorithm for MR-guided respiratory compensation : robustness and accuracy assessment* dans cette thèse doctorale.

**Description de l'article**

**Titre :** A particle filter based tracking algorithm for MR-linac treatments: robustness and accuracy assessment

**Auteurs :** Alexandra E. Bourque, Stéphane Bedwani, Jean-François Carrier, Cynthia Ménard, Pim Borman, Clemens Bos, Bas Raaymakers, Nikolai Mickevicius, Eric Paulson et Rob H.N. Tijssen

**Soumis à:** International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics

**Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant**

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise Alexandra Bourque à inclure cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre *Suivi en temps réel de tumeurs cancéreuses par résonance magnétique et applications à la radiothérapie*.

Stéphane Bedwani	—	Date: <u>17 mai 2017</u>
Jean-François Carrier	—	Date: <u>24 mai 2017</u>
Cynthia Ménard	—	Date: <u>24 mai 2017</u>
Pim Borman	—	Date: <u>8 June 2017</u>
Clemens Bos	—	Date: <u>7/6/2017</u>
Bas Raaymakers	—	Date: <u>7/6/2017</u>
Nikolai Mickevicius	—	Date: <u>24 May 2017</u>
Eric Paulson	—	Date: <u>5 JUNE 2017</u>
Rob H.N. Tijssen	—	Date: <u>06/06/2017</u>

FIGURE 6.1. Accord des coauteurs pour l'article *Particle filter-based target tracking algorithm for MR-guided respiratory compensation : robustness and accuracy assessment*.

### 6.3. PERMISSION DE L'ÉDITEUR

Aucune permission de l'éditeur Elsevier n'est nécessaire afin d'inclure l'article *International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics* 100 (2), 325-334 (2018) dans cette thèse de doctorat.

## 6.4. PRÉSENTATIONS

Le tableau 6. I liste les présentations en lien avec le troisième article de cette étude doctorale.

TABLEAU 6. I. Liste des présentations en lien avec les résultats de l'article *Particle filter-based target tracking algorithm for MR-guided respiratory compensation : robustness and accuracy assessment*.

Congrès	Ville, Pays	Date	Type de présentation
Journée des sciences des données en santé de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Mai 2017	Conférencière invitée
Conférence de l'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)	Honolulu, États-Unis	Avril 2017	Affiche
Évènement de clôture du mois de la recherche étudiante 2017 de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Avril 2017	Conférencière invitée
Concours Ma thèse en 180 secondes	Montréal, Canada	Mars 2017	Oral
Symposium SAPHARI du département de physique de l'Université de Montréal	Montréal, Canada	Mars 2017	Conférencière invitée
Séminaire Maandagmiddagvoordracht	Utrecht, The Netherlands	Novembre 2016	Conférencière invitée





# Chapitre 7

---

## ARTICLE 3 : PARTICLE FILTER-BASED TARGET TRACKING ALGORITHM FOR MR-GUIDED RESPIRATORY COMPENSATION : ROBUSTNESS AND ACCURACY ASSESSMENT

**Alexandra E. Bourque**

*Département de physique, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

**Stéphane Bedwani**

*Département de physique, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

**Jean-François Carrier**

*Département de physique, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

**Cynthia Ménard**

*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada*

**Pim Borman**

*Imaging division, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands*

**Clemens Bos**

*Imaging division, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands*

**Bas W. Raaymakers**

*Imaging division, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands*

*Department of Radiotherapy, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands*

**Nikolai Mickevicius**

*Department of Radiation Oncology, Radiology, and Biophysics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, United States*

**Eric Paulson**

*Department of Radiation Oncology, Radiology, and Biophysics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, United States*

**Rob. H.N. Tijssen**

*Imaging division, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands*

*Department of Radiotherapy, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands*

(Received May 15, 2017, and in revised form Sep 26, 2017. Accepted for publication Oct 2, 2017.

Published Feb 1, 2018.)

**7.1. ABSTRACT**

**Purpose :** To assess overall robustness and accuracy of a modified particle filter based tracking algorithm for MR-guided radiation therapy treatments.

**Methods :** An improved particle filter based tracking algorithm is implemented, which employs a normalized cross-correlation function as the likelihood calculation. With a total of 5 healthy volunteers and 8 patients, the robustness of the algorithm is tested on 24 dynamic MRI time-series with varying resolution, contrast, and signal-to-noise ratio. The complete data set includes data acquired with different scan parameters on a number of MRI scanners with varying field strengths

including the 1.5T MR-linac. Tracking errors are computed by comparing the results obtained by the particle filter algorithm to experts' delineations.

**Results :** The ameliorated tracking algorithm is able to accurately track abdominal as well as thoracic tumors, whereas the previous Bhattacharyya distance based implementation fails in over 50% of the cases. The tracking error, combined over all MRI acquisitions, is  $(1.1 \pm 0.4)$  mm, which demonstrates high robustness against variations in contrast, noise and image resolution. Finally, the effect of the input/control parameters of the model is very similar across all cases suggesting a class-based optimization is possible.

**Conclusion :** The modified particle filter tracking algorithm is highly accurate and robust against varying image quality. This makes the algorithm a promising candidate for automated tracking on the MR-linac.

**Key words :** MR-linac, tumor tracking, motion compensation and particle filter

## 7.2. INTRODUCTION

The MR-linac enables direct online visualization of the tumor without the disadvantages of ionizing radiation or the need for surrogates to estimate tumor motion [55, 7, 68]. Furthermore, MRI acquisitions are highly flexible in terms of slice angulation, image contrast, and resolution, which is favorable for online image guidance. This flexibility, however, also puts additional demands on the robustness of image processing techniques such as automated tumor tracking.

To date, several tracking techniques have been proposed to facilitate real-time MR-guided radiotherapy [116, 99, 26, 12, 83, 93, 96]. Most studies, however, report on proof of principle experiments and either consider a single specific region of interest (ROI) or test their methods on images derived from a single type of acquisition [22, 18, 114, 85]. In order to be clinically applicable, a given method must work on a variety of anatomies and on a range of image contrasts and resolutions. Particularly in the context of real-time tumor tracking, the signal-to-noise ratio or image resolution is often slightly compromised as a tradeoff against the required temporal resolution [80].

Furthermore, two types of imaging that are often used in dynamic MRI, balanced steady-state free-precession (bSSFP) and spoiled gradient echo (SPGR), provide images with considerably different image contrast [106]. Finally, when two orthogonal planes are acquired in an interleaved fashion, a saturation band appears at the intersection of the two slices [99]. A robust tracking algorithm should not be affected by differences in image quality, image contrast nor potential image artefacts.

This work aims at facilitating MR-guided dynamic MLC tracking for respiratory motion compensation. The robustness of the method is demonstrated on clinical data of livers, kidneys, and lungs in both patients and healthy subjects, acquired with a wide range of different image acquisition methods on different MRI systems. The complete data set includes product single-slice dynamic time-series data with varying imaging parameters, and two recently developed research sequences called simultaneous multi-slice (SMS) [95] and simultaneous orthogonal plane imaging (SOPI) [61]. Data are acquired on the 1.5T MR-linac, and diagnostic 1.5T and 3T Siemens and Philips scanners. Manual delineations of the targets on each time-point are compared with the automated tracking results to assess accuracy and robustness. This work builds on a particle filter algorithm that sequentially tracks lung tumors based on their grayscale value [16, 17]. In this study, a modification of the algorithm is described that allows for tracking outside of the lung, which was previously not possible.

### 7.3. MATERIALS AND METHODS

#### 7.3.1. The tracking algorithm

This section introduces the particle filter algorithm as well as the improvement and the three control parameters tested in the robustness assessment. For full description of the method, the reader is referred to Bourque *et al.* 2016 [16] and Bourque *et al.* 2017 [17].

Particle filter is a sequential Monte Carlo method based on a Bayesian state-space probabilistic evolution as shown on figure 7.1 a) [5, 21]. The observation of the image, the resampling, and the prediction are the three steps that are sequentially repeated every time a new image is acquired. The technique employs particles, which are here represented by random samples with associated importance weights ( $\{\mathbf{x}_t^i, W_t^i\}; i = 1, \dots, N_p$ ) at different positions in the image. Here,  $N_p$  is set to

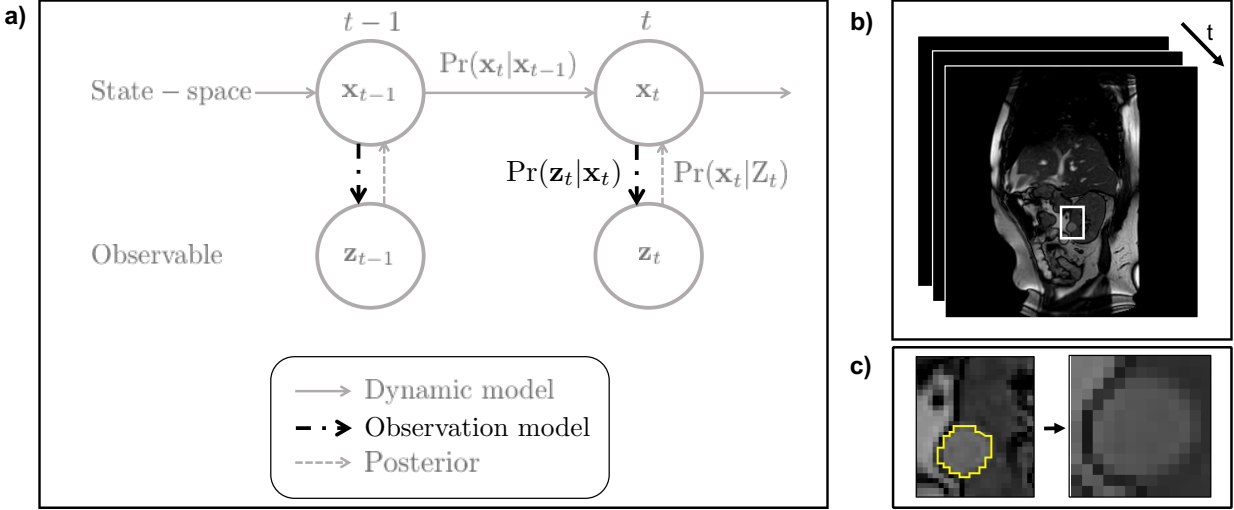


FIGURE 7.1. a) Overview of the particle filter state-space representation. The observation model is highlighted to show where the modification takes place. b) A short dynamic pre-treatment scan is acquired. The binary mask is created as indicated by the white rectangle. c) The radiation oncologist delineates the ROI on ten images to create the reference template.

300 particles. The vectors  $\mathbf{z}_t$  and  $\mathbf{x}_t^i$  are the observation vector and the state vector, respectively, at time  $t$  for each  $i$  particle. The instantaneous distribution of the posterior (figure 7.1 a)) is evaluated from the state and the weight of the particles :

$$\Pr(\mathbf{x}_t|Z_t) \approx \sum_{i=1}^{N_p} W_t^i \delta(\mathbf{x}_t - \mathbf{x}_t^i). \quad (7.3.1)$$

The brief clinical pre-treatment steps needed to assemble the necessary information for the proper functioning of the algorithm are also shown on figure 7.1. In b), a short dynamic 2D pre-treatment scan of the order of tens of seconds is acquired. Based on these data, a bounding box is set that masks a large portion of the image, but includes the tumor (or target) at all times. This binary mask is applied to all incoming images and this restrains the particles to a relevant area of the image. The radiation oncologist is then asked, as shown in c), to delineate the ROI on ten images. The pixel intensities are averaged after aligning the ROI centroids of these images, and a rectangular template ( $M_x \times M_y$ ) is created for the comparison purpose explained in this section. This is shown on the right-hand side of figure 7.1 c). Averaging the ROI on ten images cancels the effect of small variations in the delineations while including the shape of the target on different phases of the breathing cycle.

The modification of the algorithm that allows tracking in the abdomen, or, potentially in any other part of the body, is based on rectified normalized cross-correlation [64]. A change in the likelihood function of the observation model, highlighted on figure 7.1 a) :

$$\Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t^i) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(1-RNCC_t^i)^2}{2\sigma^2}}, \quad (7.3.2)$$

provides the key to a general and efficient particle filter based tracking algorithm by keeping and comparing the two-dimensional grayscale distribution of pixels. Here, for the standard deviation of the likelihood calculation is  $\sigma = 0.1$ . In this study, each particle with its own position holds a rectangular image ( $N_x \times N_y$ ) of its surrounding, denoted as  $I$ , of the exact same size ( $N_x = M_x$  and  $N_y = M_y$ ) as the reference template, denoted as  $P$  (figure 7.1 c)). Therefore, the rectified normalized cross-correlation coefficient  $RNCC$  is computed for each particle at time  $t$  as the  $RNCC_t^i$  value of equation (7.3.2) :

$$RNCC = \begin{cases} NCC, & \text{if } NCC \geq 0, \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (7.3.3)$$

where

$$NCC = \frac{\sum_{k=1}^{N_x} \sum_{l=1}^{N_y} (I(k,l) - \bar{I})(P(k,l) - \bar{P})}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_x} \sum_{l=1}^{N_y} (I(k,l) - \bar{I})^2 \sum_{k=1}^{N_x} \sum_{l=1}^{N_y} (P(k,l) - \bar{P})^2}}. \quad (7.3.4)$$

Here,  $\bar{P}$  and  $\bar{I}$  are defined as :

$$\bar{P} = \frac{1}{N_x N_y} \sum_{k=1}^{N_x} \sum_{l=1}^{N_y} P(k,l), \quad (7.3.5)$$

and

$$\bar{I} = \frac{1}{N_x N_y} \sum_{k=1}^{N_x} \sum_{l=1}^{N_y} I(k,l). \quad (7.3.6)$$

That way, the particles that are closer to the centroid of the reference template will have a higher  $RNCC_t^i$  value compared to those located in other regions of the image.

The  $1 - RNCC_t^i$  term of this likelihood equation replaces the Bhattacharyya distance  $B_t^i$  reported in Bourque *et al.* 2017 [17] :

$$B = \sqrt{1 - \rho[\mathbf{p}, \mathbf{q}]}, \quad (7.3.7)$$

where  $\rho[\mathbf{p}, \mathbf{q}] = \sum_{u=1}^n \sqrt{p_u} \sqrt{q_u}$ . This similarity metric compares the normalized  $n$ -bin histogram representing each particle,  $\mathbf{p} = \{p_u\}_{u=1\dots n}$ , to a reference normalized  $n$ -bin histogram  $\mathbf{q} = \{q_u\}_{u=1\dots n}$ , and therefore does not take into account the spatial distribution of the pixels surrounding the particles. The term is the only change between the two algorithms, but greatly impacts the robustness of the method.

The likelihood function provides information to calculate the weight of each particle :

$$W_t^i = \frac{\Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t^i)}{\sum_{i=1}^{N_p} \Pr(\mathbf{z}_t | \mathbf{x}_t^i)}, \quad (7.3.8)$$

where

$$\sum_{i=1}^{N_p} W_t^i = 1. \quad (7.3.9)$$

The resampling step is necessary after computing the posterior at equation (7.3.1) as it moves the samples according to these weights. During this process, more particles will be repositionned where the weight is higher, whereas the particles with low weights will not be replicated. Therefore, a particle with a more optimal  $RNCC_t^i$  value, meaning that it is close to the centroid of the target, will hold a significant weight and a majority of the particles will be resampled at that position. Following the resampling step, each particle as a weight equals to  $1/N_p$ .

Next, the dynamic model,  $\Pr(\mathbf{x}_t | \mathbf{x}_{t-1})$  (figure 7.1 a)), makes the particles move from time  $t - 1$  to time  $t$  based on a predicted target position. The Gaussian noise  $\kappa$  disperses the particles to ensure that a majority is located on the target of the upcoming image. It is set to  $\kappa = 5$ .

$$\begin{bmatrix} x_{t+1} \\ y_{t+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{t+1}^{\text{pred}} \\ y_{t+1}^{\text{pred}} \end{bmatrix} + \kappa_t. \quad (7.3.10)$$

Details about how to obtain  $x_{t+1}^{\text{pred}}$  and  $y_{t+1}^{\text{pred}}$  are described in Bourque *et al.*[17]. To simplify the algorithm and to generalize the number of particles used for the tracking, the initial value is set to 1000 whereas it is lowered to 300 particles after the first image. Indeed, it is important that enough particles cover the area of the binary mask in order to find the centroid of the ROI on the first incoming image.

In comparison to a cross-correlation method that finds the position of a template in a larger image by analyzing all possible positions, this particle filter method only evaluates the coefficient at the particles' positions and uses a probabilistic approach to solve the position of the tumor.

### **7.3.2. *In vivo* experiments**

To test the robustness of the algorithm, data were acquired using product single-slice pulse sequences available on the MR-linac, on Philips and Siemens diagnostic scanners, as well as two recently developed simultaneous multi-slice approaches. These last two techniques, SMS and SOPI, have the ability to acquire multiple imaging slices with identical time stamp and are being developed for use on the MR-linac. However, the SMS and SOPI pulse sequences are currently only implemented on diagnostic scanners. Table 7.1 presents the anatomies of interest and the general acquisition parameters of the *in vivo* experiments.

The study is constructed in two parts. First, five healthy volunteers were scanned on three different systems : 1) three volunteers were scanned on the 1.5T Philips Marlin scanner of the MR-linac using an interleaved orthogonal bSSFP acquisition, 2) two 2-fold accelerated SMS-CAIPIRINHA bSSFP data sets were obtained in one volunteer on a 1.5T Philips Ingenia (Philips Healthcare, Best), and 3) two SOPI data sets were obtained in one volunteer on a 3T Siemens Verio (Siemens Healthineers, Erlangen). The three volunteers scanned on the MR-linac system were instructed to accomplish breathing challenges such as breath-holds and deep respirations, whereas the other subjects were not given any breathing instructions. Second, the robustness is shown in clinical cases by directly tracking lung, kidney and liver tumors. Eight patients were scanned using single-slice acquisitions of various parameters with two different scanners, a 1.5T Siemens Aera for the four lung patients and a 1.5T Philips Ingenia for the kidney and liver patients.

Figure 7.2 shows the three imaging strategies used for the first part of the experiment : 1) cine MR-linac data, in which two slices are acquired orthogonally acquired in an interleaved fashion. 2) two-fold accelerated SMS acquisitions with both planes passing through the kidney, and 3) SOPI images that intersect on the right kidney. For the interleaved cine data sets only the sagittal plane is used in order to be able to track both a landmark in the liver and the kidney. Notice a saturation band at the location of the second slice can be observed in the MR-linac and SOPI data due to



the nature of the interleaved acquisition. Acquisition parameters were set to have a range of image contrasts and resolutions (Table 7. I). Supplementary material provides an extensive description of the sequences (Table 7. III).

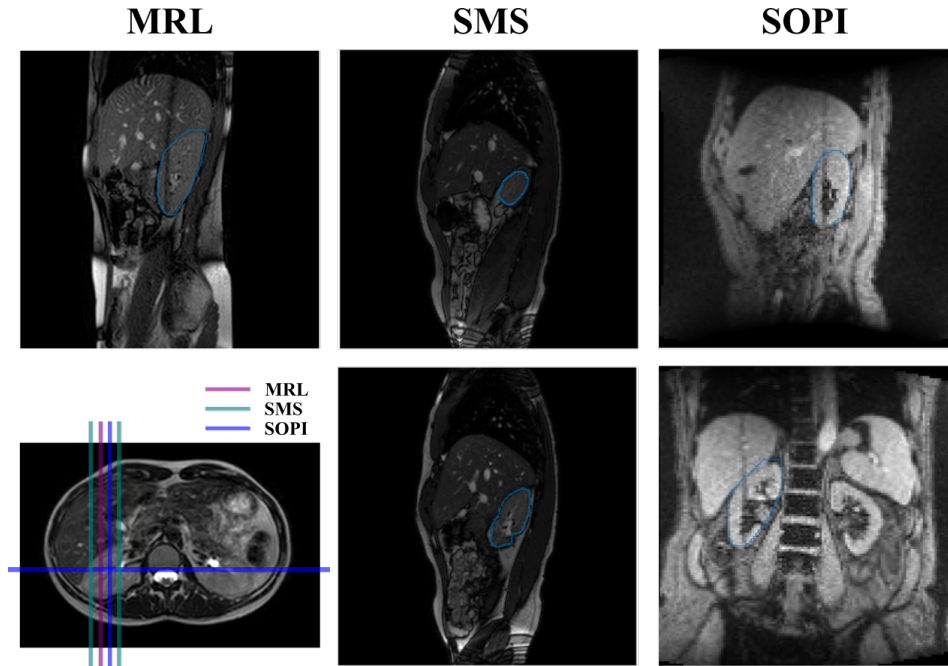


FIGURE 7.2. Overview of the slice orientation and image quality for the three imaging strategies : MRL, SMS and SOPI. The light blue contour shows the region of interest, the kidney, which is tracked by the particle filter algorithm throughout the acquisition. The purple line indicates the plane orientation of the MR-linac data whereas the blue and green lines show the geometry of the SOPI and SMS acquisitions, respectively.

The particle filter algorithm was implemented in Matlab (Mathworks, Natick, MA) and tracking was performed offline on a MacBook Pro 2015 2.7 GHz Intel Core i5, 16 GB RAM.

#### 7.3.2.1. Validation of the algorithm

The ground truth centroid data is obtained as follows for both the patients and healthy volunteers : the target is manually delineated and is then propagated as a fixed and rigid contour to each image of the time-series acquisition. This task is achieved or approved by a radiation oncologist. Two metrics, the difference in centroids ( $\Delta d$ ) and the mean error (ME), are evaluated to inform on the algorithm's ability to accurately give the position of the ROI. They are computed between

TABLEAU 7. 1. Imaging strategy and anatomy of interest of the *in vivo* experiment.  $T_{acq}$  refers to the acquisition time per slice. For the MR-linac data, the temporal resolution is calculated by  $2 \times T_{acq}$  as the orthogonal slices were acquired interleaved.

Subject	Anatomy	MRI system	Acquisition strategy	Orientation	Pulse sequence	Slice thickness	Reconstructed resolution	$T_{acq}$
Healthy subject 1	Kidney	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$	167 ms
	Liver landmark	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$	167 ms
	Lung landmark	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.2 \times 1.2 \text{ mm}^2$	139 ms
Healthy subject 2	Kidney	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$	167 ms
	Liver landmark	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$	167 ms
	Lung landmark	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.2 \times 1.2 \text{ mm}^2$	139 ms
Healthy subject 3	Kidney	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$	167 ms
	Liver landmark	1.5T MRL	Single-slice	Orthogonal (cor,sag)	bSSFP	7 mm	$1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$	167 ms
Healthy subject 4	Kidney	3T Siemens Verio	SOPI	Orthogonal (cor,sag)	SPGR	10 mm	$2.7 \times 2.7 \text{ mm}^2$	285 ms
	Kidney	3T Siemens Verio	SOPI	Orthogonal (cor,sag)	SPGR	5 mm	$2.7 \times 2.7 \text{ mm}^2$	285 ms
Healthy subject 5	Kidney	1.5T Philips Ingenua	SMS	Parallel (sag,sag)	bSSFP	8 mm	$1.8 \times 1.8 \text{ mm}^2$	630 ms
	Kidney	1.5T Philips Ingenua	SMS	Parallel (cor,cor)	bSSFP	8 mm	$1.8 \times 1.8 \text{ mm}^2$	765 ms
Patient 1	Lung tumor	1.5T Siemens Aera	Single-slice	Sagittal	bSSFP	10 mm	$1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$	250 ms
Patient 2	Lung tumor	1.5T Siemens Aera	Single-slice	Sagittal	bSSFP	10 mm	$1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$	250 ms
Patient 3	Lung tumor	1.5T Siemens Aera	Single-slice	Sagittal	bSSFP	10 mm	$1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$	250 ms
Patient 4	Lung tumor	1.5T Siemens Aera	Single-slice	Sagittal	bSSFP	10 mm	$1.0 \times 1.0 \text{ mm}^2$	250 ms
Patient 5	Kidney tumor	1.5T Philips Ingenua	Single-slice	Sagittal	bSSFP	8 mm	$1.8 \times 1.8 \text{ mm}^2$	504 ms
Patient 6	Kidney tumor	1.5T Philips Ingenua	Single-slice	Sagittal	bSSFP	8 mm	$1.8 \times 1.8 \text{ mm}^2$	504 ms
Patient 7	Liver tumor	1.5T Philips Ingenua	Single-slice	Sagittal	bSSFP	7 mm	$1.4 \times 1.4 \text{ mm}^2$	556 ms
Patient 8	Liver tumor	1.5T Philips Ingenua	Single-slice	Coronal	bSSFP	7 mm	$2.0 \times 2.0 \text{ mm}^2$	544 ms

the centroid of the anatomy estimated by the algorithm  $(\hat{x}_t, \hat{y}_t)$  and the ground truth  $(x_t, y_t)$ . The  $\Delta d$  distance is given as :

$$\Delta d = \frac{\sum_{t=1}^m \sqrt{(\hat{x}_t - x_t)^2 + (\hat{y}_t - y_t)^2}}{m}, \quad (7.3.11)$$

and the mean errors

$$\text{ME}_{\text{AP/LR}} = \frac{\sum_{t=1}^m (\hat{x}_t - x_t)}{m}, \quad (7.3.12)$$

and

$$\text{ME}_{\text{SI}} = \frac{\sum_{t=1}^m (\hat{y}_t - y_t)}{m}, \quad (7.3.13)$$

where  $m$  is the number of images. Consequently, for all acquisitions, the ME in superior-inferior (SI) is always computed, and either the ME in anterior-posterior (AP) or the left-right (LR) is determined depending on the slice orientation (i.e., sagittal or coronal). Another important aspect to consider is that all the stated errors are from an image processing point of view and the geometric accuracy of the acquired images were not considered.

In addition, a comparison was obtained with the previous algorithm based on the Bhattacharyya distance. The implementation was done using the same code, parameters set up and test images as Bourque *et al.* 2017 [17].

As the discretization of the ground truth data could potentially influence the results (e.g., acquisitions with a larger resolution might show greater errors) patient 5 was delineated in two ways : once by moving the fixed contour according to the tumor location and once by manually delineating each time-frame individually. The difference between both delineation strategies was found to be less than 0.1 mm, therefore considered negligible.

## 7.4. RESULTS

Table 7. II exhibits the motion characteristics of all ROI as well as the tracking accuracy of this modified particle filter method, denoted as RNCC. The average tracking error over all subjects of this study is  $(1.1 \pm 0.4)$  mm. In the vast majority of cases, the tracking errors are found to be smaller than the image resolution. In addition, a comparison is obtained with the previous algorithm based on the Bhattacharyya distance, here denoted hist. The implementation was done using the same

code, parameters set up and test images as Bourque *et al.* 2017 [17]. The letter F indicates when it failed at tracking the target, which is the case for 14 out of 24 anatomies.

Figure 7.3 shows time courses of healthy subject 1’s kidney, healthy subject 2’s liver landmark as well as patient 5’s kidney tumor and patient 8’s liver tumor. The MR-linac acquisitions were chosen for two reasons. First, as exhibited by the irregular respiratory traces, the subjects were instructed to accomplish breathing challenges and this can be regarded as harder tracking scenarios. Secondly, these offer a parallel with the patient’s data and one can expect similar tracking results in the case of actual tumors on the MR-linac. The results are independent of the position in the respiratory cycle and of the amplitude of motion. This can be shown from the large differences in motion amplitude between the healthy subjects and the patients that lead to similar errors. This figure also shows how the particle filter algorithm was able to follow the true motion of the target regardless of the respiratory frequency and amplitude.

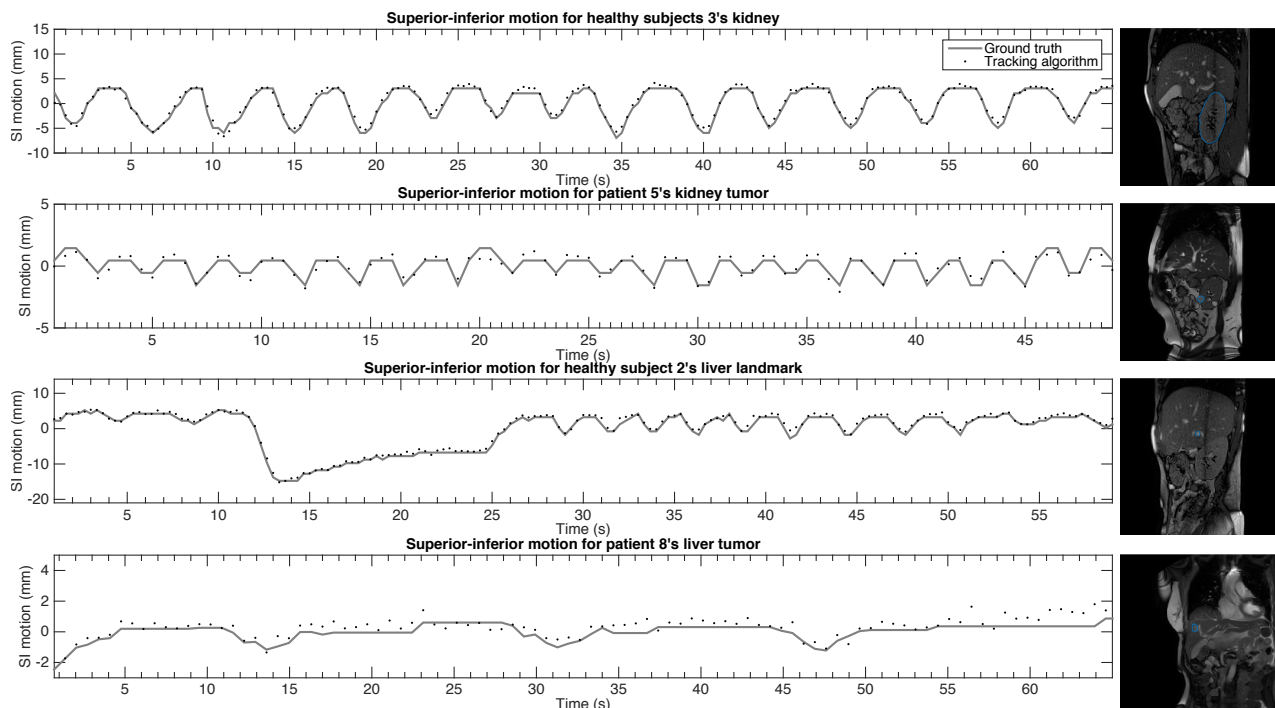


FIGURE 7.3. Comparison between the ground truth data and the tracking algorithm for the superior-inferior motion of a kidney (healthy subject 3), a kidney tumor (patient 5), a liver landmark (healthy subject 2), as well as a liver tumor (patient 8), in function of time.

TABLEAU 7. II. Motion characteristics and tracking errors for the *in vivo* experiment.

Subject	Anatomy	Max SI (mm)	Max AP (mm)	Max LR (mm)	ME <sub>SI</sub> (mm)	ME <sub>AP</sub> (mm)	ME <sub>LR</sub> (mm)	( $\Delta d$ ) <sub>RNCC</sub> (mm)	( $\Delta d$ ) <sub>hist</sub> (mm)
Healthy subject 1	Kidney	20.6	9.0	-	-0.2	-0.7	-	1.1	F
	Liver landmark	23.0	7.0	-	-0.3	0.1	-	0.7	F
	Lung landmark	15.0	5.0	-	0.0	0.1	-	0.6	F
Healthy subject 2	Kidney	39.0	21.0	-	0.3	-0.7	-	1.1	F
	Liver landmark	39.0	20.0	-	0.0	-0.4	-	0.9	F
Healthy subject 3	Lung landmark	4.0	4.0	-	-0.5	-0.1	-	0.8	F
	Kidney	27.0	10.0	-	-0.1	-0.4	-	0.8	F
Healthy subject 4	Liver landmark	40.0	15.0	-	-0.3	0.1	-	0.7	F
	Kidney	5.0	2.0	-	-0.1	-0.8	-	1.5	3.6
Healthy subject 5	Kidney	6.0	-	2.0	-0.2	-	-0.4	1.3	F
		5.0	2.0	-	0.0	-0.7	-	1.4	3.6
	Kidney	6.0	-	1.0	1.3	-	0.1	1.8	4.8
Patient 1	Kidney	7.0	4.0	-	-0.4	-	-1.0	1.4	3.2
		9.0	4.0	-	0.8	-	0.5	1.4	F
	Kidney	7.0	-	1.0	-0.8	-	-0.4	1.4	4.0
Patient 2	Lung tumor	8.0	-	2.0	-0.4	-	-0.8	1.2	2.1
		8.8	27.5	-	-0.3	0.6	-	0.8	0.9
	Lung tumor	7.8	23.8	-	-0.1	-0.3	-	0.5	0.6
	Lung tumor	17.5	19.6	-	-0.4	-1.4	-	1.9	2.3
	Lung tumor	6.0	5.5	-	-0.6	-0.2	-	1.4	2.0
	Kidney tumor	8.5	3.3	-	-0.2	-0.5	-	1.0	F
	Kidney tumor	5.0	2.0	-	0.4	-0.5	-	1.1	F
	Liver tumor	7.0	3.0	-	0.5	-0.1	-	0.9	F
Patient 8	Liver tumor	4.0	-	1.0	0.6	0.4	-	1.2	F

This particle filter algorithm requires the assignment of three control parameters : 1) the number of particles, 2) the standard deviation of the likelihood function, and 3) the standard deviation of the Gaussian noise that is added to the dynamic model to disperse the particles. Figure 7.4 shows the tracking performance when the control parameters are varied. Figure 7.4 a) shows the effect on a single subject performing a breathing challenge. The liver landmark case is chosen because it represents a challenging tracking scenario. In each panel, one control parameter is varied while the other two parameters are kept fixed to their default values (300 particles,  $\sigma = 0.1$ , and  $\kappa = 5$ ). The top panel shows that the algorithm occasionally fails to detect the landmark when not enough particles are used. The two other panels show the same effect when extreme values are chosen for the standard deviation of the likelihood or dynamic model. All three plots show a rather binary behaviour where the algorithm either accurately tracks the landmark or completely fails. Figure 7.4 b) shows, for 7 subjects, the impact on the tracking error of the number of particles, the standard deviation of the likelihood as well as the standard deviation of the noise. Similar trends are observed for all cases, suggesting a class-based calibration of the control parameters is possible. Figure 7.4 b) confirms that the default values used in this study (300 particles,  $\sigma = 0.1$ , and  $\kappa = 5$ ) are chosen appropriately.

As the discretization of the ground truth data could potentially influence the results (e.g., acquisitions with a larger resolution might show greater errors) patient 5 was delineated in two ways : once by moving the fixed contour according to the tumor location and once by manually delineating each time-frame individually. The difference between both delineation strategies was found to be less than 0.1 mm, therefore considered negligible.

## 7.5. DISCUSSION

In this study, the robustness of the particle filter tracking algorithm is assessed on a wide variety of images, acquired in healthy volunteers and patients on different MRI systems. In anticipation of the clinical introduction of the MR-linac, it was only possible to scan healthy volunteers on the MR-linac. The product single-slice pulse sequences available on the MR-linac offer good tracking accuracy for targets in the abdomen and the thorax. As the MR-linac produces images with similar

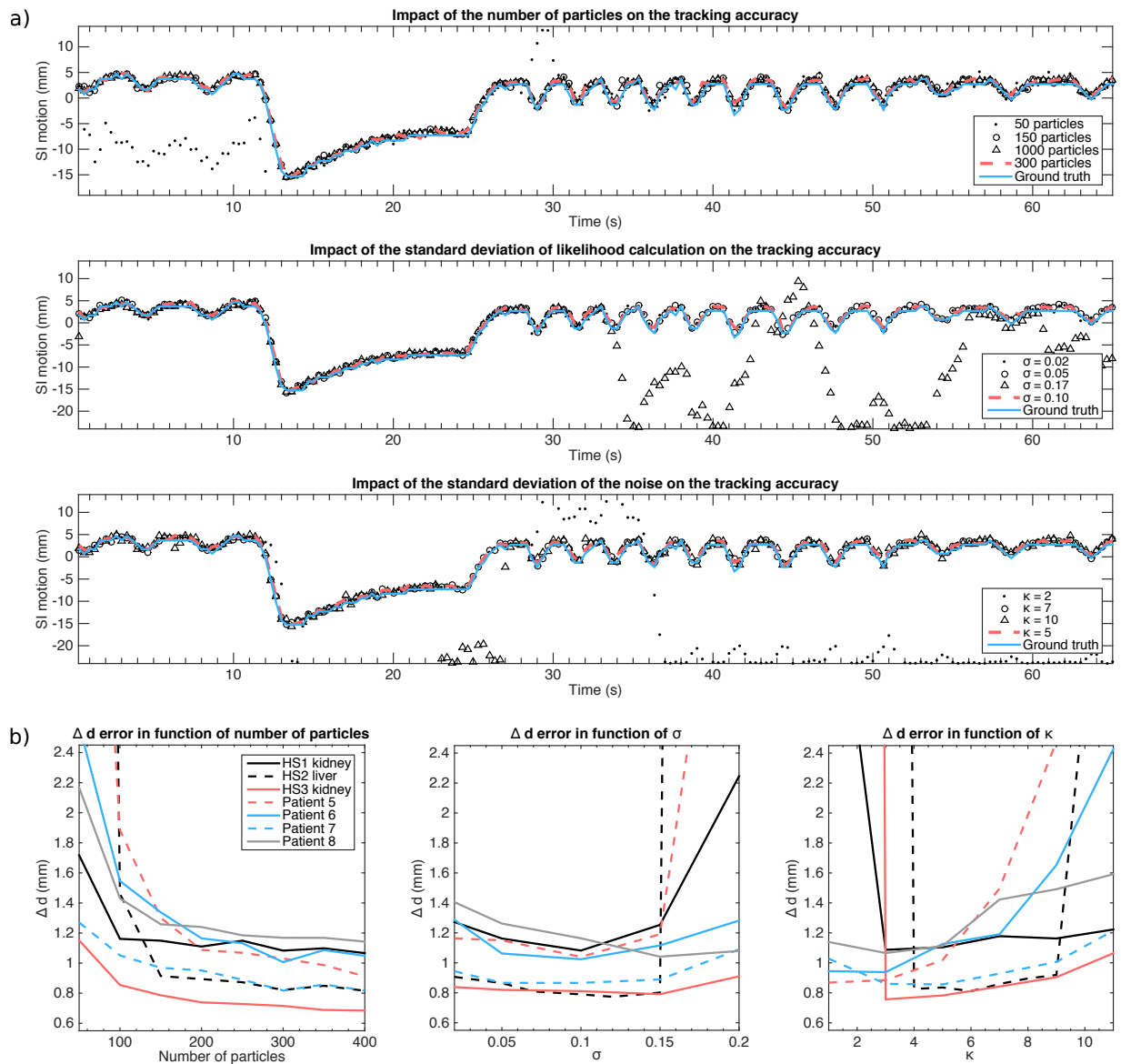


FIGURE 7.4. a) Time courses showing the impact of the number of particles, the standard deviation of the likelihood calculation,  $\sigma$ , as well as the standard deviation of the noise,  $\kappa$ , on the tracking accuracy in the challenging case of healthy patient 2's liver landmark. b)  $\Delta d$  error in function of the number of particles for 7 cases. The default values used in this study are 300 particles,  $\sigma = 0.1$ , and  $\kappa = 5$ .

image quality as compared to the diagnostic MRI scanner (figure 7.2) and the tracking algorithm demonstrates similar accuracy for all data tested in this study (table 7. II), similar results are expected when actual tumors are tracked on MR-linac data. To demonstrate the flexibility of the tracking algorithm the method is also successfully validated on the SMS and SOPI sequences, as these two sequences might be implemented in the future use on the MR-linac.

The application of this improved particle filter tracking algorithm on dynamic images of various anatomies, image contrasts and resolutions demonstrates overall robustness and accuracy of the method. In cases where two perpendicular planes are acquired, the results are unaffected by the saturation line, which is perpetually changing positions because of the out-of-plane motion in the orthogonal direction. These lines are noticeable on figure 7.2 for the MR-linac and SOPI images. As orthogonal plane imaging may be used for future treatments, it is an important aspect to consider. In addition, the tracking accuracy isn't influenced by the small rotations or deformations of the target throughout the respiratory cycle. The probabilistic nature of particle filtering gives the opportunity for few particles to hold the largest probability for being at the right position, even though the region surrounding the particle isn't exactly the same as the reference template. The main gain at keeping this two-dimensional disposition of pixels for the likelihood calculation based on normalized cross-correlation is shown for 14 out of the 24 cases where the Bhattacharyya distance based algorithm failed at tracking the ROI. This is noticeable also in the lung landmark acquisitions on the MR-linac, where the present method is not affected by the blood pulsation in the vessel. This shows robustness for difficult cases of time varying grayscale. In the previous study, the Bhattacharyya distance based algorithm succeeded in the cases of lung tumors of uniform signal intensities surrounded by a dark pulmonary parenchyma. This environment makes a histogram comparison appropriate for distinguishing the probability of presence of the tumor. Here, abdominal tumors may be heterogeneous and are surrounded by soft tissues of similar MR signals. The RNCC method solves this limitation by keeping the spatial distribution of the pixels around each particle.

The spatial resolution of the image is an influential factor for the tracking accuracy computation. As previously explained, to create the ground truth data, the expert delineates the target on the first image. The fixed contour is then moved to fit the target's position in each subsequent image. For images with a coarser resolution, the ground truth data may appear discretized (figure 7.3), whereas the particle filter results are more smooth due to the large number of particles that are used to estimate the target location. Unfortunately, the image resolution is a trade-off between other parameters as the acquisition time and the signal-to-noise ratio, which are as important.



The application of the tracking algorithm is to facilitate MR-guided dynamic MLC tracking to compensate for respiration induced motion. For the purpose of respiratory tracking, only translations of the target are assumed. This allows the acquisition of fast 2D MR slices in combination with a low-latency image processing. Although this assumption may not reflect true physiology, it is in line with recent work on MLC tracking by others [6, 48]. Accurate estimation of rotations would require 3D volumetric imaging. Currently volumetric cine MRI is too slow to resolve the respiratory cycle, but may be applied to prostate treatments [37], or when used in conjunction with respiratory motion models [96]. For these applications, however, it would be more appropriate to use a non-rigid registration algorithm, which provides information on the entire anatomy [116].

At this stage, the computation time was 50 ms per image. For implementation on the MR-linac, computational optimization with parallel computing could be added since the likelihood function can be computed independently for each particle. In fact, out of the three pre-defined parameters, only the number of particles influences the computational time by varying the number of RNCC calculations required each time. The particle filter algorithm requires minimal user intervention to track all studied tumors and targets, as shown in figure 1 b) and c). Once the patient has been set up, the pre-treatment scan could be quickly acquired and the radiation oncologist would delineate the tumor on 10 images to create the reference template. The size of the rectangular mask would be chosen to comfortably fit the tumor's position during the treatment. This procedure could be performed while other useful MR sequences are collected, or when the treatment plan is calculated to optimize the clinical workflow.

As seen by the saturation lines or the visually minor rotations and deformations of the regions of interest during the acquisition, the robustness of the technique was not affected by small variations in the target appearance. However, the algorithm could be limited in the case where major out-of-plane motion would happen. The limitations of this algorithm mainly relies on the fact that the target has to remain similar to the reference template at all time. Therefore, major deformations of the target could negatively impact the tracking results. As previously explained, another important aspect to consider for the implementation of this algorithm is the choice of the pre-defined parameters.

## 7.6. CONCLUSION

The robustness of an improved particle filter tracking algorithm is assessed. The algorithm is able to track abdominal (kidney, liver) as well as thoracic (lung) targets with high accuracy. The wide adaptability of the algorithm on 2D images of different contrast demonstrates that the method is robust at 1.5T and can be successfully applied in different tracking scenarios, on commercially available and upcoming sequences. In conclusion, this particle filter based tracking algorithm offers a promising and adaptable method for online tracking on the MR-linac.

## 7.7. SUPPLEMENTARY MATERIAL

TABLEAU 7. III. Supplementary acquisition parameters for the different imaging strategies.

Subject	Anatomy	$\alpha$ ( $^{\circ}$ )	TR (ms)	TE (ms)	FOV ( $\text{mm}^2$ )	Acq. matrix	Reconstructed resolution ( $\text{mm}^2$ )	Number of dynamics	$T_{acq}$ (ms)
Healthy subject 1	Kidney	50	3.3	1.7	$350 \times 350$	$320 \times 320$	$1.1 \times 1.1$	196	167
	Liver landmark	50	3.3	1.7	$350 \times 350$	$320 \times 320$	$1.1 \times 1.1$	196	167
Healthy subject 2	Lung landmark	7	3.8	1.8	$397 \times 397$	$320 \times 320$	$1.2 \times 1.2$	120	139
	Kidney	50	3.3	1.7	$350 \times 350$	$320 \times 320$	$1.1 \times 1.1$	196	167
Healthy subject 3	Liver landmark	50	3.3	1.7	$350 \times 350$	$320 \times 320$	$1.1 \times 1.1$	196	167
	Lung landmark	7	3.8	1.8	$397 \times 397$	$320 \times 320$	$1.2 \times 1.2$	120	139
Healthy subject 4	Kidney	50	3.3	1.7	$350 \times 350$	$320 \times 320$	$1.1 \times 1.1$	196	167
	Liver landmark	50	3.3	1.7	$350 \times 350$	$320 \times 320$	$1.1 \times 1.1$	196	167
Healthy subject 5	Kidney	10	4.2	1.1	$340 \times 340$	$128 \times 128$	$2.7 \times 2.7$	80	285
	Kidney	10	4.2	1.1	$340 \times 340$	$128 \times 128$	$2.7 \times 2.7$	80	285
Patient 1	Kidney	50	3.7	1.9	$450 \times 450$	$256 \times 256$	$1.8 \times 1.8$	200	630
	Kidney	50	4.6	2.3	$450 \times 450$	$256 \times 256$	$1.8 \times 1.8$	200	765
Patient 2	Lung tumor	58	2.6	1.3	$450 \times 333$	$448 \times 332$	$1.0 \times 1.0$	240	250
Patient 3	Lung tumor	58	2.6	1.3	$450 \times 333$	$448 \times 332$	$1.0 \times 1.0$	240	250
Patient 4	Lung tumor	58	2.6	1.3	$450 \times 333$	$448 \times 332$	$1.0 \times 1.0$	240	250
Patient 5	Lung tumor	58	2.6	1.3	$450 \times 333$	$448 \times 332$	$1.0 \times 1.0$	240	250
Patient 6	Kidney tumor	50	3.0	1.5	$450 \times 450$	$256 \times 256$	$1.8 \times 1.8$	97	504
Patient 7	Kidney tumor	50	3.0	1.5	$450 \times 450$	$256 \times 256$	$1.8 \times 1.8$	97	504
Patient 8	Liver tumor	50	1.8	1.4	$320 \times 320$	$224 \times 224$	$1.4 \times 1.4$	120	556
	Liver tumor	50	2.6	1.3	$450 \times 450$	$224 \times 224$	$2.0 \times 2.0$	120	544



# CONCLUSION

---

Cette thèse porte sur le développement et l'application d'un algorithme de suivi en temps réel de tumeurs pour des traitements de radiothérapie guidés par résonance magnétique. En particulier, en vue de traitements SBRT où l'augmentation de la dose à la tumeur et la réduction des marges de traitement pourrait aider au contrôle de la maladie et réduire les risques de complications. L'impact de l'exactitude de la position de la tumeur sur la qualité du traitement est alors de la plus haute importance. Ce projet de doctorat propose une méthode prometteuse, autant par sa simplicité d'implémentation clinique que par son suivi robuste généralisé à divers organes et tumeurs du corps humain. Les résultats présentés ont mené aux prix de la meilleure présentation à la journée étudiante de l'AQPMC en décembre 2015, ainsi que la troisième place au prestigieux concours *Young Investigator* au symposium MR in RT en juin 2016.

Le premier article de cette étude doctorale porte sur le contour automatique et le suivi en temps réel de tumeurs pulmonaires de stade précoce afin de pouvoir non seulement suivre la position de la tumeur, mais de pouvoir enregistrer sa déformation tout au long de l'acquisition. Cette étude basée sur le filtre particulaire et le seuillage d'Otsu introduit une preuve de concept sur une cohorte de quatre patients. L'algorithme est cependant limité à cette anatomie précise et peut être affecté par l'environnement immédiat de la tumeur qui présente un signal IRM semblable à celle-ci.

Le second manuscrit sur la prédiction de mouvement du chapitre 5 vient compléter la première étude de façon à fournir l'information nécessaire à un suivi en temps réel qui tient compte des délais de la machine. Une prédiction basée sur un modèle autorégressif est intégrée au filtre particulaire, permettant ainsi une meilleure estimation de la position future de la tumeur. Une amélioration au

niveau de l'observation de l'image, la distance de Bhattacharyya, augmente la robustesse de la méthode en basant la comparaison sur un plus grand ensemble de pixels. Basées sur la prédiction, des marges uniformes et spécifiques aux sept patients sont proposées. Tout comme l'étude précédente, l'algorithme est seulement développé pour les tumeurs pulmonaires de stade précoce.

Malgré les résultats concluants des deux derniers articles, une dernière modification de l'algorithme est nécessaire afin d'étendre son application à de toutes nouvelles régions de l'anatomie. Ce changement au niveau de l'observation de l'image est basé sur l'inter-corrélation normalisée rectifiée. Le suivi de tumeurs, organes et repères anatomiques de l'abdomen est alors possible. L'étude de la variation des paramètres du filtre particulaire permet de bien définir les limites et la robustesse de la méthode. L'application de l'algorithme sur diverses séquences dynamiques provenant, entre autre, de l'IRM-linac, place cette étude comme un candidat potentiel pour les traitements guidés par IRM.

Le filtre particulaire propose une alternative aux algorithmes qui découlent de l'apprentissage machine. Aucun entraînement n'est nécessaire, ce qui permet une adaptation quotidienne beaucoup plus facile en plus d'alléger la tâche clinique. L'évolution de l'algorithme au travers des chapitres 3, 5 et 7 montre à quel point le filtre particulaire est polyvalent. La méthode finale du chapitre 7 permet un suivi applicable à une panoplie de régions d'intérêt, se rapprochant ainsi d'une technique qui pourrait être implémentée cliniquement avec les différents prototypes d'IRM-linac. Une étude sur une plus grande cohorte permettrait le perfectionnement de la méthode en établissant un processus clinique et en optimisant les paramètres de l'algorithme. Le traitement de cancers situés dans la région du bassin pourrait aussi bénéficier d'un suivi en temps réel. Un exemple typique est la prostate qui est grandement affectée par le changement de volume d'organes à proximité.

En ce qui a trait à la prédiction de mouvement du chapitre 5, il serait intéressant d'investiguer l'ajout d'un certain type d'entraînement. Celui-ci pourrait se baser sur le mouvement de la tumeur lors d'une acquisition dynamique précédente au traitement, du même titre que celle utilisée pour les étapes préliminaires à l'algorithme. Avoir une meilleure connaissance de l'amplitude et la fréquence de respiration quotidienne pourrait être un atout pour potentiellement diminuer les erreurs rapportées avec le modèle autorégressif. Comme présenté au chapitre 7, les nouvelles séquences

d'acquisitions SOPI et SMS produisent simultanément deux images de l'organe d'intérêt. Des travaux futurs pourraient se concentrer sur un algorithme de segmentation de l'organe sur une IRM 3D afin d'y rattacher le déplacement enregistré à l'aide des plans 2D. Cette information pourrait mieux compléter le guidage du faisceau de radiation. Une autre application intéressante de cette étude doctorale est au niveau des traitements en mode *flattening filter free* (FFF). Le débit de la dose de cette technique est grandement supérieur au standard clinique actuel ce qui fait que le temps de traitement est alors considérablement réduit et une position erronée de la tumeur pourrait avoir un impact plus important sur la distribution réelle de la dose dans le volume tumoral. Un ajout supplémentaire consisterait à implémenter le suivi d'un organe à risque simultanément au suivi de la tumeur. Dans le cas où la distance entre ceux-ci deviendrait inférieure à une valeur pré-déterminée à la planification, un signal pourrait être envoyé à la machine afin d'éteindre le faisceau de radiation, et par le fait même diminuer l'exposition de tissus sains.

Malgré le fait que les algorithmes présentés dans cette thèse aient été développés dans le contexte de traitements de radiothérapie guidés par IRM, il serait aussi possible de les appliquer aux interventions guidées par IRM, telle que la biopsie, en suivant non seulement une région d'intérêt, mais aussi l'outil utilisé pour la procédure. Le suivi par d'autres modalités d'imagerie telles que l'ultrason et la fluoroscopie pourrait, de plus, bénéficier de cet algorithme. Les progrès en radiothérapie ainsi qu'en imagerie interventionnelle pourraient tous deux être influencés par cet algorithme de suivi.

Les avantages à combiner une IRM à un appareil de traitement sont présents sur plusieurs plans. Cependant, il est crucial de mettre en place un processus rigoureux basé en totalité sur des images provenant d'une résonance magnétique. Entre autres, les séquences appropriées pour la création de pseudo-CT doivent être optimisées afin d'obtenir des calculs de dose découlant de densités électroniques précises. Ces calculs de doses doivent, de plus, inclure les effets du champ magnétique.

Bien que les appareils de radiothérapie guidés par IRM soient en conception depuis maintenant quelques décennies, cette technologie est encore récente et la plupart des études sont en phase de recherche et développement. Sur le prototype d'IRM-linac Unity, le premier patient fut traité en

2017 sur une tumeur amovible au niveau des os. Plusieurs défis de taille devront être surmontés afin d'atteindre l'application optimale qui est de pouvoir adapter le plan de traitement en temps réel en suivant constamment la tumeur et en calculant l'accumulation de la dose de façon continue.



## Bibliographie

---

- [1] M. A. ADMIRAAL, D. SCHURING et C. W. HURKMANS : Dose calculations accounting for breathing motion in stereotactic lung radiotherapy based on 4D-CT and the internal target volume. *Radiotherapy and Oncology*, 86(1):55–60, 2008.
- [2] S. AKATA, N. KAJIWARA, J. PARK, M. YOSHIMURA, D. KAKIZAKI, K. ABE, T. HIRANO, T. OHIRA, M. TSUBOI et H. KATO : Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 52(1):36–9, février 2008.
- [3] Y. AKINO, R-J. OH, N. MASAI, H. SHIOMI et T. INOUE : Evaluation of potential internal target volume of liver tumors using cine-MRI. *Medical physics*, 41(11):111704, novembre 2014.
- [4] A. ALFIERI, J. ROSSINOW, M. GARG, S. KALNICKI et C. GUHA : The Radiobiological Rationale for Hypofractionation of Lung and Liver Tumors. *In Treating Tumors that Move with Respiration*, pages 39–53. Springer, 2007.
- [5] M. S. ARULAMPALAM, S. MASKELL, N. GORDON et T. CLAPP : A tutorial on particle filters for online nonlinear/non-Gaussian Bayesian tracking. *Signal Processing, IEEE Transactions on*, 50(2): 174–188, 2002.
- [6] J. L. BEDFORD, M. F. FAST, S. NILL, F. M. A. MCDONALD, M. AHMED, V. N. HANSEN et U. OELFKE : Effect of MLC tracking latency on conformal volumetric modulated arc therapy (VMAT) plans in 4D stereotactic lung treatment. *Radiotherapy and Oncology*, 117(3):491–495, 2015.
- [7] N. BHAGAT, N. FIDELMAN, J. C. DURACK, J. COLLINS, R. L. GORDON, J. M. LABERGE et R. K. KERLAN JR : Complications associated with the percutaneous insertion of fiducial markers in the thorax. *Cardiovascular and interventional radiology*, 33(6):1186–1191, 2010.
- [8] J. BIEDERER, M. BEER, W. HIRSCH, J. WILD, M. FABEL, M. PUDERBACH et E. J. R. VAN BEEK : MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights into imaging*, 3(4):355–71, août 2012.

- [9] J. BIEDERER, C. HINTZE, M. FABEL, P. M. JAKOB, W. HORGER, J. GRAESSNER, B. D. BOLSTER et M. HELLER : MRI of the lung—ready... get set... go. *Magnetom Flash*, 46(1):6–15, 2011.
- [10] J. BIEDERER, S. MIRSADRAEE, M. BEER, F. MOLINARI, C. HINTZE, G. BAUMAN, M. BOTH, E. J. R. VAN BEEK, J. WILD et M. PUDERBACH : MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. *Insights into imaging*, 3(4):373–86, août 2012.
- [11] O. BIERI et K. SCHEFFLER : Fundamentals of balanced steady state free precession MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(1):2–11, 2013.
- [12] T. BJERRE, S. CRIJNS, P. M. af ROSENSCHÖLD, M. AZNAR, L. SPECHT, R. LARSEN et P. KEALL : Three-dimensional MRI-linac intra-fraction guidance using multiple orthogonal cine-MRI planes. *Physics in medicine and biology*, 58(14):4943–50, juillet 2013.
- [13] J. M. BLACKALL, S. AHMAD, M. E. MIQUEL, J. R. MCCLELLAND, D. B. LANDAU et D. J. HAWKES : MRI-based measurements of respiratory motion variability and assessment of imaging strategies for radiotherapy planning. *Physics in medicine and biology*, 51(17):4147, 2006.
- [14] G. H. BOL, S. HISSOINY, J. J. W. LAGENDIJK et B. W. RAAYMAKERS : Fast online Monte Carlo-based IMRT planning for the MRI linear accelerator. *Physics in medicine and biology*, 57(5):1375–85, mars 2012.
- [15] J. T. BOOTH, V. CAILLET, N. HARDCASTLE, R. O'BRIEN, K. SZYMURA, C. CRASTA, B. HARRIS, C. HADDAD, T. EADE et P. J. KEALL : The first patient treatment of electromagnetic-guided real time adaptive radiotherapy using MLC tracking for lung SABR. *Radiotherapy and Oncology*, 121(1):19–25, 2016.
- [16] A. E. BOURQUE, S. BEDWANI, E. FILION et J-F. CARRIER : A particle filter based autocontouring algorithm for lung tumor tracking using dynamic magnetic resonance imaging. *Medical Physics*, 43(9):5161–5169, 2016.
- [17] A. E. BOURQUE, J-F. CARRIER, E. FILION et S. BEDWANI : A particle filter motion prediction algorithm based on an autoregressive model for real-time MRI-guided radiotherapy of lung cancer. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 3(3):035001, 2017.
- [18] L. BRIX, S. RINGGAARD, T. S. SØRENSEN et P. R. POULSEN : Three-dimensional liver motion tracking using real-time two-dimensional MRI. *Medical physics*, 41(4):042302, 2014.
- [19] J.T. BUSHBERG et J.M. BOONE : *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

- [20] J. CAI, Z. CHANG, Z. WANG, W. PAUL SEGARS et F-F. YIN : Four-dimensional magnetic resonance imaging (4D-MRI) using image-based respiratory surrogate : a feasibility study. *Medical physics*, 38(12):6384–94, décembre 2011.
- [21] J. V. CANDY : *Bayesian signal processing : Classical, modern and particle filtering methods*, volume 54. John Wiley & Sons, 2011.
- [22] L. I. CERVIÑO, J. DU et S. B. JIANG : MRI-guided tumor tracking in lung cancer radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(13):3773, 2011.
- [23] Q-S. CHEN, M. S. WEINHOUS, F. C. DEIBEL, J. P. CIEZKI et R. M. MACKLIS : Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing : facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. *Medical physics*, 28(9):1850–1856, 2001.
- [24] P. C. F. CHEUNG, K. E. SIXEL, R. TIRONA et Y. C. UNG : Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 57(5):1437–1442, 2003.
- [25] S. P. M. CRIJNS, J. G. M. KOK, J. J. W. LAGENDIJK et B. W. RAAYMAKERS : Towards MRI-guided linear accelerator control : gating on an MRI accelerator. *Physics in medicine and biology*, 56(15):4815, 2011.
- [26] S. P. M. CRIJNS, B. W. RAAYMAKERS et J. J. W. LAGENDIJK : Proof of concept of MRI-guided tracked radiation delivery : tracking one-dimensional motion. *Physics in medicine and biology*, 57(23):7863–72, décembre 2012.
- [27] Y. CUI, J. G. DY, G. C. SHARP, B. ALEXANDER et S. B. JIANG : Multiple template-based fluoroscopic tracking of lung tumor mass without implanted fiducial markers. *Physics in medicine and biology*, 52(20):6229, 2007.
- [28] Y. CUI, J. G. DY, G. C. SHARP, B. ALEXANDER et S. B. JIANG : Robust fluoroscopic respiratory gating for lung cancer radiotherapy without implanted fiducial markers. *Physics in medicine and biology*, 52(3):741, 2007.
- [29] M. J. L. DE HOON, T. H. J. J. Van der HAGEN, H. SCHOONEWELLE et H. VAN DAM : Why Yule-Walker should not be used for autoregressive modelling. *Annals of nuclear energy*, 23(15):1219–1228, 1996.

- [30] F. DELIGIANNI, A. J. CHUNG et G-Z. YANG : Non-rigid 2D-3D registration with catheter tip em tracking for patient specific bronchoscope simulation. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2006*, pages 281–288. Springer, 2006.
- [31] S. DIETERICH et I. C. GIBBS : The CyberKnife in clinical use : current roles, future expectations. *In IMRT, IGRT, SBRT*, volume 43, pages 181–194. Karger Publishers, 2011.
- [32] J. DINKEL, O. KHALILZADEH, C. HINTZE, M. FABEL, M. PUDERBACH, M. EICHINGER, H-P. SCHLEMMER, M. THORN, C. P. HEUSSEL, M. THOMAS, H-U. KAUCZOR et J. BIEDERER : Inter-observer reproducibility of semi-automatic tumor diameter measurement and volumetric analysis in patients with lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 82(1):76–82, octobre 2013.
- [33] S. R. DUBOIS et F. H. GLANZ : An autoregressive model approach to two-dimensional shape classification. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, (1):55–66, 1986.
- [34] P. DUNNE et B. MATUSZEWSKI : Choice of similarity measure, likelihood function and parameters for histogram based particle filter tracking in CCTV grey scale video. *Image and Vision Computing*, 29(2):178–189, 2011.
- [35] S. C. ERRIDGE, Y. SEPPENWOOLDE, S. H. MULLER, M. van HERK, K. DE JAEGER, J. S. A. BELDERBOS, L. J. BOERSMA et J. V. LEBESQUE : Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 66(1):75–85, 2003.
- [36] B. G. FALLONE : The rotating biplanar linac–magnetic resonance imaging system. *In Seminars in radiation oncology*, volume 24, pages 200–202. Elsevier, 2014.
- [37] M. F. FAST, C. P. KAMERLING, P. ZIEGENHEIN, M. J. MENTEN, J. L. BEDFORD, S. NILL et U. OELFKE : Assessment of MLC tracking performance during hypofractionated prostate radiotherapy using real-time dose reconstruction. *Physics in medicine and biology*, 61(4):1546, 2016.
- [38] Y. GE, R. T. O’BIEN, C-C. SHIEH, J. T. BOOTH et P. J. KEALL : Toward the development of intrafraction tumor deformation tracking using a dynamic multi-leaf collimator. *Medical physics*, 41(6):061703, 2014.
- [39] M. GRENIER : Short-term load forecasting at Hydro-Québec TransÉnergie. *In Power Engineering Society General Meeting, 2006. IEEE*, pages 5–pp. IEEE, 2006.
- [40] E. M. HAACKE, R. W. BROWN, M. R. THOMPSON et R. VENKATESAN : Magnetic resonance imaging. *Physical principles and sequence design*, 1999.

- [41] T. HARADA, H. SHIRATO, S. OGURA, S. OIZUMI, K. YAMAZAKI, S. SHIMIZU, R. ONIMARU, K. MIYASAKA, M. NISHIMURA et H. DOSAKA-AKITA : Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer*, 95(8):1720–1727, 2002.
- [42] M. HOOGEMAN, J-B. PRÉVOST, J. NUYTENS, J. PÖLL, P. LEVENDAG et B. HEIJMEN : Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife : assessment by analysis of log files. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 74(1):297–303, 2009.
- [43] D. P. HUTTENLOCHER, G. A. KLANDERMAN et W. J. RUCKLIDGE : Comparing images using the Hausdorff distance. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 15(9):850–863, 1993.
- [44] ICRU : Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *ICRU Report 50*, 1993.
- [45] D. IONASCU, S. B. JIANG, S. NISHIOKA, H. SHIRATO et R. I. BERBECO : Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors. *Medical Physics*, 34(10):3893, 2007.
- [46] M. KAPANEN et M. TENHUNEN : T1/T2\*-weighted MRI provides clinically relevant pseudo-CT density data for the pelvic bones in MRI-only based radiotherapy treatment planning. *Acta Oncologica*, 52(3):612–618, 2013.
- [47] P. J. KEALL, M. BARTON et S. CROZIER : The Australian magnetic resonance imaging-linac program. *Seminars in radiation oncology*, 24(3):203–6, juillet 2014.
- [48] P. J. KEALL, E. COLVILL, R. O’BIEN, J. A. NG, P. R. POULSEN, T. EADE, A. KNEEBONE et J. T. BOOTH : The first clinical implementation of electromagnetic transponder-guided MLC tracking. *Medical physics*, 41(2), 2014.
- [49] P. J. KEALL, G. S. MAGERAS, J. M. BALTER, R. S. EMERY, K. M. FORSTER, S. B. JIANG, J. M. KAPATOES, D. A. LOW, M. J. MURPHY, B. R. MURRAY *et al.* : The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Medical physics*, 33(10):3874–3900, 2006.
- [50] W. KILBY, J. R. DOOLEY, G KUDUVALLI, S SAYEH et C. R. MAURER : The CyberKnife® robotic radiosurgery system in 2010. *Technology in cancer research & treatment*, 9(5):433–452, 2010.

- [51] H. S. KIM, K. S. LEE, Y. OHNO, E. J. R. van BEEK et J. BIEDERER : PET/CT versus MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, novembre 2014.
- [52] C. KIRKBY, B. MURRAY, S. RATHEE et B. G. FALLONE : Lung dosimetry in a linac-MRI radiotherapy unit with a longitudinal magnetic field. *Medical Physics*, 37(9):4722, 2010.
- [53] N. KOCH, H. H. LIU, G. STARKSCHALL, M. JACOBSON, K. FORSTER, Z. LIAO, R. KOMAKI et C. W. STEVENS : Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI : Part I—correlating internal lung motion with skin fiducial motion. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 60(5):1459–72, décembre 2004.
- [54] N. KOTHARY, J. J. HEIT, J. D. LOUIE, W. T. KUO, B. W. LOO, A. KOONG, D. T. CHANG, D. HOVSEPIAN, D. Y. SZE et L. V. HOFMANN : Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image-guided radiation therapy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(2):235–239, 2009.
- [55] J. J. W. LAGENDIJK, B. W. RAAYMAKERS et M. van VULPEN : The magnetic resonance imaging-linac system. *Seminars in radiation oncology*, 24(3):207–9, juillet 2014.
- [56] D. LEE, P. B. GREER, J. LUDBROOK, J. ARM, P. HUNTER, S. POLLOCK, K. MAKHIJA, R. T. O'BRIEN, T. KIM et P. KEALL : Audiovisual Biofeedback Improves Cine-Magnetic Resonance Imaging Measured Lung Tumor Motion Consistency. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 94(3):628–636, 2016.
- [57] C. C. LING, E. YORKE, H. AMOLS, J. MECHALAKOS, Y. ERDI, S. LEIBEL, K. ROSENZWEIG et A. JACKSON : High-tech will improve radiotherapy of NSCLC : a hypothesis waiting to be validated. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 60(1):3–7, 2004.
- [58] K. MALINOWSKI, T. J. MCAVOY, R. GEORGE, S. DIETRICH et W. D. D'SOUZA : Incidence of changes in respiration-induced tumor motion and its relationship with respiratory surrogates during individual treatment fractions. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 82(5):1665–1673, 2012.
- [59] J. R. MCCLELLAND, D. J. HAWKES, T. SCHAEFFTER et A. P. KING : Respiratory motion models : A review. *Medical Image Analysis*, 17(1):19–42, 2013.
- [60] M. J. MENTEN, A. WETSCHEREK et M. F. FAST : MRI-guided lung SBRT : Present and future developments. *Physica Medica*, 2017.

- [61] N. J. MICKEVICIUS et E. S. PAULSON : Simultaneous orthogonal plane imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2016.
- [62] M. J. MURPHY, J. BALTER, S. BALTER, J. A. BENCOMO, I. J. DAS, S. B. JIANG, C-M. MA, G. H. OLIVERA, R. F. RODEBAUGH, K. J. RUCHALA, H. SHIRATO et F-F. YIN : The management of imaging dose during image-guided radiotherapy : Report of the AAPM Task Group 75. *Medical Physics*, 34(10):4041, 2007.
- [63] S. MUTIC et J. F. DEMPSEY : The ViewRay system : magnetic resonance-guided and controlled radiotherapy. *Seminars in radiation oncology*, 24(3):196–9, juillet 2014.
- [64] A. NAKHMANI et A. TANNENBAUM : Particle filtering using multiple cross-correlations for tracking occluded objects in cluttered scenes. In *Decision and Control, 2008. CDC 2008. 47th IEEE Conference on*, pages 652–657. IEEE, 2008.
- [65] E. NIOUTSIKOU, Y. SEPPENWOOLDE, J. R. N. SYMONDS-TAYLER, B. HEIJMEN, P. EVANS et S. WEBB : Dosimetric investigation of lung tumor motion compensation with a robotic respiratory tracking system : an experimental study. *Medical physics*, 35(4):1232–1240, 2008.
- [66] K. OKUMA, A. TALEGHANI, N. DE FREITAS, J. J. LITTLE et D. G. LOWE : A boosted particle filter : Multitarget detection and tracking. In *Computer Vision-ECCV 2004*, pages 28–39. Springer, 2004.
- [67] N. OTSU : A threshold selection method from gray-level histograms. *Automatica*, 11(285-296):23–27, 1975.
- [68] C. PAGANELLI, M. SEREGNI, G. FATTORI, P. SUMMERS, M. BELLOMI, G. BARONI et M. RIBOLDI : Magnetic resonance imaging-guided versus surrogate-based motion tracking in liver radiation therapy : A prospective comparative study. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 91(4):840–848, 2015.
- [69] P. PÉREZ, C. HUE, J. VERMAAK et M. GANGNET : Color-based probabilistic tracking. In *European Conference on Computer Vision*, pages 661–675. Springer, 2002.
- [70] G. F. PERSSON, D. E. NYGAARD, C. BRINK, J. W. JAHN, P. M. af ROSENSCHÖLD, L. SPECHT et S. S. KORREMAN : Deviations in delineated GTV caused by artefacts in 4DCT. *Radiotherapy and Oncology*, 96(1):61–66, 2010.
- [71] C. PLATHOW, H. HOF, S. KUHN, M. PUDERBACH, S. LEY, J. BIEDERER, C. D. CLAUSSEN, P. E. HUBER, J. SCHAEFER, S. TUENGERTHAL et H-U. KAUCZOR : Therapy monitoring using dynamic

- MRI : analysis of lung motion and intrathoracic tumor mobility before and after radiotherapy. *European radiology*, 16(9):1942–50, septembre 2006.
- [72] C. PLATHOW, S. LEY, C. FINK, M. PUDERBACH, W. HOSCH, A. SCHMÄHL, J. DEBUS et H-U. KAUCZOR : Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 59(4):952–9, juillet 2004.
- [73] E. B. PODGORSK : *Radiation physics for medical physicists*. Springer-Verlag, Berlin, second édition, 2009.
- [74] E. B. PODGORSK *et al.* : Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students. *International Atomic Energy Agency*, 2005.
- [75] M. PUDERBACH, C. HINTZE, S. LEY, M. EICHINGER, H-U. KAUCZOR et J. BIEDERER : MR imaging of the chest : a practical approach at 1.5T. *European journal of radiology*, 64(3):345–55, décembre 2007.
- [76] J. A. PURDY : Current ICRU definitions of volumes : limitations and future directions. *In Seminars in radiation oncology*, volume 14, pages 27–40. Elsevier, 2004.
- [77] A. RAHNI, E. LEWIS, M. J. GUY, B. GOSWAMI et K. WELLS : A particle filter approach to respiratory motion estimation in nuclear medicine imaging. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 58(5):2276–2285, 2011.
- [78] Y. RATHI, N. VASWANI, A. TANNENBAUM et A. YEZZI : Tracking deforming objects using particle filtering for geometric active contours. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 29(8):1470–1475, 2007.
- [79] Y. RUBNER, C. TOMASI et L. J. GUIBAS : The earth mover’s distance as a metric for image retrieval. *International journal of computer vision*, 40(2):99–121, 2000.
- [80] M. SARMA, P. HU, S. RAPACCHI, D. ENNIS, A. THOMAS, P. LEE, P. KUPELIAN et K. SHENG : Accelerating dynamic magnetic resonance imaging (MRI) for lung tumor tracking based on low-rank decomposition in the spatial-temporal domain : a feasibility study based on simulation and preliminary prospective undersampled MRI. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 88(3):723–31, mars 2014.
- [81] A. SAWANT, P. KEALL, K. B. PAULY, M. ALLEY, S. VASANAWALA, B. W. LOO, J. HINKLE et S. JOSHI : Investigating the feasibility of rapid MRI for image-guided motion management in lung cancer radiotherapy. *BioMed research international*, 2014:485067, janvier 2014.



- [82] P. J. SCHÖFFEL, W. HARMS, G. SROKA-PEREZ, W. SCHLEGEL et C. P. KARGER : Accuracy of a commercial optical 3D surface imaging system for realignment of patients for radiotherapy of the thorax. *Physics in medicine and biology*, 52(13):3949, 2007.
- [83] M. SEREGNI, C. PAGANELLI, D. LEE, P. B. GREER, G. BARONI, P. J. KEALL et M. RIBOLDI : Motion prediction in MRI-guided radiotherapy based on interleaved orthogonal cine-MRI. *Physics in medicine and biology*, 61(2):872, 2016.
- [84] G. C. SHARP, S. B. JIANG, S. SHIMIZU et H. SHIRATO : Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 49(3):425–440, février 2004.
- [85] X. SHI, T. DIWANJI, K. E. MOONEY, J. LIN, S. FEIGENBERG, W. D. D'SOUZA et N. N. MISTRY : Evaluation of template matching for tumor motion management with cine-MR images in lung cancer patients. *Medical physics*, 41(5):052304, mai 2014.
- [86] H. SHIM, D. KWON, I. D. YUN et S. U. LEE : Robust segmentation of cerebral arterial segments by a sequential Monte Carlo method : Particle filtering. *computer methods and programs in biomedicine*, 84(2):135–145, 2006.
- [87] S. SHIMIZU, H. SHIRATO, S. OGURA, H. AKITA-DOSAKA, K. KITAMURA, T. NISHIOKA, K. KAGEI, M. NISHIMURA et K. MIYASAKA : Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 51(2):304–310, 2001.
- [88] H. SHIRATO, K. SUZUKI, G. C. SHARP, K. FUJITA, R. ONIMARU, M. FUJINO, N. KATO, Y. OSAKA, R. KINOSHITA, H. TAGUCHI *et al.* : Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 64(4):1229–1236, 2006.
- [89] R. L. SMITH, K. LECHLEITER, K. MALINOWSKI, D. M. SHEPARD, D. J. HOUSLEY, M. AFGHAN, J. NEWELL, J. PETERSEN, B. SARGENT et P. PARIKH : Evaluation of linear accelerator gating with real-time electromagnetic tracking. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 74(3):920–927, 2009.
- [90] W. S. SNYDER : *Report of the Task Group on Reference Man :... Prepared by a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection : Adopted by the Commission in Oct. 1974.* Pergamon, 1975.

- [91] SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER : Vue d'ensemble des statistiques sur le cancer. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/cancer-statistics-at-a-glance/?region=qc>, 2016.
- [92] J-J. SONKE, J. LEBESQUE et M. VAN HERK : Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 70(2):590–598, 2008.
- [93] M. K. STAM, S. P. M. CRIJNS, B. A. ZONNENBERG, M. M. BARENDRECHT, M. van VULPEN, J. J. W. LAGENDIJK et B. W. RAAYMAKERS : Navigators for motion detection during real-time MRI-guided radiotherapy. *Physics in medicine and biology*, 57(21):6797, 2012.
- [94] M. K. STAM, M. van VULPEN, M. M. BARENDRECHT, B. A. ZONNENBERG, M. INTVEN, S. P. M. CRIJNS, J. J. W. LAGENDIJK et B. W. RAAYMAKERS : Kidney motion during free breathing and breath hold for MR-guided radiotherapy. *Physics in medicine and biology*, 58(7):2235–45, avril 2013.
- [95] B. STEMKENS, A. SBRIZZI, A. A. ANDREYCHENKO, S. P. M. CRIJNS, J. J. W. LAGENDIJK, C. A. T. BERG et R. H. N. TIJSSEN : An optimization framework to maximize signal-to-noise ratio in simultaneous multi-slice body imaging. *NMR in Biomedicine*, 29(3):275–283, 2016.
- [96] B. STEMKENS, R. H. N. TIJSSEN, B. D. de SENNEVILLE, J. J. W. LAGENDIJK et C. A. T. van den BERG : Image-driven, model-based 3D abdominal motion estimation for MR-guided radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 61(14):5335, 2016.
- [97] B. W. STEWART et P. KLEIHUES : Le cancer dans le monde. 2005.
- [98] Y. SUH, S. DIETERICH, B. CHO et P. J. KEALL : An analysis of thoracic and abdominal tumour motion for stereotactic body radiotherapy patients. *Physics in medicine and biology*, 53(13):3623, 2008.
- [99] E. TRYGGESTAD, A. FLAMMANG, R. HALES, J. HERMAN, J. LEE, T. MCNUTT, T. ROLAND, S. M. SHEA et J. WONG : 4D tumor centroid tracking using orthogonal 2D dynamic MRI : implications for radiotherapy planning. *Medical physics*, 40(9):091712, septembre 2013.
- [100] Y. TSUNASHIMA, T. SAKAE, Y. SHIOYAMA, K. KAGEI, T. TERUNUMA, A. NOHTOMI et Y. AKINE : Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 60(3): 951–958, 2004.

- [101] J. UH, T. E. MERCHANT, Y. LI, X. LI et C. HUA : MRI-based treatment planning with pseudo CT generated through atlas registration. *Medical physics*, 41(5), 2014.
- [102] U. A. van der HEIDE, A. C. HOUWELING, G. GROENENDAAL, R. G. H. BEETS-TAN et P. LAMBIN : Functional MRI for radiotherapy dose painting. *Magnetic resonance imaging*, 30(9):1216–1223, 2012.
- [103] S. S. VEDAM, V. R. KINI, P. J. KEALL, V. RAMAKRISHNAN, H. MOSTAFAVI et R. MOHAN : Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Medical physics*, 30(4):505–513, 2003.
- [104] M. von SIEBENTHAL, G. SZÉKELY, U. GAMPER, P. BOESIGER, A. LOMAX et P. CATTIN : 4D MR imaging of respiratory organ motion and its variability. *Physics in medicine and biology*, 52(6):1547–64, mars 2007.
- [105] A. WALKER, G. LINEY, P. METCALFE et L. HOLLOWAY : MRI distortion : considerations for MRI based radiotherapy treatment planning. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 37:103–113, 2014.
- [106] J. M. WILD, H. MARSHALL, M. BOCK, L. R. SCHAD, P. M. JAKOB, M. PUDERBACH, F. MOLINARI, E. J. R. VAN BEEK et J. BIEDERER : MRI of the lung (1/3) : methods. *Insights into imaging*, 3(4):345–53, août 2012.
- [107] B. J. WINTERSPERGER, K. NIKOLAOU, O. DIETRICH, J. RIEBER, M. NITTKA, M. F. REISER et S. O. SCHOENBERG : Single breath-hold real-time cine mr imaging : improved temporal resolution using generalized autocalibrating partially parallel acquisition (GRAPPA) algorithm. *European radiology*, 13(8):1931–1936, 2003.
- [108] J. W. H. WOLTHAUS, C. SCHNEIDER, J-J. SONKE, M. van HERK, J. S. A. BELDERBOS, M. M. G. ROSSI, J. V. LEBESQUE et E. M. F. DAMEN : Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiotherapy planning of lung cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 65(5):1560–1571, 2006.
- [109] J. W. H. WOLTHAUS, J-J. SONKE, M. van HERK, J. SA BELDERBOS, M. M. G. ROSSI, J. V. LEBESQUE et E. M. F. DAMEN : Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 70(4):1229–1238, 2008.

- [110] WORLD HEALTH ORGANIZATION : The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, January 2017.
- [111] H. WU, Q. ZHAO, R. I. BERBECO, S. NISHIOKA, H. SHIRATO et S. B. JIANG : Gating based on internal/external signals with dynamic correlation updates. *Physics in medicine and biology*, 53(24): 7137, 2008.
- [112] J. YUN, M. MACKENZIE, S. RATHEE, D. ROBINSON et B. G. FALLONE : An artificial neural network (ANN)-based lung-tumor motion predictor for intrafractional MR tumor tracking. *Medical physics*, 39(7):4423–4433, 2012.
- [113] J. YUN, K. WACHOWICZ, M. MACKENZIE, S. RATHEE, D. ROBINSON et B. G. FALLONE : First demonstration of intrafractional tumor-tracked irradiation using 2D phantom MR images on a prototype linac-MR. *Medical physics*, 40(5):051718, mai 2013.
- [114] J. YUN, E. YIP, Z. GABOS, K. WACHOWICZ, S. RATHEE et B. G. FALLONE : Neural-network based autocontouring algorithm for intrafractional lung-tumor tracking using Linac-MR. *Medical physics*, 42(5):2296–2310, 2015.
- [115] J. YUN, E. YIP, K. WACHOWICZ, S. RATHEE, M. MACKENZIE, D. ROBINSON et B. G. FALLONE : Evaluation of a lung tumor autocontouring algorithm for intrafractional tumor tracking using low-field MRI : a phantom study. *Medical physics*, 39(3):1481–94, mars 2012.
- [116] C. ZACHIU, N. PAPADAKIS, M. RIES, C. MOONEN et B. D. de SENNEVILLE : An improved optical flow tracking technique for real-time MR-guided beam therapies in moving organs. *Physics in medicine and biology*, 60(23):9003, 2015.

