

Université de Montréal

Accumulation de dose à partir de champs de  
déformation 4D appliquée aux traitements au  
CyberKnife et à l'IMRT

par Vincent Cousineau Daoust

Département de physique, faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Arts et des Sciences en vue de l'obtention du grade  
de M.Sc. en physique option physique médicale.

Août 2015

©Vincent Cousineau Daoust, 2015

# Résumé

Le cancer pulmonaire est la principale cause de décès parmi tous les cancers au Canada. Le pronostic est généralement faible, de l'ordre de 15% de taux de survie après 5 ans. Les déplacements internes des structures anatomiques apportent une incertitude sur la précision des traitements en radio-oncologie, ce qui diminue leur efficacité. Dans cette optique, certaines techniques comme la radio-chirurgie et la radiothérapie par modulation de l'intensité (IMRT) visent à améliorer les résultats cliniques en ciblant davantage la tumeur. Ceci permet d'augmenter la dose reçue par les tissus cancéreux et de réduire celle administrée aux tissus sains avoisinants. Ce projet vise à mieux évaluer la dose réelle reçue pendant un traitement considérant une anatomie en mouvement. Pour ce faire, des plans de CyberKnife et d'IMRT sont recalculés en utilisant un algorithme Monte Carlo 4D de transport de particules qui permet d'effectuer de l'accumulation de dose dans une géométrie déformable. Un environnement de simulation a été développé afin de modéliser ces deux modalités pour comparer les distributions de doses standard et 4D. Les déformations dans le patient sont obtenues en utilisant un algorithme de recalage déformable d'image (DIR) entre les différentes phases respiratoire générées par le scan CT 4D. Ceci permet de conserver une correspondance de voxels à voxels entre la géométrie de référence et celles déformées. La DIR est calculée en utilisant la suite ANTs («Advanced Normalization Tools») et est basée sur des difféomorphismes. Une version modifiée de DOSXYZnrc de la suite EGSnrc, defDOSXYZnrc, est utilisée pour le transport de particule en 4D. Les résultats sont comparés à une planification standard afin de valider le modèle actuel qui constitue une approximation par rapport à une vraie accumulation de dose en 4D.

**Mots clés :** Accumulation de dose, 4D, IMRT, CyberKnife, recalage déformable d'image, gestion du mouvement, Monte Carlo, defDOSXYZnrc

# Abstract

Pulmonary cancer is the main cause of death amongst all cancers in Canada with a prognosis of about 15% survival rate in 5 years. The efficiency of radiotherapy treatments is lower when high displacements of the tumors are observed, mostly caused by intrafraction respiratory motion. Advanced techniques such as radiosurgery and intensity-modulated radiotherapy treatments (IMRT) are expected to provide better clinical results by delivering higher radiation doses to the tumor while sparing the surrounding healthy lung tissues. The goal of this project is to perform 4D Monte Carlo dose recalculations to assess the dosimetric impact of moving tumors in CyberKnife and IMRT treatments using dose accumulation in deforming anatomies. Scripts developed in-house were used to model both situations and to compare the Monte Carlo dose distributions with those obtained with standard clinical plans. Displacement vectors fields are obtained from a 4D CT data set and a deformable image registration (DIR) algorithm which allows a voxel-to-voxel correspondence between each respiratory phase. The DIR is computed by the Advanced Normalization Tools (ANTs) software and is mostly based on diffeomorphisms. A modified version of DOSXYZnrc from EGSnrc software, defDOSXYZnrc, is used to transport radiation through non-linear geometries. These results are then compared to a typical 3D plan to determine whether or not the current planification is a good approximation of the true 4D dose calculation.

**Keywords :** Dose accumulation, 4D, IMRT, CyberKnife, deformable image registration, motion management, Monte Carlo, defDOSXYZnrc

# Table des matières

<b>Table des figures</b>	<b>4</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>7</b>
<b>Liste des sigles</b>	<b>8</b>
<b>Notation</b>	<b>10</b>
<b>Remerciements</b>	<b>12</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>13</b>
1.1 Anatomie des poumons . . . . .	14
1.2 Aperçu de l'accumulation de dose . . . . .	15
1.3 Objectifs . . . . .	16
1.4 Structure du mémoire . . . . .	17
<b>2 Principes de base en radiothérapie</b>	<b>19</b>
2.1 Production de rayons-X . . . . .	19
2.2 Interaction de la radiation ionisante avec la matière . . . . .	21
2.2.1 Diffusion Rayleigh . . . . .	22
2.2.2 Effet photoélectrique . . . . .	22
2.2.3 Diffusion Compton . . . . .	23
2.2.4 Production de paires . . . . .	23
2.2.5 Interactions des électrons avec le milieu . . . . .	24
2.3 Tomodensitométrie . . . . .	25
2.4 Accélérateurs linéaires médicaux . . . . .	27
2.4.1 IMRT . . . . .	29

2.4.2	CyberKnife . . . . .	30
<b>3</b>	<b>Gestion du mouvement en radio-oncologie</b>	<b>32</b>
3.1	Définition des marges . . . . .	33
3.2	Breath hold . . . . .	34
3.3	CT moyen . . . . .	35
3.4	Gating . . . . .	36
3.5	Suivi en temps réel . . . . .	36
3.6	CT 4D . . . . .	37
<b>4</b>	<b>Recalage déformable d'images</b>	<b>40</b>
4.1	Mesures de similarité . . . . .	41
4.1.1	Erreur quadratique moyenne . . . . .	41
4.1.2	Corrélation croisée . . . . .	42
4.1.3	Information mutuelle . . . . .	42
4.2	Méthodes de transformations . . . . .	43
4.2.1	Splines . . . . .	43
4.2.2	Démons . . . . .	46
4.2.3	Flux optique . . . . .	47
4.2.4	Difféomorphismes . . . . .	47
4.3	ANTs . . . . .	48
<b>5</b>	<b>Méthode Monte Carlo en physique médicale</b>	<b>52</b>
5.1	Principes de base . . . . .	53
5.2	Algorithmes courants pour le transport de particules . . . . .	54
5.3	EGSnrc, BEAMnrc et DOSXYZnrc . . . . .	55
5.4	Lissage des doses en Monte Carlo . . . . .	56
<b>6</b>	<b>Méthodes d'accumulation de dose</b>	<b>61</b>
6.1	Méthodes basées sur la convolution . . . . .	61
6.2	Méthodes basées sur les centres de masse . . . . .	61
6.3	Energy transfer method . . . . .	62
6.4	Voxel warping . . . . .	63

6.5	État de l’art en accumulation de dose . . . . .	65
<b>7</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>67</b>
7.1	Échantillon de patients . . . . .	69
7.2	Méthodes de validation . . . . .	71
7.2.1	Validation du recalage déformable . . . . .	71
7.2.2	Validation de defDOSXYZnrc . . . . .	73
7.3	Modélisation des modalités de traitement . . . . .	77
7.3.1	IMRT . . . . .	77
7.3.2	CyberKnife . . . . .	78
7.4	Analyse des résultats . . . . .	79
<b>8</b>	<b>Résultats</b>	<b>81</b>
8.1	Validation du recalage déformable d’image . . . . .	81
8.1.1	Différence d’intensité . . . . .	81
8.1.2	Jacobien . . . . .	84
8.1.3	Erreur de recalage entre ensembles de points anatomiques . . . . .	85
8.2	Validation de defDOSXYZnrc . . . . .	86
8.2.1	Inspection visuelle des distributions de dose . . . . .	86
8.2.2	Analyse gamma . . . . .	92
8.2.3	Méthode de Kawrakow-Fippel . . . . .	92
8.3	Évaluation de la méthode de suivi en temps réel au CyberKnife . . . . .	93
8.4	Comparaison des doses en IMRT . . . . .	95
8.5	Comparaison des doses au CyberKnife . . . . .	99
<b>9</b>	<b>Discussion</b>	<b>103</b>
<b>10</b>	<b>Conclusion</b>	<b>109</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>112</b>

# Table des figures

1.1	Schéma du processus menant à l'accumulation de dose en 4D . . . . .	17
1.2	Structure du projet et du mémoire . . . . .	18
2.1	Régions de prédominance des trois principales interactions des photons avec la matière . . . . .	22
2.2	Quatre principales interactions des photons avec la matière . . . . .	24
2.3	Courbe de calibration HU $\Leftrightarrow$ ED classique utilisée par le logiciel CTCreat	27
2.4	Principales structures d'un accélérateur linéaire . . . . .	28
2.5	Collimateur multi-lames de marque Varian . . . . .	30
2.6	Appareil de radiochirurgie CyberKnife . . . . .	31
3.1	Comparaison des artéfacts de mouvements pour un scan 3D statique et un scan 4D . . . . .	33
3.2	Illustration des différents volumes utilisés pour la planification des trai- tements en radio-oncologie . . . . .	34
3.3	Classification des images en CT 4D . . . . .	37
3.4	Artéfacts du CT 4D . . . . .	39
4.1	Schématisation du recalage d'image en utilisant ANTs . . . . .	51
5.1	Profil de dose bruité et lissé par un filtre de Savitzky-Golay générant une erreur systématique . . . . .	57
5.2	Filtrage des doses par le filtre de Savitzky-Golay . . . . .	60
6.1	Redéfinition des surfaces avec defDOSXYZnrc . . . . .	64

7.1	Schéma du calcul de dose dans une géométrie déformée en utilisant def-	
	DOSXYZnrc . . . . .	69
7.2	Fantôme numérique utilisé pour la validation de defDOSXYZnrc . . . . .	74
7.3	Représentation du test gamma en une dimension . . . . .	75
8.1	Exemple de résultat du recalage déformable d'image . . . . .	82
8.2	Différences d'intensité entre avant et après le recalage déformable . . . . .	83
8.3	Champ de vecteur dans une anatomie de patient . . . . .	83
8.4	Grille de voxels déformée après un recalage déformable sur une anatomie	
	de patient . . . . .	84
8.5	Jacobien de la transformation difféomorphique . . . . .	85
8.6	Concept de la distance entre ensembles de points anatomiques . . . . .	87
8.7	Différence de dose relative entre deux mêmes simulations ayant un nombre	
	d'initialisation différent . . . . .	88
8.8	Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc sans	
	déformation . . . . .	89
8.9	Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc pour	
	une translation de 10 voxels . . . . .	89
8.10	Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc pour	
	une rotation de 20° . . . . .	89
8.11	Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc pour	
	un changement d'échelle d'un facteur de 0,8 . . . . .	90
8.12	Maillage rectiligne, sans déformation . . . . .	90
8.13	Maillage déformé après translation de 10 voxels . . . . .	91
8.14	Maillage déformé après rotation de 20° . . . . .	91
8.15	Maillage déformé après changement d'échelle d'un facteur 0,8 . . . . .	92
8.16	Résultats de la validation de defDOSXYZnrc par la méthode de Kawrakow-	
	Fippel . . . . .	93
8.17	Évaluation du déplacement en $x$ selon trois méthodes . . . . .	94
8.18	Évaluation du déplacement en $y$ selon trois méthodes . . . . .	95
8.19	Évaluation du déplacement en $z$ selon trois méthodes . . . . .	95
8.20	Histogramme dose-volume pour un patient traité en IMRT . . . . .	96

8.21	Différences entre la dose planifiée et l'analyse 4D en IMRT . . . . .	98
8.22	Représentation du décalage de dose dû au mouvement interne . . . . .	99
8.23	Histogramme dose-volume pour un patient traité au CyberKnife . . . . .	100
8.24	Différences entre la dose planifiée et l'analyse 4D au CyberKnife . . . . .	102

# Liste des tableaux

7.1	Résumé des caractéristiques principales des patients analysés . . . . .	71
8.1	Erreurs de recalage entre 40 points anatomiques tirés du modèle POPI pour l'ensemble des phases respiratoires . . . . .	86
8.2	Résultats de l'analyse gamma pour la validation de defDOSXYZnrc . .	92
8.3	Différences dosimétriques au GTV+6 mm en IMRT . . . . .	97
8.4	Différences dosimétriques à l'organe traité en IMRT . . . . .	97
8.5	Différences dosimétriques pour certains organes à risque en IMRT . . .	97
8.6	Différences dosimétriques au GTV+6 mm au CyberKnife . . . . .	101
8.7	Différences dosimétriques à l'organe traité au CyberKnife . . . . .	101
8.8	Différences dosimétriques pour certains organes à risque au CyberKnife	101

# Liste des sigles

3D	Trois dimensions	<i>Three-Dimensional</i>
4D	Quatre dimensions	<i>Four-Dimensional</i>
AAPM	Association américaine des physiciens médicaux	<i>American Association of Physicists in Medicine</i>
ANTs	Outils de normalisation avancés	<i>Advanced Normalization Tools</i>
BS	B-Spline	<i>B-Spline</i>
CC	Corrélation croisée	<i>Cross Correlation</i>
CK	CyberKnife	<i>CyberKnife</i>
COM	Centre de masse	<i>Center of Mass</i>
CT	Tomodensitométrie	<i>Computed Tomography</i>
CTV	Volume cible clinique	<i>Clinical Target Volume</i>
DICOM	Standard en imagerie médicale	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DIR	Recalage déformable d'image	<i>Deformable Image Registration</i>
DTA	Écart spatial	<i>Distance-to-Agreement</i>
DVH	Histogramme dose-volume	<i>Dose-Volume Histogram</i>
EBS	Spline de type «corps élastique»	<i>Elastic Body Spline</i>
ED	Densité électronique	<i>Electronic Density</i>
EDP	Équation aux dérivées partielles	<i>Partial Differential Equation</i>
EGS	Algorithme Monte Carlo de transport de radiation	<i>Electron Gamma Shower</i>
EMCM	Algorithme d'accumulation de dose	<i>Energy and Mass Congruent Mapping</i>
EQM	Erreur quadratique moyenne	<i>Mean Squared Error</i>
ETM	Méthode de transfert d'énergie	<i>Energy Transfer Method</i>
FFD	Déformation libre	<i>Free-Form Deformation</i>
GTV	Volume tumoral macroscopique	<i>Gross Target Volume</i>
IMRT	Radiothérapie par modulation de l'intensité	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
ITV	Volume cible interne	<i>Internal Target Volume</i>

linac	Accélérateur linéaire	<i>Linear Accelerator</i>
MC	Monte Carlo	<i>Monte Carlo</i>
MI	Information mutuelle	<i>Mutual Information</i>
MLC	Collimateur multilames	<i>Multileafs Collimator</i>
PDF	Fonction de densité de probabilité	<i>Probability Density Function</i>
PTV	Volume cible prévisionnel	<i>Planning Target Volume</i>
SyN	Algorithme de recalage déformable avec normalisation symétrique	<i>Symmetric Normalization</i>
TG	Groupe de travail	<i>Task Group</i>
TPS	Spline de type «plaque mince»	<i>Thin-Plate Spline</i>
TRE	Erreur de recalage	<i>Target Registration Error</i>
VMC++	Algorithme Monte Carlo de trans- port de radiation	<i>Voxel Monte Carlo system</i>

# Notation

$a$	Coefficient de la transformation affine (changement d'échelle)
$B_l$	Fonctions de base de la B-Spline
$b$	Coefficient de la transformation affine (translation)
$b_{\lambda\mu\nu}$	Paramètres libres
$C$	Terme de corrélation croisée
$c$	Poids
$D_{ijk}$	Dose à chaque voxel
$d_{ijk}$	Différence de dose divisée par l'incertitude statistique combinée
$dx$	Épaisseur du milieu
$E$	Énergie
$E_K$	Énergie cinétique
$f$	Force
$I$	Intensité
$I_s$	Intensité de l'image de référence (source)
$I_m$	Intensité de l'image cible
$j$	Déterminant du jacobien
$N_{ijk}$	Nombre total de voxels dans une image
$P_{ijk}$	Polynôme de degré $n$ à chaque voxel
$p_{I_s, I_m}$	Fonction de densité de probabilité jointe des images source et cible
$p_{I_s}$	Fonction de densité de probabilité marginale de l'image source
$p_{I_m}$	Fonction de densité de probabilité marginale de l'image cible
$R$	Fonction de base radiale
$T$	Transformation issue du recalage déformable
$U_{ijk}$	Incertainitude totale à chaque voxel
$u$	Déplacement
$v$	Vélocité
$w_{i,j,k}$	Taille de fenêtre
$\frac{\underline{S}}{\rho}$	Pouvoir d'arrêt
$x$	Position

$Z$	Numéro atomique
$\alpha_{1,2}$	Proportion de voxels ayant une erreur systématique
$\Gamma$	Indice gamma
$\gamma$	Minimum de l'indice gamma
$\Delta D_{ijk}$	Incertitude statistique à chaque voxel
$\Delta D_M$	Critère pour la différence de dose
$\Delta d_M$	Critère pour l'écart spatial
$\delta_{1,2}$	Erreur systématique (en écart-type)
$\epsilon_{ijk}$	Incertitude systématique à chaque voxel
$\lambda_L$	Second coefficient de Lamé
$\mu$	Coefficient d'atténuation linéaire
$\mu_L$	Premier coefficient de Lamé
$\Pi_{\sim}$	Métrie de similarité
$\pi$	Coefficient d'atténuation de la production de paires
$\rho$	Densité du matériau
$\sigma_C$	Coefficient d'atténuation de l'effet Compton
$\sigma_R$	Coefficient d'atténuation de l'effet Rayleigh
$\varsigma$	Terme de corrélation croisée
$\varsigma_{ijk}$	Incertitude statistique combinée
$\tau$	Coefficient d'atténuation de l'effet photoélectrique
$\phi$	Difféomorphisme
$\chi$	Critère du khi-carré
$\Omega$	Domaine de l'image

# Remerciements

De nombreuses notions et aptitudes ont été acquises au courant de cette année de travail. Je suis fortement reconnaissant envers tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de ce projet. Mes premiers remerciements vont à Emily Heath pour avoir accepté de me superviser et m'avoir partagé ses connaissances. Je remercie aussi mes superviseurs Jean-François Carrier et Stéphane Bedwani pour leur support et l'aide qu'ils m'ont apporté quotidiennement. Je voudrais aussi remercier Danis Blais, Karim Zerouali Boukhal et Yuji Kamio pour leurs contributions très appréciées à ce travail. Enfin, merci à Calcul Québec pour les ressources informatiques qui ont été indispensables à ce projet.

# Chapitre 1

## Introduction

Le cancer du poumon est le cancer le plus diagnostiqué et le plus mortel au Canada. Le pronostic pour cette maladie est faible : le taux de survie après cinq ans est de 14% chez les hommes et 20% chez les femmes [1]. Le type de cancer ainsi que le moment de la détection sont des facteurs importants pour l'efficacité des traitements radio-oncologiques. Une difficulté additionnelle est la présence de mouvements internes qui apporte une incertitude sur la position de la tumeur. Cette dernière limite la dose de radiation que l'on peut administrer au patient car on risque d'irradier trop fortement les tissus sains avoisinants. Plusieurs études ont démontré qu'il y aurait avantage à augmenter la dose aux tumeurs pulmonaires. Par exemple, Martel *et al.* [2] ont estimé que la dose nécessaire pour obtenir une probabilité de 50% d'un contrôle local des cancers pulmonaires après 30 mois serait d'environ 84 Gy, ce qui est supérieur à ce qui est utilisé en clinique (environ 60 Gy) puisque les risques de complication sont trop élevés. Il y a donc intérêt, dans certains cas, à utiliser des méthodes qui peuvent diminuer cette incertitude de positionnement causée par la respiration. À cet effet, l'AAPM («American Association of Physicists in Medicine»), qui est une association bien connue dans le domaine de la physique médicale, émet des recommandations d'ordre général à travers des publications nommées «groupes de travail» ou «task groups» (TG). Le TG-76 [3] paru en 2006 porte spécifiquement sur le mouvement des tumeurs dû à la respiration. Dans ce document, l'AAPM recommande de mettre en place des techniques de gestion de mouvement pour des tumeurs qui se déplacent d'au moins 5 mm et où il y serait possible d'épargner davantage de tissus sains par

l'application de ces techniques. Ces méthodes peuvent être diverses : suivi en temps réel de la tumeur, modélisation de la respiration, imagerie 4D, calcul de dose en 4D, etc. Ce dernier aspect fait d'ailleurs l'objet de ce travail.

## 1.1 Anatomie des poumons

Les poumons sont les principaux organes impliqués dans la respiration. Le poumon droit est composé de trois lobes (supérieur, moyen et inférieur) et est légèrement plus gros que le poumon gauche, qui ne possède que deux lobes (supérieur et inférieur). Ce dernier possède aussi un creux dans le lobe inférieur nommé «incisure cardiaque» où s'appuie le cœur. Ceux-ci occupent la majeure partie du thorax et sont contenus à l'intérieur des côtes. L'inspiration et l'expiration sont des mécanismes assurés par le diaphragme, un muscle mince se situant sous les poumons. En appliquant une force sur ces derniers, le diaphragme produit une différence de pression entre les poumons et l'extérieur, ce qui permet la respiration. La trachée est une voie respiratoire qui se sépare en deux bronches entrant dans chaque poumon. Ces bronches se subdivisent en bronchioles qui possèdent en leurs bouts des structures nommées alvéoles. Celles-ci sont entourées de capillaires et sont le lieu des échanges gazeux entre l'air et le sang via les globules rouges [1].

Lorsque l'on traite un cancer pulmonaire en radiothérapie, on cherche à irradier la tumeur en épargnant le plus possible les tissus sains. Certains organes sont nécessairement dans les environs de la région à traiter et ceux-ci peuvent être plus radio-sensibles que d'autres. On parle alors d'«organes à risque». Lors de la planification du traitement, le médecin est appelé à contourner ces organes qui seront ensuite pris en compte dans la dosimétrie finale. Des doses maximales acceptables sont définies pour ces structures. Parmi celles-ci, on retrouve les poumons en tant que tel, le foie, le cœur, le canal médullaire (ou moelle) ainsi que l'œsophage. Certaines publications, comme le QUANTEC («Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic») [4] ont évalué les effets secondaires de la radiation sur de nombreux organes dans le but d'aider les médecins et physiciens à mieux planifier leurs traitements.

## 1.2 Aperçu de l'accumulation de dose

De nos jours, la planification des traitements en radio-oncologie est effectuée sur une image 3D statique ou sur une image moyennée par le flou de mouvement, bien que cela constitue une approximation de la réalité. Le calcul de dose en 4D, obtenu en considérant une composante temporelle, permettrait de mieux évaluer la dose réelle reçue en tout point lors d'un traitement en respiration libre. Cette information peut ensuite être utilisée pour évaluer l'exactitude du traitement, c'est-à-dire déterminer si chaque point de la tumeur reçoit la dose prescrite et si les organes à risques sont suffisamment épargnés. Les méthodes de calcul de dose en 4D utilisent le concept d'«accumulation de dose» et nécessitent habituellement des champs de déformations qui modélisent les déplacements internes du patient à travers un cycle respiratoire. La figure 1.1 présente un schéma des principales étapes qui mènent à l'accumulation de dose. Chacune de ses sections est ici brièvement présentée afin d'aider à la compréhension de la problématique.

Tout d'abord, il est nécessaire d'effectuer une tomодensitométrie 4D (CT 4D) du patient, ce qui apporte des informations spatio-temporelles sur ses structures internes. De ce scan, dix volumes du patient en seront extraits représentant chacun une phase respiratoire distincte. Ces phases respiratoires sont notées en terme de pourcentage ([0%, 10%, ..., 90%]). Habituellement, la phase 0% et 90% correspondent à la fin-inspiration et la phase 50% est la fin-expiration. Ce sont donc des «photos» du patient à des temps différents dans son cycle respiratoire. Ces volumes sont constitués de voxels qui sont l'équivalent des pixels en trois dimensions. Au niveau du calcul de dose, comme la géométrie au temps  $t_1$  est déformée par rapport au temps  $t_2$ , on ne peut espérer effectuer directement une simple addition des doses pour connaître la dose reçue en tout point dans la période qui combine  $t_1$  et  $t_2$ . Pour y arriver, on doit s'assurer de pouvoir représenter à tout moment la géométrie déformée dans une phase de référence. Cette phase de référence est préférablement représentée dans une grille rectilinéaire pour des raisons pratiques. Dans ce cas-ci, la phase 50% a été définie comme étant la référence. Ces étapes sont représentées en **a**). À partir de ces scans CT 4D, on peut générer des champs de déformation qui peuvent déformer la phase

de référence vers chacune des autres phases, ce qu'on peut voir en **b**). Cela assure de conserver une correspondance de voxel à voxel nécessaire à l'accumulation de dose. Ces champs sont produits par une catégorie d'algorithmes nommée recalage déformable d'image, aussi noté DIR («Deformable Image Registration»). Ensuite, en **c**), on utilise ces champs de déformation avant le calcul de dose pour déformer la phase de référence vers une autre phase spécifique. Cette phase de référence ne sera donc plus représentée dans une grille rectilinéaire et aura l'apparence de cette autre phase. On peut ensuite effectuer le transport de particule (ici effectué à l'aide d'un code Monte Carlo nommé defDOSXYZnrc) dans cette géométrie déformée. Une fois terminé, on redéforme la grille afin de retrouver la phase de référence. On obtient donc, en **d**), la dose calculée dans chacune des phases respiratoires, mais représentée dans la phase de référence. On peut ensuite sommer ces doses afin d'obtenir une dose totale en tout point, ce qu'on observe en **e**). Ce processus se nomme accumulation de dose en 4D.

### 1.3 Objectifs

Le but premier de ce travail est de développer un ensemble d'outils permettant de réaliser une planification 4D pour la radiothérapie de cancers pulmonaires afin de mieux évaluer la dose réelle reçue pendant le traitement. Pour y arriver, trois objectifs ont été établis. D'abord, il importe de générer des champs de déformation entre chaque phase du cycle respiratoire provenant du scan CT 4D. Ensuite, ceux-ci doivent être incorporés dans le calcul de dose en Monte Carlo. Enfin, le dernier objectif est de comparer les résultats de l'accumulation de dose avec la planification standard ou statique, c'est-à-dire celle utilisée présentement en clinique. Pour ce faire, il a été choisi d'utiliser un algorithme générant des transformations difféomorphiques pour le recalage déformable d'image. Le transport de radiation en Monte Carlo est effectué par un code nommé defDOSXYZnrc qui permet l'utilisation de géométries déformées. Les résultats sont ensuite comparés en évaluant des critères pertinents en clinique pour des patients traités en IMRT et au CyberKnife. Le choix de ces deux modalités est motivé par la différence de stratégie utilisée pour traiter les tumeurs qui se déplacent. Dans le cas de l'IMRT, ce mouvement est inclus en irradiant une région plus large, alors que le CyberKnife permet de suivre la tumeur en temps réel.

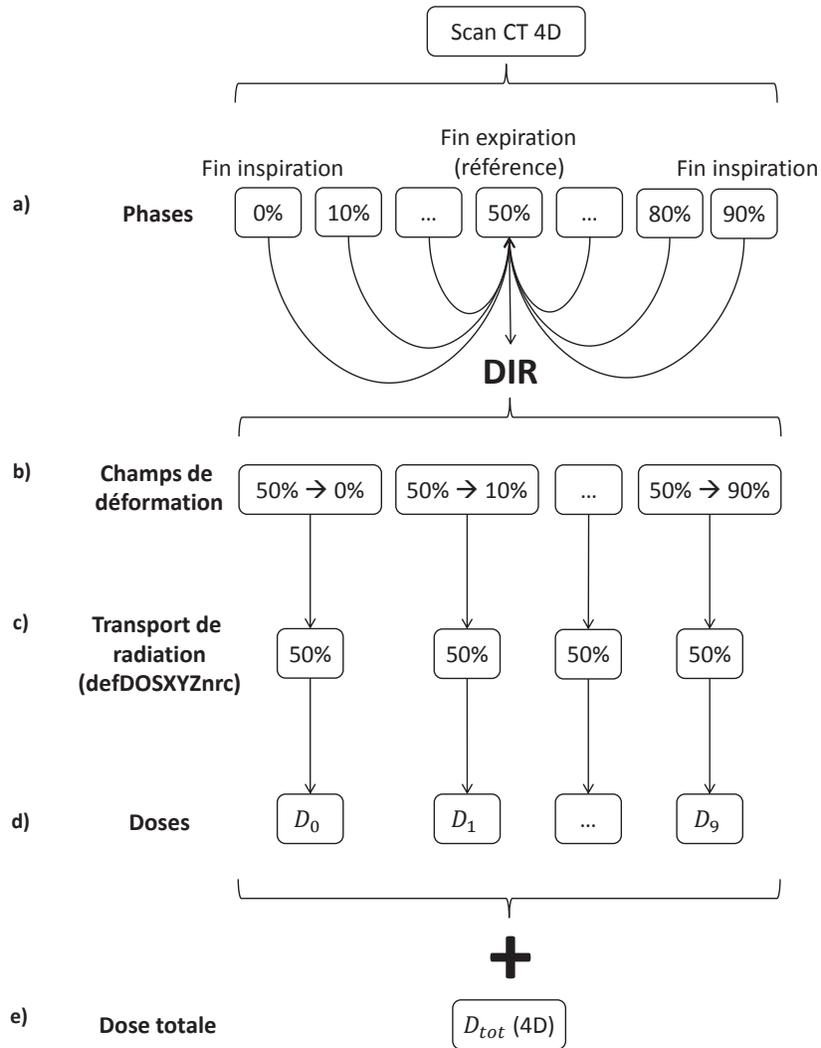


FIGURE 1.1 – Schéma du processus menant à l’accumulation de dose en 4D

## 1.4 Structure du mémoire

Ce mémoire est subdivisé suivant le schéma illustré à la figure 1.2. D’abord, les principes physiques de base sont présentés au Chapitre 2 pour aider à la compréhension de ce travail. Ensuite, le Chapitre 3 est consacré aux méthodes actuellement utilisées pour la gestion du mouvement dans un contexte de radiothérapie. Le recalage déformable d’image est par la suite abordé au Chapitre 4 en présentant les métriques et algorithmes couramment utilisés dans le domaine médical. De même, il en est suivi d’une introduction aux méthodes Monte Carlo au Chapitre 5 pour familiariser le lecteur avec les algorithmes qui sont fréquemment utilisés pour calculer une dose de radiation en phy-

sique médicale. Puis, au Chapitre 6, les différentes approches actuellement disponibles pour l'accumulation de dose en 4D sont passées en revue. La méthodologie détaillée de ce travail est par la suite présentée au Chapitre 7, suivi des résultats de la validation des algorithmes et de la comparaison des distributions de dose au Chapitre 8. Enfin, une discussion générale se retrouve au Chapitre 9 et une conclusion au Chapitre 10.

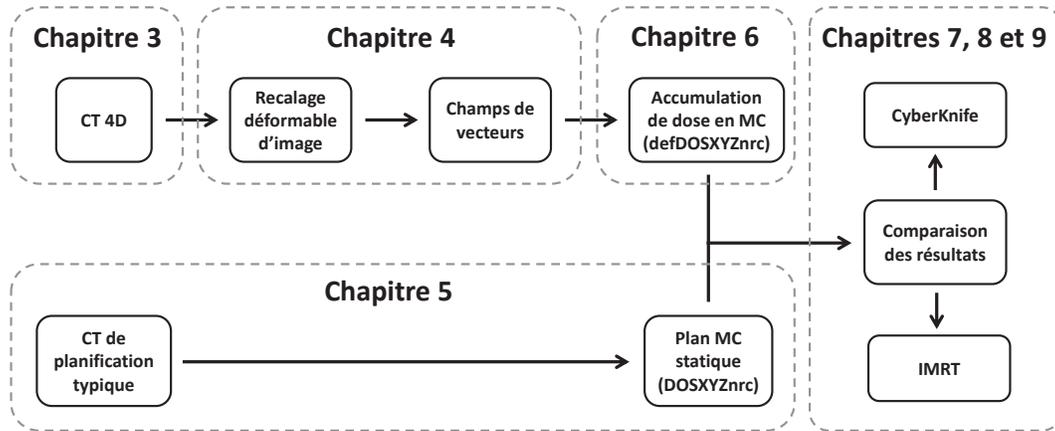


FIGURE 1.2 – Structure du projet et du mémoire

# Chapitre 2

## Principes de base en radiothérapie

Ce premier chapitre porte sur les principes physiques de base en physique médicale. Les concepts présentés lors de ce travail sont en lien avec l'imagerie médicale, plus précisément sur la tomodensitométrie, ainsi qu'avec les traitements en radiothérapie de tumeurs pulmonaires. Pour ceux-ci, des photons ayant une énergie de l'ordre du mégavoltage sont dirigés vers le patient afin que, en interagissant avec ce dernier par divers processus physiques, les cellules cancéreuses reçoivent une dose de radiation prescrite dans le but d'être éliminées. Dans les prochaines sections, il sera abordé succinctement ces principaux concepts utiles à la compréhension de la problématique.

### 2.1 Production de rayons-X

Les rayons-X utilisés en clinique sont produits en accélérant des électrons sur une cible métallique. Le principe, peu importe l'application finale, est généralement le même : des électrons, en provenance d'une cathode, sont dirigés vers l'anode ou cible. La différence de potentiel entre la cathode et l'anode fait varier l'énergie finale des particules. Deux phénomènes générant des photons sont alors possibles dans la cible : la production de rayons-X caractéristiques et l'effet bremsstrahlung. Seule une petite fraction de l'énergie cinétique des électrons sera émise sous forme radiative, la plupart étant dissipée sous forme de chaleur. À des hautes énergies, le processus devient plus efficace et environ 95% de l'énergie apparaît comme bremsstrahlung [5].

Les rayons-X caractéristiques sont produits lorsqu'un électron ayant une énergie suffisamment grande éjecte un électron d'une couche inférieure (K, L, M). L'énergie requise à l'électron incident doit être d'au moins celle de l'énergie de liaison. L'atome sera alors ionisé et un électron d'une couche supérieure remplira l'emplacement vacant. La différence d'énergie entre les deux couches sera réémise sous forme d'un rayonnement caractéristique ou d'un électron Auger. Contrairement au bremsstrahlung, les rayons-X caractéristiques ont une énergie discrète qui dépend des couches impliquées dans l'interaction et du matériau utilisé comme cible [6].

Les photons produits par bremsstrahlung, qui signifie «radiation de freinage» en allemand, proviennent du passage des électrons dans le voisinage du noyau des atomes de la cible. Il y a alors une interaction coulombienne entre le noyau et l'électron chargé négativement, ce dernier étant dévié et ralenti. Cette perte d'énergie cinétique est émise sous forme de rayons-X. On parle alors de perte radiative. L'effet bremsstrahlung produit des photons ayant un spectre d'énergie continu, d'une énergie presque nulle jusqu'à l'énergie maximale des électrons incidents. La probabilité d'une interaction de type bremsstrahlung augmente selon le carré du numéro atomique de la cible ( $Z^2$ ) ainsi que de son épaisseur [7].

On définit habituellement l'énergie des faisceaux de photons produits par le méga volt (MV), contrairement aux faisceaux d'électrons accélérés que l'on va plutôt décrire par le méga électron-volt (MeV). Cette notation, largement utilisée en physique médicale, permet de retirer l'ambiguïté du type de faisceau utilisé. Par ailleurs, les faisceaux de photons ne sont pas monoénergétiques puisqu'ils sont produits principalement par bremsstrahlung. Ils ont plutôt un spectre dont l'énergie maximale est celle des électrons incidents sur la cible. En bref, on utilise le MV pour décrire un faisceau de photon polychromatique et le MeV pour décrire un faisceau d'électron ou l'énergie d'une seule particule.

## 2.2 Interaction de la radiation ionisante avec la matière

Un photon qui traverse de la matière peut interagir avec le milieu. On note la réduction de l'intensité d'un faisceau de photon dirigé sur un médium selon

$$I = -\mu I_0 dx, \quad (2.1)$$

où  $I_0$  est l'intensité initiale,  $I$  est l'intensité résultante,  $\mu$  est le coefficient d'atténuation linéaire et  $dx$  est l'épaisseur du milieu [7]. Le coefficient  $\mu$  dépend de l'énergie des photons et du type de matériau traversé. En divisant ce facteur par la densité  $\rho$  du matériau, on obtient le coefficient d'atténuation massique  $\frac{\mu}{\rho}$  qui ne dépendra plus de la densité. Ce coefficient est nécessaire pour déterminer l'atténuation des photons et calculer la dose déposée dans un contexte de radiothérapie. Pour des énergies typiquement utilisées en radiothérapie externe ( $\sim 6$  MeV), on retrouve quatre types d'interactions majeures : la diffusion Rayleigh, l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la production de paires [8]. Le coefficient d'atténuation massique total est donné par la somme des coefficients pour chacun de ces processus, respectivement [7] :

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\sigma_R}{\rho} + \frac{\tau}{\rho} + \frac{\sigma_C}{\rho} + \frac{\pi}{\rho}. \quad (2.2)$$

Un photon qui possède une énergie suffisante pour libérer un électron d'un atome est dit ionisant. Lorsqu'un faisceau de rayons-X traverse un milieu, il y a dépôt d'énergie dans ce médium. Les électrons éjectés par les photons sont chargés et peuvent interagir dans le milieu par ionisation ou excitation. Comme on peut le voir à la figure 2.1, l'effet prédominant aux énergies couramment utilisées en radiothérapie ( $\sim 6$  MeV) est l'effet Compton. En radiologie diagnostique, on utilise des énergies beaucoup plus faibles ( $\sim 100$  keV) pour imager le patient. Dans ce cas, les interactions seront principalement d'ordre photoélectrique. Enfin, pour des énergies supérieures à deux fois l'énergie de masse de l'électron ( $2 \times 0,51 \text{ MeV} = 1,02 \text{ MeV}$ ), il y a probabilité d'avoir production de paires [8]. Une brève description de ces principaux phénomènes sera présentée dans les prochaines sous-sections.

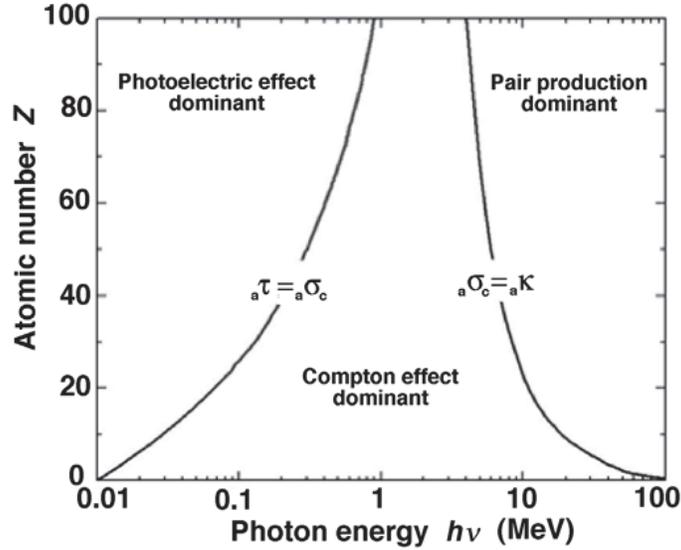


FIGURE 2.1 – Régions de prédominance des trois principales interactions des photons avec la matière, tiré de Ref. 8

### 2.2.1 Diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh, aussi appelée diffusion cohérente, est une interaction entre une onde électromagnétique et un électron. Cette première, en se déplaçant au voisinage de l'électron, peut provoquer son oscillation. Cet électron peut ensuite réémettre un photon de même énergie que le photon incident. L'angle d'émission est changée, sans toutefois qu'il y ait perte d'énergie. On peut visualiser cette interaction à la figure 2.2A. Ce processus n'implique pas d'excitation ou d'ionisation de l'atome. Il n'y a donc pas de dépôt de dose causé par la diffusion Rayleigh et c'est pourquoi on néglige souvent ce phénomène en radiothérapie [7].

### 2.2.2 Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique est le résultat d'une interaction entre un photon et un électron de basse couche (K, L, M ou N) ayant une énergie de liaison plus élevée. Le photon est complètement absorbé et l'électron est éjecté avec une certaine énergie cinétique qui dépend de l'énergie du photon incident et de l'énergie de liaison de l'électron. L'atome étant dans un état excité, un électron d'une couche supérieure peut ensuite changer d'orbitale pour occuper le trou dans la couche inférieure. L'énergie dégagée lors de la

transition sera sous forme d'un photon caractéristique ou d'un électron Auger [8]. La figure 2.2B représente cette interaction. La probabilité qu'il y ait effet photoélectrique est proportionnelle à

$$\frac{\tau}{\rho} \propto \frac{Z^3}{E^3}, \quad (2.3)$$

où  $Z$  est le numéro atomique du milieu et  $E$  est l'énergie du photon incident [7].

### 2.2.3 Diffusion Compton

Lors d'une interaction de type Compton, un photon interagit avec un électron ayant une faible énergie de liaison en comparaison à l'énergie du photon incident. Lors de l'interaction, l'électron reçoit une certaine énergie et est éjecté à un angle  $\theta$ , alors que le photon perd une certaine quantité d'énergie et est dévié à un angle  $\phi$ . La figure 2.2C schématise ce phénomène. L'effet Compton peut être analysé en terme de collisions entre ces deux particules et on peut en déduire les énergies et angles résultants en appliquant la conservation de l'énergie ainsi que de la quantité de mouvement. La diffusion Compton est indépendante du  $Z$  du matériau puisque les interactions sont principalement avec des électrons «libres». Ce phénomène dépend donc plutôt du nombre d'électron par gramme. Or, cette quantité varie peu entre les éléments (à l'exception de l'hydrogène) et il en résulte que  $\frac{\sigma_C}{\rho}$  est environ le même pour tous les matériaux [7].

### 2.2.4 Production de paires

La production de paires peut survenir lorsqu'un photon d'énergie supérieure à 1,02 MeV interagit avec le champ électromagnétique du noyau d'un atome, comme on peut le voir à la figure 2.2D. Il y a alors une absorption complète du photon et il y a la production d'une paire électron-positron ( $e^+ - e^-$ ). L'énergie cinétique de ces particules correspond à la différence entre l'énergie initiale du photon et l'énergie de masse nécessaire pour la production de paires (1,02 MeV). L'électron et le positron ainsi produit peuvent ioniser ou exciter le milieu alors que le positron sera éventuellement annihilé en fin de parcours ce qui génèrera deux photons de  $\sim 511$  keV émis à

des directions opposées. En général, la probabilité de cette interaction augmente selon

$$\frac{\pi}{\rho} \propto Z^2 \quad (2.4)$$

puisque la production de paires a lieu avec le champ coulombien du noyau [7].

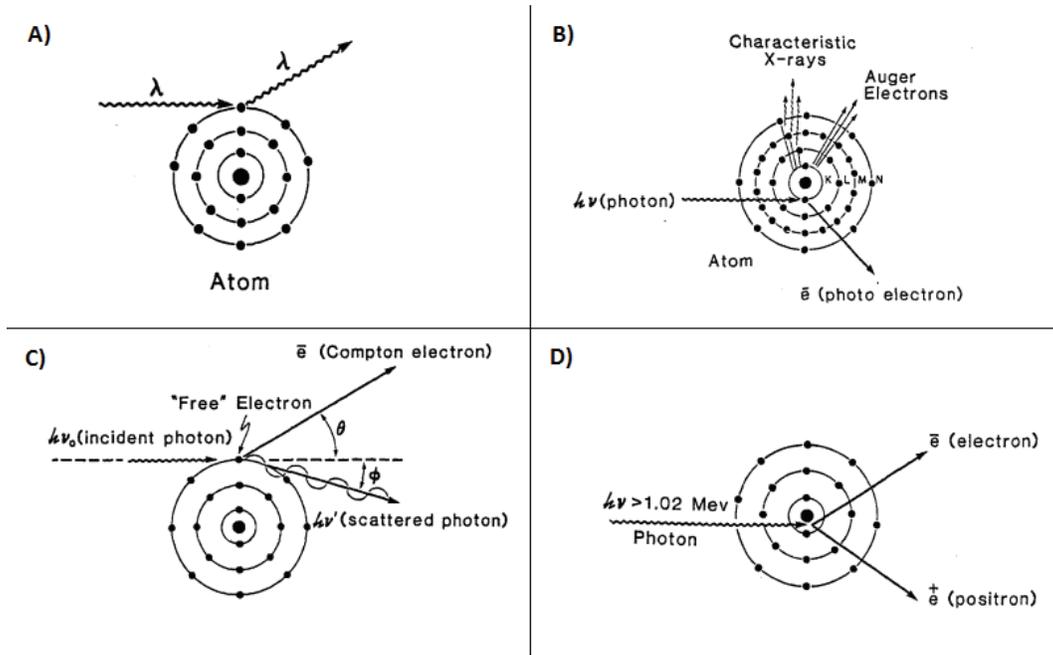


FIGURE 2.2 – Quatre principales interactions des photons avec la matière, tiré et adapté de Ref. 7. On retrouve en A) la diffusion Rayleigh, en B) l'effet photoélectrique, en C) l'effet Compton et en D) la production de paires.

## 2.2.5 Interactions des électrons avec le milieu

En radiothérapie, les électrons jouent un rôle double : ils permettent d'abord de produire les photons qui seront dirigés vers le patient ainsi que de déposer la dose dans le patient. Les interactions des électrons sont d'ordre élastiques et inélastiques. Plus précisément, ceux-ci vont perdre de l'énergie de deux façons : par excitation et ionisation des atomes du milieu ainsi qu'en interagissant directement avec le noyau d'un atome. Cette dernière interaction se retrouve sous deux autres formes, soit la diffusion élastique des électrons et par bremsstrahlung. Les électrons ayant une masse relativement peu élevée, ceux-ci seront grandement diffusés dans le milieu. Les électrons éjectés par ionisation peuvent à leur tour ioniser le milieu et sont nommés électrons secondaires

ou rayonnement  $\delta$ . De même, les photons produits par bremsstrahlung peuvent à leur tour mettre en mouvement d'autres électrons dans le milieu.

De façon générale, les électrons perdent graduellement de l'énergie en interagissant dans le médium jusqu'à leur arrêt complet. La somme de l'énergie déposée par ces électrons correspond à une dose de radiation. L'unité de mesure pour une dose déposée dans un médium est donné par le Gray (Gy), où  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ . Le Gray représente donc l'énergie déposée par unité de masse. Cette unité est largement utilisée en physique médicale, notamment pour quantifier la dose prescrite au patient dans un cadre de radiothérapie. Elle constitue une quantité très utile pour prédire les effets biologiques. Le pouvoir d'arrêt  $\frac{S}{\rho_{\text{tot}}}$  décrit la perte d'énergie cinétique des particules chargées dans un médium et est donné par

$$\frac{S}{\rho_{\text{tot}}} = \frac{S}{\rho_{\text{col}}} + \frac{S}{\rho_{\text{rad}}} = \frac{1}{\rho} \frac{dE_K}{dx} \left( \text{MeV} \cdot \frac{\text{cm}^2}{\text{g}} \right), \quad (2.5)$$

où  $\frac{dE_K}{dx}$  est l'énergie cinétique perdue par unité de longueur  $x$ . On retrouve donc une composante collisionnelle (excitation, ionisation) et radiative (bremsstrahlung) à ce pouvoir d'arrêt [7].

## 2.3 Tomodensitométrie

La tomodensitométrie est une modalité d'imagerie fréquemment utilisée dans le domaine médical. Le concept consiste à effectuer séquentiellement plusieurs radiographies à des angles différents autour du patient, ce qui permet de reconstruire tranche par tranche un volume tridimensionnel. À chaque angle, un tube à rayons-X émet des photons qui sont captés par une série de détecteurs de part et d'autre du volume d'intérêt. On mesure donc l'atténuation des photons dans le patient et, à chaque angle, on obtient une projection de l'intensité des rayons-X. Ce processus est connu comme étant la transformée de Radon. En répétant cette procédure pour chaque angle, on peut assembler les projections pour produire un sinogramme, qui est ensuite utilisé pour la reconstruction des images. Plusieurs méthodes sont utilisées pour reconstruire le volume final, comme par exemple la transformée de Radon inverse, la rétroprojection filtrée

et la rétroprojection convoluée. De même, la méthode d'acquisition peut aussi varier en terme de géométrie (acquisition hélicoïdale, conique ou en éventail, par exemple) [9].

La tomодensitométrie permet de générer des images d'un patient dont la valeur en chaque voxel obtenu peut être convertie en une quantité physique. Cette valeur, qui définit l'intensité en tout point de l'image, est exprimée en unité Hounsfield (HU pour «Hounsfield Unit»), parfois appelé «nombre CT». Or, il existe une relation linéaire entre les nombres HU et le coefficient d'atténuation linéaire du matériau de chaque voxel. La relation est la suivante :

$$\text{HU} = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}} - \mu_{\text{air}}}, \quad (2.6)$$

où  $\mu$  est le coefficient d'atténuation linéaire du matériau,  $\mu_{\text{eau}}$  celui de l'eau et  $\mu_{\text{air}}$  celui de l'air. Il est à noter que  $\mu_{\text{air}}$  est très près de 0. Ceci implique que de l'air apparaîtra très foncé dans une image ( $\sim -1000$  HU) tandis que de l'eau sera de couleur grise ( $\sim 0$  HU). Un os, plus dense, apparaîtrait blanc dans les images (entre 700 et 3000 HU). Connaissant le coefficient d'atténuation linéaire, on peut déduire la densité électronique (ED) du matériau en question à l'aide d'une courbe de calibration  $\text{HU} \Leftrightarrow \text{ED}$ . Il existe plusieurs façons de déterminer cette courbe, la plus simple utilisant deux droites de pentes différentes, soit une pour des HU entre -1000 et 0 et une autre pour des HU plus grands que 0. On retrouve un exemple d'une telle courbe à la figure 2.3. D'autres auteurs utilisent des approches plus complexes, comme par exemple Schneider *et al.* [10] qui ont utilisé un étalonnage stœchiométrique pour prédire les nombres Hounsfield des tissus humains. Au final, cette conversion permet de déterminer le type de matériau en chaque voxel ainsi que sa densité. Ces informations sont pertinentes pour le calcul de dose servant à la planification du traitement.

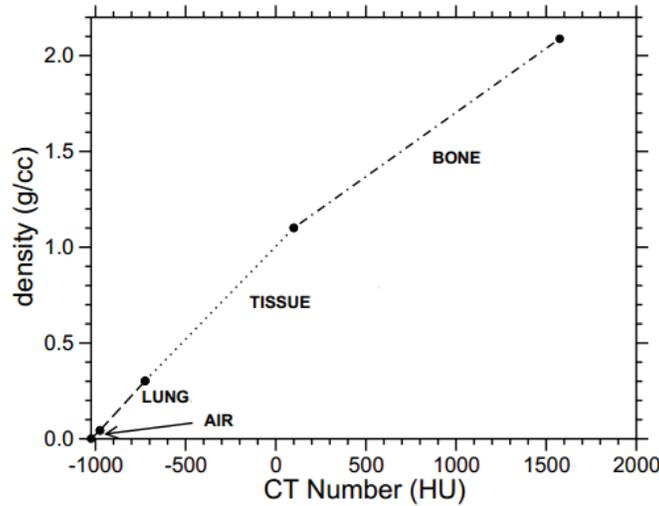


FIGURE 2.3 – Courbe de calibration  $HU \Leftrightarrow ED$  classique utilisée par le logiciel CT-Create, tiré et adaptée de Ref. 11

## 2.4 Accélérateurs linéaires médicaux

Les accélérateurs linéaires, ou linacs pour «linear accelerators», sont des appareils utilisés en radiothérapie externe pour produire des faisceaux de photons ou d'électrons à des énergies thérapeutiques, c'est-à-dire de l'ordre du méga-voltage (habituellement entre 4 et 25 MV). Comme son nom l'indique, cet appareil permet d'accélérer des particules linéairement, contrairement aux accélérateurs de particules cycliques ou électrostatiques. Les linacs utilisent des ondes électromagnétiques de hautes fréquences pour accélérer un faisceau d'électron qui peut ensuite être utilisé comme tel pour traiter des tumeurs en surface ou qui peut être dirigé vers un matériau de haut  $Z$ , comme le tungstène, afin de produire des rayons-X pouvant traiter plus en profondeur. Ces ondes sont généralement dans la gamme des micro-ondes ( $\sim 3$  GHz) et sont soit stationnaires, soit progressives. Le type d'onde dépend de la structure du linac. Les principales structures d'un accélérateur linéaires sont illustrées à la figure 2.4.

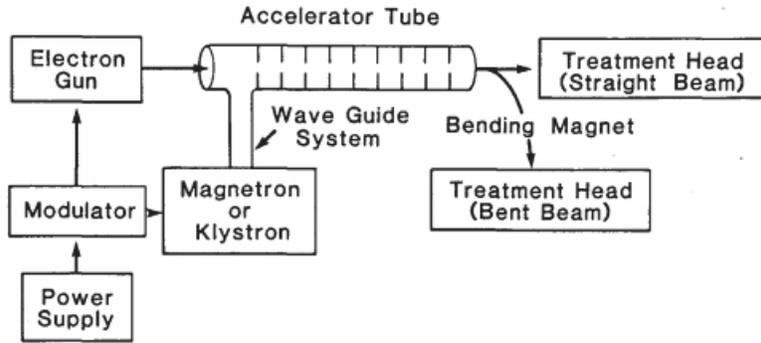


FIGURE 2.4 – Principales structures d’un accélérateur linéaire, tiré de Ref. 7

En bref, une source de courant fournit de l’énergie au modulateur qui génère des impulsions de haut voltage vers le fusil à électron et vers le magnétron ou klystron pour produire des électrons et micro-ondes, respectivement. Les électrons sont dirigés vers le guide d’onde principal du linac où ils sont accélérés par le champ électromagnétique des micro-ondes, de façon analogue à un surfeur sur une vague. L’énergie finale des électrons dépend majoritairement de la longueur du tube et des subdivisions (ou cavités) du tube d’accélération. Ces subdivisions permettent la résonance des micro-ondes dans le tube. Pour les linacs de faible énergie, le tube d’accélération est relativement court et les particules accélérés sont dirigés directement vers le patient ou une cible. Pour des énergies plus élevées, on utilise des aimants et autres composantes pour modifier la trajectoire des électrons. On cherche habituellement à effectuer une rotation de  $90^\circ$  ou  $270^\circ$  pour diriger le faisceau vers une cible ou vers le patient.

Le faisceau d’électrons à la sortie du linac est utilisé pour produire un faisceau de rayons-X par bremsstrahlung. La cible est refroidie à l’eau et suffisamment épaisse pour absorber la plupart des électrons. Bien que les électrons incidents soient presque monoénergétiques, le faisceau de rayons-X produit est caractérisé par un spectre polychromatique résultant des interactions dans la cible. L’énergie maximale des photons est celle des électrons et leur énergie moyenne est fréquemment approximée par  $1/3$  de l’énergie maximale des électrons. Si on veut traiter uniquement avec le faisceau d’électron, on doit placer une mince feuille métallique (en plomb, par exemple) devant le faisceau primaire pour qu’il y ait diffusion des électrons. Cela permet d’élargir le faisceau d’électron et d’avoir une fluence plus uniforme sur le patient. De plus, la tête de

l'accélérateur linéaire comporte de nombreuses composantes qui permettent de modifier la forme et le profil du faisceau sortant. Par exemple, pour les faisceaux de photons, on retrouve un filtre égalisateur pour s'assurer que la fluence est relativement uniforme sur l'ensemble de la région à irradier et on utilise de larges mâchoires plombées pour produire des champs rectangulaires et cibler la région d'intérêt.

Les linacs sont généralement compacts et montés sur une structure appelée «statif» qui permet une rotation isocentrique, ce qui est pratique pour traiter des patients selon plusieurs angles. La table sur laquelle est couché le patient est aussi mobile. Il en résulte que l'on puisse placer et irradier avec précision les patients, le tout étant régulièrement évalué par des contrôles d'assurance de qualité effectués par des médecins médicaux. Ces tests cherchent à s'assurer que chaque composante entrant en jeu dans les traitements radio-oncologiques soit suffisamment précise selon les tolérances de chacune de ces composantes.

### 2.4.1 IMRT

L'IMRT («Intensity Modulated Radiotherapy») est une modalité fréquemment utilisée en radiothérapie. L'IMRT utilise des collimateurs multi-lames, ou MLC, pour moduler la fluence des photons à la sortie de la tête du linac en plus des larges mâchoires plombées habituelles. Ces MLC consistent en une série de 40 ou 60 paires de lames d'un matériau de haut  $Z$ , comme le tungstène, dont la position varie de façon unidirectionnelle. Cela permet essentiellement de conformer le champ de radiation sortant de la tête du linac à la forme de la tumeur dans le patient. Un exemple de MLC de marque Varian est présenté à la figure 2.5.

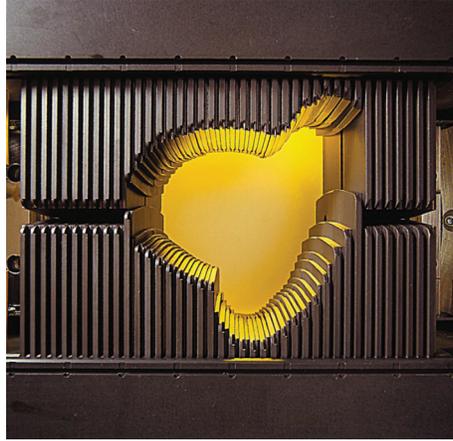


FIGURE 2.5 – Collimateur multi-lames de marque Varian, tiré du site web de Varian (<https://www.varian.com/>)

## 2.4.2 CyberKnife

Le CyberKnife est un appareil de radiochirurgie développé par Accuray. Il est constitué d'un bras robotique de haute précision muni d'un accélérateur linéaire compact de 6 MV. De plus, le CyberKnife peut effectuer des radiographies périodiquement pour imager la tumeur et la suivre en temps réel à l'aide du système Synchrony. On parle alors de «tracking». Des marqueurs en or sont parfois chirurgiquement implantés près de la tumeur pour pouvoir localiser cette dernière. Cet appareil utilise des champs circulaires de petites tailles (entre 5 et 60 mm de diamètre) pour «peinturer» la tumeur de façon précise [12]. Il n'y a présentement qu'un seul appareil de ce genre au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). La figure 2.6 illustre cet appareil.



FIGURE 2.6 – Appareil de radiochirurgie CyberKnife, tiré du site web de Accu-ray/CyberKnife (<https://www.cyberknife.com/>)

# Chapitre 3

## Gestion du mouvement en radio-oncologie

Plusieurs avancées technologiques, comme l'IMRT et le gating des traitements radio-oncologiques, visent à cibler davantage la région d'intérêt à traiter, ce qui permet d'augmenter la dose aux tumeurs en épargnant le plus possible les tissus sains avoisinants. L'accumulation de dose en 4D est une application complémentaire qui permet de mieux évaluer la dose réellement reçue lors des traitements en respiration libre. En pratique, les écarts sur la position des tumeurs entre le traitement et le scan de planification peuvent être causés par des erreurs lors du positionnement du patient, un changement de morphologie (après une perte de poids importante ou un changement de taille de la tumeur, par exemple) et par le mouvement des organes. Ces mouvements internes sont principalement dus à la respiration, mais aussi dus aux battements cardiaques [3] et au péristaltisme [13] [14]. Les déplacements causés par la respiration sont beaucoup plus importants dans la direction cranio-caudale, dans les lobes inférieurs et lorsque la tumeur n'est pas attachée à une structure rigide comme la cage thoracique ou les vertèbres. Typiquement, les tumeurs se déplacent d'environ 0 à 25 mm en cranio-caudal, avec une moyenne de 6 mm. Seppenwoolde *et al.* [15] ont aussi rapporté l'hystérésis du mouvement des tumeurs, celui-ci variant d'entre 1 et 5 mm. Cet hystérésis signifie que les tumeurs ne se déplacent pas selon la même trajectoire lors de l'expiration à l'inspiration et de l'inspiration à l'expiration.

Un autre effet de la respiration est qu'elle génère des artefacts dans les scans standards en apportant des distorsions géométriques des structures en mouvement. Ces images ne représentent pas la réalité et on doit éviter de planifier un traitement sur celles-ci. On peut observer un exemple d'artefacts à la figure 3.1 où un objet sphérique qui oscille de façon périodique est imagé en utilisant un CT 3D conventionnel et un CT 4D [16]. On remarque des distorsions nettes dans le premier cas, alors qu'il ne reste que quelques artefacts résiduels dans le scan CT 4D.

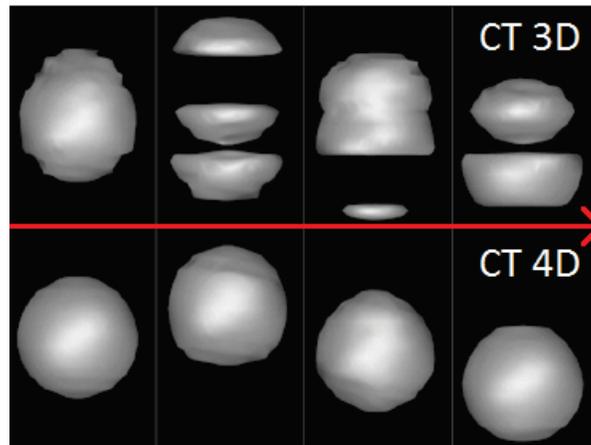


FIGURE 3.1 – Comparaison des artefacts de mouvements pour un scan 3D statique et un scan 4D, tiré et adapté de Ref. 16

La gestion du mouvement pour traiter efficacement les cancers a été abordée dans de nombreuses publications dont notamment le TG-76 de l'AAPM [3]. Cette section est donc un résumé des principales méthodes employées actuellement pour améliorer la précision des traitements radio-oncologiques des tumeurs qui se déplacent. Une section additionnelle est ajoutée pour présenter les différentes marges utilisées lors de la planification des traitements.

### 3.1 Définition des marges

Pour planifier un traitement en radio-oncologie, on localise la tumeur à traiter sur un ou plusieurs scans du patient. La première étape est de dessiner un contour sur la partie visible de la tumeur afin de former le GTV («Gross Target Volume»). Puis, on ajoute une marge (6 mm par exemple) tout autour de ce contour pour tenir compte

des lésions microscopiques, ce qui génère le CTV («Clinical Target Volume»). Ensuite, on doit tenir compte du mouvement de la tumeur. Dans cette optique, il est courant d'ajouter une marge additionnelle sur le plan de traitement qui englobe l'ensemble ou une partie du mouvement de la tumeur, ce qui génère le ITV («Internal Target Volume»). Une marge trop grande implique qu'une plus grande région sera irradiée, ce qui augmente les chances de complications et effets secondaires du traitement. En revanche, une marge trop petite implique que certaines régions ciblées ne recevront pas la dose qu'elles devraient recevoir, ce qui va vraisemblablement diminuer l'efficacité du traitement [14]. Les techniques de gestion du mouvement en radio-oncologie cherchent essentiellement à mieux évaluer cette marge et à la personnaliser pour optimiser le traitement. Enfin, une dernière marge est ajoutée pour considérer les erreurs géométriques de positionnement du patient sur la table de traitement, ce qui définit le PTV («Planning Target Volume»). Ces différents volumes sont définis par l'ICRU 62 [17] et sont représentés schématiquement à la figure 3.2.

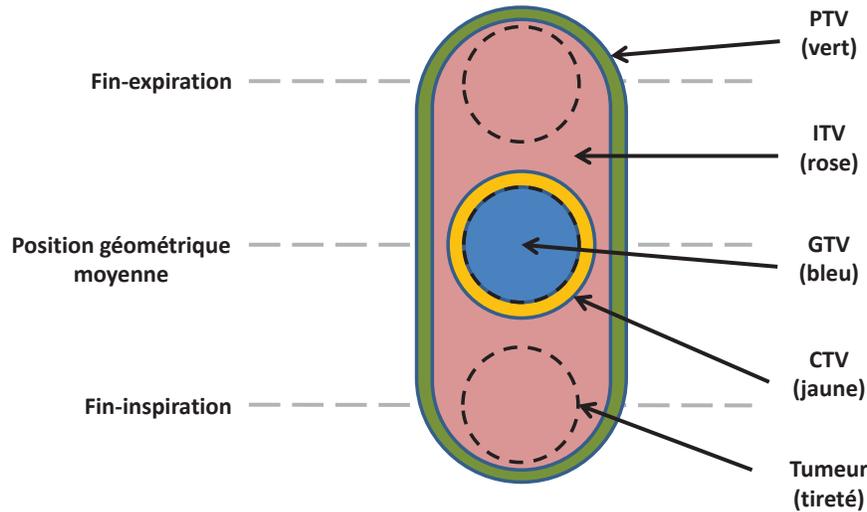


FIGURE 3.2 – Illustration des différents volumes utilisés pour la planification des traitements en radio-oncologie

## 3.2 Breath hold

Une méthode simple pour diminuer l'effet du mouvement sur la position des tumeurs est de retenir sa respiration lors de l'acquisition de l'image. Cette technique

peut être utilisée en fin-expiration ou fin-inspiration. Ceci permet de réduire considérablement les déplacements causés par la respiration. Un scan CT peut être effectué sur un patient en apnée pour ensuite potentiellement le traiter dans les mêmes conditions. De même, on peut aisément déterminer l’amplitude de la respiration en effectuant une acquisition aux deux phases respiratoires opposées. Toutefois, il est rapporté que l’amplitude mesurée selon cette méthode est typiquement plus élevée que celle observée en respiration libre [3]. Plusieurs autres problèmes peuvent être identifiés pour cette technique. D’abord, il est difficile de s’assurer de la reproductibilité de cette méthode. Un entraînement du patient est habituellement nécessaire pour améliorer la reproductibilité. Aussi, certains patients ne sont pas aptes à effectuer cette méthode à cause de leur condition. Le temps de traitement en radiothérapie peut aussi être relativement long, ce qui rend la technique d’apnée inadéquate. Au CHUM, les plans de traitements au CyberKnife sont effectués sur un volume CT en respiration retenue (fin-expiration). Puisque cet appareil suit théoriquement la tumeur en temps réel pendant le traitement, on suppose que l’on a simplement besoin d’une image nette exempte d’artéfacts pour planifier le traitement.

### 3.3 CT moyen

Une seconde méthode fréquemment utilisée pour tenir compte de la respiration est de rapporter l’ensemble des déplacements sur une seule image. Pour ce faire, on effectue un scan CT moyen, aussi appelé « slow-CT ». En utilisant un «pitch» (ou vitesse de table) très faible, on obtient des images où les mouvements ont été moyennés. Celles-ci correspondent alors en quelque sorte à la densité de probabilité de la position spatiale des structures anatomiques. On peut donc planifier un traitement en fonction de la position de la tumeur sur l’ensemble du cycle respiratoire du patient. Cette méthode produit toutefois des images floues de moins bonne résolution qui ne permettent pas de retrouver la position des structures anatomiques en fonction de la phase respiratoire du patient. On peut toutefois évaluer l’amplitude des déplacements et ajouter une marge de taille adéquate lors de la planification du traitement [3]. Au CHUM, les traitements en IMRT sont planifiés sur un CT moyen. L’information sur les contours des structures sont toutefois obtenus à partir du CT 4D, présenté à la section 3.6.

## 3.4 Gating

Une technique fréquemment employée dans toutes sortes d'applications impliquant un mouvement périodique du patient est celle du « gating ». Cette méthode consiste à mesurer en temps réel une métrique du déplacement à l'aide d'appareils spécialisés pour ensuite corrélérer les images à une phase précise du déplacement. Parmi ces appareils permettant l'acquisition d'une mesure du mouvement, on retrouve par exemple le Belows de Siemens, une ceinture placée autour du thorax du patient qui mesure l'amplitude de la respiration via la tension appliquée. Un autre système populaire est le «Real-time Position Monitoring device» de Varian (Varian RPM). Cet outil est composé d'une caméra infra-rouge fixée devant le patient et d'un marqueur réfléchissant posé sur le torse de ce dernier. La caméra permet de déterminer l'amplitude de respiration selon la hauteur du marqueur. De nombreux autres instruments sont aussi disponibles et utilisent des métriques plus ou moins similaires. À titre d'exemple, la spirométrie consiste à faire respirer le patient dans un tube muni d'une turbine, ce qui permet d'obtenir une mesure du volume d'air inspiré et expiré. On peut aussi implanter des marqueurs fiduciaux près de la tumeur pour la suivre et la traiter uniquement dans une phase spécifique. La technique du gating correspond donc à utiliser ces métriques du mouvement pour traiter ou imager le patient dans une ou plusieurs configurations données. Par exemple, on pourrait utiliser la technique du gating pour traiter une tumeur seulement lorsque le patient est en fin-expiration. Il en résulte que le traitement sera plus précis, mais aussi plus long. Cette technique permet logiquement de diminuer la taille du ITV ainsi que d'épargner les tissus sains lors du traitement.

## 3.5 Suivi en temps réel

Certaines techniques font appel au «tracking» pour traiter une tumeur en temps réel. On pense ici au CyberKnife qui effectue périodiquement des radiographies sur une région d'intérêt du patient pour repositionner son faisceau. Le processus s'effectue en quatre étapes : détecter la tumeur en temps réel, anticiper le mouvement pour prendre en compte le délai dans le positionnement des faisceaux, repositionner les faisceaux et adapter la dosimétrie pour tenir compte des variations anatomiques. On utilise souvent

des marqueurs implantés sur ou dans le patient pour suivre la tumeur en temps réel. Cette technique est complexe et encore en développement. On peut théoriquement synchroniser l'IMRT avec le mouvement du patient en bougeant dynamiquement les MLCs, ce qui n'est toutefois pas encore implanté en clinique [3].

### 3.6 CT 4D

En effectuant un scan CT avec un *pitch* assez faible et en mesurant une métrique de la respiration, on peut recréer un volume du patient pour chacune de ses phases respiratoires. Typiquement, on retire entre 8 et 10 phases respiratoires. Le tri des images se fait de façon rétrospective, comme on peut le voir sur la figure 3.3. Ce tri se fait selon l'amplitude ou selon la phase de la métrique mesurée. En général, il est considéré avantageux de classer les différentes phases selon l'amplitude [18]. Les informations ainsi obtenues peuvent permettre de modéliser le déplacement de la tumeur dans l'espace à travers le temps.

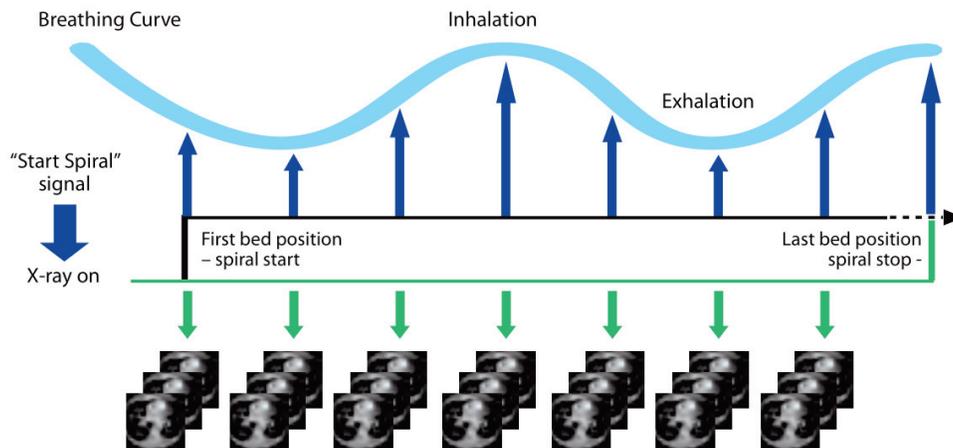


FIGURE 3.3 – Classification des images en CT 4D, tiré du site web de Siemens (<https://www.siemens.com>)

Cette méthode permet de retirer ou diminuer le flou de déplacement induit par le déplacement des structures internes. Ceci peut ensuite être utilisé pour planifier un traitement en radiothérapie en modifiant la forme du volume irradié pour inclure l'ensemble de l'amplitude du mouvement de la tumeur à traiter. De même, le plan de traitement sera plus réaliste que si le CT moyen avait été utilisé pour délimiter

les contours. Dans ce dernier cas, les zones floues peuvent potentiellement induire des différences de dose significatives à la tumeur et aux tissus sains, notamment dans les poumons près du diaphragme où la différence en HU entre les deux types de tissus (poumon et diaphragme) est plutôt élevée. Aussi, on peut reconstruire un scan en fin-expiration ou fin-inspiration et l'équivalent d'un CT moyen en utilisant le CT 4D. En général, le CT 4D permet de diminuer les artéfacts de mouvement présents dans un scan CT 3D. Il est toutefois possible de retrouver d'autres types d'artéfacts causés par le classement des images CT selon la phase. Une respiration irrégulière peut engendrer une mauvaise classification des images, ce qui produit les artéfacts illustrés à la figure 3.4. Ces artéfacts sont nuisibles à l'identification des structures anatomiques ainsi que pour le calcul de dose. Il est difficile de les corriger ; toutefois, on peut réduire grandement leur amplitude en conditionnant le patient, c'est-à-dire en l'entraînant à respirer de façon régulière. Plusieurs dispositifs audio-visuels peuvent être utilisés pour effectuer cette tâche [14]. Aussi, le CT 4D est généralement de moins bonne qualité qu'un scan CT standard pour éviter d'irradier trop fortement le patient. La dose d'un CT 4D pour le thorax est d'environ deux fois celle d'un scan CT 3D [19]. Au CHUM, on effectue un scan 4D pour la plupart des patients ayant une tumeur thoracique. On utilise cette information pour déterminer l'amplitude de mouvement de la tumeur. Actuellement, comme le font ressortir Rosu & Hugo [20], il existe une bonne base théorique pour la radiothérapie en 4D, mais la méthodologie n'est pas appliquée de façon routinière en clinique. En effet, l'information temporelle n'est présente que lors de l'acquisition des images, via le CT 4D. La planification est en trois dimensions, mais on y incorpore quelques éléments 4D obtenus lors de l'imagerie. Enfin, les traitements ne tiennent typiquement pas compte du mouvement. Pour cette raison, ces mêmes auteurs notent l'imagerie comme étant 4D, la planification en 3<sup>+</sup>D et le traitement en 3D.

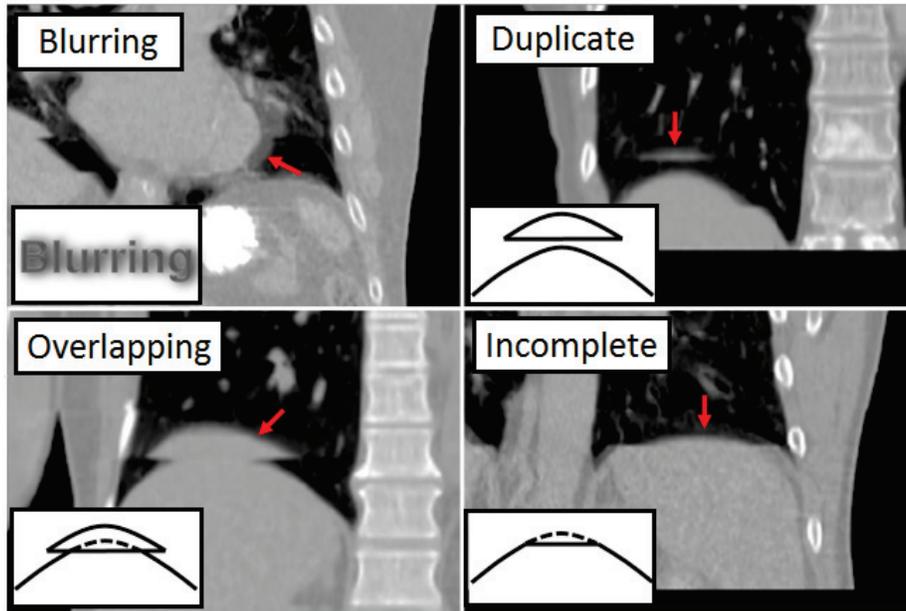


FIGURE 3.4 – Artéfacts du CT 4D, tiré et adapté de Ref. 21

# Chapitre 4

## Recalage déformable d'images

Pour calculer la dose en 4D, on doit pouvoir identifier l'emplacement de chacun des voxels à travers les différentes phases respiratoires puisque la dose doit y être accumulée. Une correspondance de voxel à voxel doit donc être établie puisque celle-ci n'est pas connue *a priori*. Cette correspondance peut toutefois s'avérer complexe, car le mouvement des voxels est composé de transformations affines (translations, rotations, changement de taille) et de déformations. Afin d'estimer les différents changements géométriques des voxels, on fait appel au recalage déformable d'image ou DIR («Deformable Image Registration») qui est une catégorie d'algorithmes qui tentent de déterminer le champ de déformation appliqué à une image A pour la transformer en une image B. Dans cette notation, une *image* peut être de dimension quelconque (2D, 3D et même 4D en pratique). Ce champ de déformation est habituellement requis pour calculer la dose dans un volume en 4D et la précision de ce calcul de dose dépend fortement de la précision de la DIR. En général, le recalage déformable d'image met en jeu deux images dites *image de référence* ou *image source* (notée  $I(x)_s$ ) et *image cible* (notée  $I(x)_m$ ). Selon cette notation,  $I(x)_s$  est déformée vers  $I(x)_m$  suivant une transformation  $T$  qui est optimisée à l'aide d'un critère ou mesure de similarité  $\Pi_{\sim}$  [22].

Plusieurs approches existent pour évaluer le champ de déformation entre deux images. Par exemple, des algorithmes couramment utilisés sont les splines (thin-plate splines, elastic body splines, B-splines), Demons, le flux optique et les difféomorphismes [22] [13]. Beaucoup d'autres approches et variantes sont présentées dans la

littérature. Celles-ci peuvent varier selon l'utilisation recherchée. Dans le domaine médical, le recalage déformable d'image est habituellement employé pour recaler des images de la région thoracique et des images du cerveau. Puisque ce travail ne vise pas à développer ou améliorer ces algorithmes, seule une brève description de ceux mentionnés ci-haut est présentée. Les intéressés sont invités à lire Sotiras *et al.* [22] et Brock [13] pour une revue plus exhaustive du sujet.

Les techniques de recalage déformable d'image peuvent être décomposées en trois composantes principales : les mesures de similarité, le modèle de transformation et la stratégie d'optimisation [23]. Ces deux premiers aspects seront discutés dans les sections suivantes, alors la dernière sera mise de côté par soucis de simplicité. Le choix de la stratégie d'optimisation est habituellement fixée dans le code et ne fait pas partie des paramètres facilement modifiable par l'utilisateur.

## 4.1 Mesures de similarité

Avant d'effectuer la transformation, on doit d'abord définir un ou plusieurs critères qui assurent que le processus itératif converge vers une solution adéquate. Il ne sera vraisemblablement pas possible d'obtenir une transformation parfaite et les mesures de similarités permettent donc de définir ce qu'est une «bonne transformation», c'est-à-dire que l'image de référence transformée ressemble à l'image cible. Il importe alors de définir les mesures de similarité les plus courantes. La précision de la DIR dépend aussi de ces métriques et un choix adéquat des paramètres initiaux est nécessaire.

### 4.1.1 Erreur quadratique moyenne

Une des mesures les plus simples et les plus fréquemment utilisées est celle de l'erreur quadratique moyenne (EQM). Cette métrique, basée sur l'intensité des images, est donnée par :

$$\text{EQM} = \frac{1}{N_{ijk}} \sum_{ijk} (I_s^{ijk} - I_m^{ijk})^2, \quad (4.1)$$

où  $N_{ijk}$  est le nombre total de voxel,  $I_s$  et  $I_m$  sont l'intensité du voxel  $ijk$  dans l'image source (de référence) et dans l'image cible. Toutefois, les intensités des images doivent être du même ordre pour que ces dernières soient adéquatement comparées. Cela implique que la modalité et le protocole utilisé doivent être les mêmes pour les deux images, ce qui limite son application. De plus, l'EQM est très sensible aux grandes variations même au sein de seulement quelques voxels et suppose que les seules différences entre les deux images après le recalage déformable sont dues au bruit gaussien [24]. Néanmoins son utilisation est répandue dans de nombreux algorithmes dont plusieurs ont une application médicale [25].

### 4.1.2 Corrélation croisée

La corrélation croisée (CC) ou «cross correlation» est une métrique basée sur le voisinage et est souvent employée pour comparer deux signaux. En utilisant la corrélation croisée normalisée, on assume qu'il y a une relation linéaire entre les intensités des images analysées. De ce fait, on obtient une mesure de similarité qui permet de comparer deux images d'intensités différentes [24]. Ces coefficients sont donnés par :

$$CC = \frac{\sum_{ijk} (I_s^{ijk} - \bar{I}_s)(I_m^{ijk} - \bar{I}_m)}{\sqrt{\sum_{ijk} (I_s^{ijk} - \bar{I}_s)^2 \sum_{ijk} (I_m^{ijk} - \bar{I}_m)^2}}, \quad (4.2)$$

où  $\bar{I}_s$  et  $\bar{I}_m$  sont les moyennes des intensités de l'image source et de l'image cible respectivement. Cette mesure calcule une corrélation sur une échelle absolue dans l'intervalle  $[-1, 1]$ . Ces valeurs correspondent à un degré de similarité entre les deux images, une valeur de 1 indiquant que celles-ci sont identiques [25]. La corrélation croisée n'est toutefois pas adéquate pour des images intermodales puisque la relation entre les intensités n'est habituellement pas linéaire.

### 4.1.3 Information mutuelle

L'information mutuelle (MI) est une autre métrique intermodale de similarité entre deux images couramment utilisée dans le domaine médical et est une mesure de la dépendance statistique entre deux variables aléatoires. Celle-ci, faisant partie de la théorie

de l'information, est basée sur une mesure de l'entropie et est donné par l'équation suivante :

$$MI = \sum_{s_{ijk}} \sum_{m_{ijk}} p_{I_s, I_m} \log \frac{p_{I_s, I_m}}{p_{I_s} p_{I_m}}, \quad (4.3)$$

où  $p_{I_s, I_m}$  est la fonction de densité de probabilité (PDF) jointe des intensités de l'image source  $I_s$  et de l'image cible  $I_m$ ,  $p_{I_s}$  est la PDF marginale de l'image source et  $p_{I_m}$  la PDF marginale de l'image cible. Ces fonctions peuvent être déterminées à partir de l'histogramme joint des deux images [25]. On peut se représenter la métrique de l'information mutuelle comme une mesure de la probabilité conditionnelle que l'image cible prenne une valeur  $I_m^{ijk}$  sachant que l'image de référence a une valeur  $I_s^{ijk}$ . On mesure ainsi l'entropie pour chaque voxel selon un poids accordé par la PDF et on cherche à minimiser cette entropie. Cette dernière vaut zéro si en connaissant l'intensité  $I_s^{ijk}$  on peut prédire exactement l'intensité  $I_m^{ijk}$  [24]. L'information mutuelle est considérée comme étant une métrique fiable et robuste pour comparer des images de même modalité ou multi-modalité dans un contexte de recalage déformable [13].

## 4.2 Méthodes de transformations

Pour des applications médicales, les transformations affines (translation, rotation, changement d'échelle, cisaillement) ne sont généralement pas suffisantes pour bien recalculer deux images déformées d'une même région anatomique. On doit alors utiliser différentes méthodes qui permettent des déformations non-rigides.

### 4.2.1 Splines

Une façon de formuler les transformations non-linéaires que subissent les volumes anatomiques est d'utiliser un modèle paramétrique de transformation dont les fonctions de base sont les splines. Utilisées seules, les splines caractérisent mal les déformations et sont principalement utilisées pour interpoler ou approximer le recalage des images en utilisant des points de contrôles anatomiques comme des nodules pulmonaires, par exemple [13]. Trois types de splines sont couramment utilisées dans le domaine médical. Les deux premières, les «Thin-Plate Splines» (TPS) et les «Elastic Body Splines»

(EBS) nécessitent des points de contrôles, alors que les B-Splines (BS) n'en requièrent pas. Dans ce dernier cas, une grille est automatiquement formée et des points de contrôle sont définis automatiquement.

Les TPS étaient initialement utilisées pour déterminer la déformation de minces plaques métalliques employées dans des avions ou des bateaux, d'où leur nom. Dans sa forme la plus générale, on décrit la transformation d'une TPS par :

$$T(x) = ax + b + \sum_{i=1}^N c_i R(x - x_i), \quad (4.4)$$

où  $T(x)$  est la position transformée d'un point  $x$  dans l'image source. Les coefficients  $a$  et  $b$  sont utilisés pour déterminer les transformations affines qui pourraient être causées par une erreur de positionnement entre les deux images, par exemple. La seconde partie de l'équation est une somme pondérée des fonctions de base radiale  $R$  selon le poids  $c_i$  et sert à calculer les transformations non-affines entre les images. Le kernel de  $R$  pour une TPS est donné par  $R(r) = r^2 \log r$  avec  $r = (x - x_i)$ . La transformation par la TPS représente trois hypersurfaces tridimensionnelles, une pour chaque dimension. Chaque hypersurface sert à interpoler la position en  $x$ ,  $y$  ou  $z$  de l'image cible pour tout point dans l'image de référence. En résumant la description de Brock [13] du sens physique de la TPS, on peut considérer la TPS comme une surface plane qui subit une déformation à ses points de contrôle par l'application de «poids». Ces poids peuvent être positifs ou négatifs et vont déformer la surface. La déformation engendrée par chaque poids est circulairement symétrique et tend vers zéro à l'infini. De même, un critère de stabilité est ajouté ce qui équilibre les forces et empêche la TPS de générer une rotation ou une translation nette de l'image. La performance de la TPS, de même que de l'EBS, dépend fortement du nombre de points de contrôle, de leur distribution et de leur précision. Ceci est dû au fait que la TPS est contrainte de passer par ces points pour interpoler la position des voxels dans l'image cible. Des modifications ont été ajoutées par certains auteurs pour que la TPS n'ait pas nécessairement besoin de passer exactement par ces points de contrôle.

Les EBS sont similaires aux TPS ; elles effectuent aussi des interpolations entre des points de contrôle. La différence entre les deux méthodes réside dans le type de spline. Pour l'EBS, les courbes proviennent des équations aux dérivées partielles (EDPs) de Navier qui décrivent les déplacements d'un corps élastique assujetti à une force. Ces EDPs peuvent être exprimées comme :

$$\mu_L \nabla^2 u(x) + (\mu_L + \lambda_L) \nabla [\nabla \cdot u(x)] = f(x), \quad (4.5)$$

où  $u(x)$  est le déplacement d'un point après l'application de la force,  $\nabla^2$  et  $\nabla$  sont le laplacien et le gradient, respectivement,  $\mu_L$  ainsi que  $\lambda_L$  sont les coefficients de Lamé qui décrivent les propriétés physiques du matériau élastique et  $f(x)$  est la force appliquée au corps. Le choix de la force (lisse, symétrique, etc.) affecte la solution des EDPs. Au final, le recalage déformable d'image est obtenu en calculant la somme pondérée des EDPs en chaque points de contrôle [26].

Les B-Splines sont aussi largement utilisées pour le recalage déformable d'image. Elles sont principalement employées comme fonctions de bases dans les FFDs («Free-Form Deformations»). Ce type d'algorithme ne cherche pas à aligner des points de contrôles, mais plutôt à déformer l'image avec les B-Splines et utiliser une grille de points de contrôle déterminée automatiquement pour évaluer le champ de déformation. Contrairement aux TPS et EBS, les FFDs qui utilisent des B-Splines appliquent des déformations locales. Dans ces premiers cas, un changement d'un point de contrôle de l'image va affecter globalement le champ de déformation. Dans le second cas, ces changements n'affecteront le champ que de façon locale [13]. Cela apporte un gain en efficacité même pour un nombre élevé de points de contrôles. L'algorithme des B-Splines séparent les déformations en deux composantes, soit affines et non-rigides. La composante affine est évaluée préalablement. Avant de calculer la composante non-rigide, on détermine une grille de points de contrôle uniforme sur l'image. Ensuite, on évalue la déformation locale. Soit  $\varphi$  une grille de points de contrôle de taille  $n_x \times n_y \times n_z$  ayant un espacement uniforme. La FFD est donnée par :

$$T_{\text{nonrigid}}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u) B_m(v) B_n(w) \varphi_{i+l, j+m, k+n}, \quad (4.6)$$

où  $i = \lfloor x/n_x \rfloor - 1$ ,  $j = \lfloor y/n_y \rfloor - 1$ ,  $k = \lfloor z/n_z \rfloor - 1$ ,  $u = x/n_x - \lfloor x/n_x \rfloor$ ,  $v = y/n_y - \lfloor y/n_y \rfloor$ ,  $w = z/n_z - \lfloor z/n_z \rfloor$  et  $B_l$  représente la  $l^{\text{ème}}$  fonction de base de la B-Spline,

$$\begin{aligned} B_0(u) &= (1 - u)^3/6 \\ B_1(u) &= (3u^3 - 6u^2 + 4)/6 \\ B_2(u) &= (-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1)/6 \\ B_3(u) &= u^3/6 \end{aligned}$$

avec  $\lfloor A \rfloor$  étant la partie entière de A, un nombre réel. La FFD est un produit tensoriel de B-Splines cubiques en 1D. La résolution de la grille de points de contrôles affecte directement la précision du recalage déformable. Ce type d'algorithme nécessite l'utilisation d'une fonction de coût à minimiser/maximiser pour optimiser la solution [27].

## 4.2.2 Démons

Ce type d'algorithme basé sur le modèle de la diffusion a été introduit par Thirion [28], inspiré par le démon de Maxwell. Chaque élément de l'image de référence est considéré comme un «démon» qui peut appliquer une force selon une certaine direction dans l'image cible pour faire concorder les deux images. L'algorithme est itératif : tout d'abord, la force de chaque démon est estimée, puis la transformation est mise à jour en tenant compte des différentes forces appliquées. Dans la méthode démons de base, le déplacement  $u = (u_x, u_y, u_z)$  est donné par l'équation suivante :

$$u^{(n+1)} = \frac{(I_m^{(n)} - I_s^{(0)}) \nabla I_s^{(0)}}{(I_m^{(n)} - I_s^{(0)})^2 + |\nabla I_s^{(0)}|^2}, \quad (4.7)$$

où  $I_s$  et  $I_m$  sont l'intensité du voxel dans l'image statique (de référence) et dans l'image cible à une itération  $n$ . Puisque le problème est mal conditionné et que plus d'une solution existe, on applique un filtre gaussien pour lisser les vecteurs de déplacement. Cela permet aussi de réduire l'effet du bruit et d'assurer une certaine continuité de ces vecteurs. De nombreuses variantes de cet algorithme existent, par exemple, pour assurer une certaine symétrie de la déformation ou pour adapter le pas de la déformation selon un facteur de normalisation [29].

### 4.2.3 Flux optique

Le flux optique («optical flow») est une estimation du mouvement d'une image de référence basée sur les dérivées locales entre une séquence d'images. Seules les intensités des voxels sont considérées pour déterminer le champ de déformation et celles-ci sont présumées constantes à travers les différentes images pour chaque structure anatomique. Considérant deux images variant dans le temps  $I(x, y, z, t)$  et  $I(x + \delta x, y + \delta y, z + \delta z, t + \delta t)$ , la vitesse  $v$  du flux optique est décrite suivant les équations suivantes :

$$I(x, y, z, t) = I(x + \delta x, y + \delta y, z + \delta z, t + \delta t). \quad (4.8)$$

L'équation 4.8 peut être réécrite comme :

$$\frac{\delta I(x, y, z, t)}{\delta t} = 0 \Rightarrow \frac{\delta I}{\delta x} \frac{dx}{dt} + \frac{\delta I}{\delta y} \frac{dy}{dt} + \frac{\delta I}{\delta z} \frac{dz}{dt} + \frac{\delta I}{\delta t} = 0 \quad (4.9)$$

et enfin l'équation 4.9 peut être simplifiée :

$$\nabla I v = -\frac{\delta I}{\delta t} \quad (4.10)$$

avec  $v = [\frac{dx}{dt}, \frac{dy}{dt}, \frac{dz}{dt}]$  est la vitesse et  $\nabla I = [\nabla I_x, \nabla I_y, \nabla I_z]$  est le gradient de l'image. L'équation 4.10 est la base du flux optique mais est toutefois mal conditionnée car une seule équation ne suffit pas à déterminer les trois composantes de  $v$ . On doit donc contraindre le problème par diverses méthodes, les plus connues étant celles de Horn-Schunk (supposition que le flux est lisse) et Lukas-Kanade (supposition d'un flux constant au voisinage local du voxel considéré) [13].

### 4.2.4 Difféomorphismes

Les méthodes présentées précédemment supposent généralement que les déformations sont relativement petites et doivent donc être adaptées en une approche multi-résolution afin d'obtenir un bon recalage. Il a toutefois été démontré que de tel algorithmes ne conservent pas nécessairement la topologie, contrairement aux méthodes qui appliquent de larges champs de déformation (ou difféomorphismes). Essentiellement, cela signifie que l'on pourrait retrouver un repliement dans la grille de voxels transfor-

més, ce qui est impossible d’un point de vue physiologique. Dans le modèle des petites déformations, la paramétrisation du champ de déformation se fait parfois en ajoutant un champ de déformation  $u$  aux points  $x$  de l’image [30] [31]. La transformation  $T(x)$  est alors donnée par :

$$T(x) = x + u(x). \quad (4.11)$$

Or, dans une telle approche l’inverse est souvent approximé en soustrayant ce champ de déformation, ce qui constitue une approximation peu efficace dans les cas de grandes déformations. Dans ces conditions, il est possible que l’inverse génère un repliement dans la grille de voxels. En pratique, on peut vérifier que la topologie est conservée en s’assurant que le déterminant du jacobien à chaque nœud déformé est positif.

Les difféomorphismes sont plus attrayants mathématiquement car ils conservent la topologie et assurent un champ de déformation relativement lisse. Un difféomorphisme est par définition une application de  $\mathbb{R}^n$  dans  $\mathbb{R}^n$  bijective, continument différentiable et dont la réciproque est aussi différentiable. Ces caractéristiques assurent une correspondance entre les voxels et une continuité du champ de déformation. Une méthode populaire est celle de la LDDMM («Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping») [32] proposée par Beg *et al.* [30], mais bien d’autres variations sont aussi utilisées, comme par exemple les «démons difféomorphiques» de Vercauteren *et al.* [33]. En somme, les difféomorphismes sont dotés d’une solide base mathématique, mais sont parfois mis de côté dû au temps de calcul élevé et à un grand besoin de mémoire [22]. Le formalisme mathématique est abordé un peu plus en détail dans la section suivante.

### 4.3 ANTs

Comme il l’a été mentionné précédemment, l’accumulation de dose en 4D nécessite de déterminer préalablement des champs de déformation sur les volumes de chaque phase respiratoire étudiée via les algorithmes de DIR. Dans notre cas, nous avons opté pour l’utilisation de ANTs («Advanced Normalization Tools») comme outil pour calculer ces cartes de déformation. ANTs possède de nombreuses fonctions utiles pour le

recalage déformable d'image et est basé sur la boîte à outil ITK (« Insight Segmentation and Registration Toolkit »), couramment utilisé dans le domaine médical [34]. ANTs est un code *open-source* qui a remporté plusieurs prix, notamment la première place au EMPIRE10 Challenge («Evaluation of Methods for Pulmonary Image Registration 2010») [35], ce qui en fait un outil pertinent pour la réalisation de ce projet. De même, puisque les principaux algorithmes de recalage déformable d'images de ANTs sont basés sur des difféomorphismes, les champs de déformation générés sont lisses et la topologie est conservée. Ce sont des propriétés requises par defDOSXYZnrc [36], l'algorithme Monte Carlo utilisé pour calculer la dose en 4D, pour effectuer le transport de particule dans la géométrie déformée.

ANTs permet d'utiliser une combinaison de différentes métriques de similarité pondérées selon un certain poids  $c_i$  ainsi que de transformer séquentiellement l'image d'entrée selon une ou plusieurs méthodes de transformation. Par exemple, une pratique courante est d'effectuer une première transformation affine à l'image de référence, ce qui permet de bien recalibrer les déplacements globaux entre les deux images. Ensuite, après cette transformation, on peut générer une déformation basée sur les difféomorphismes et ayant davantage de degrés de liberté pour recalibrer les déplacements non-affines [23].

Le principal algorithme de transformation utilisé lors de ce travail est par difféomorphisme avec normalisation symétrique (SyN). On modélise une transformation difféomorphique de la façon suivante, tiré de Avants *et al.* [37] et Song *et al.* [23] :

Soit un difféomorphisme  $\phi$  défini sur le domaine de l'image  $\Omega$ .  $\phi$  transforme l'image  $I$  dans un autre système de coordonnées selon  $\phi I = I \circ \phi(x, t = 1)$  où l'opérateur  $\circ$  est une composition de fonction ( $(f \circ g)(x) = f(g(x))$ ). Les paramètres de cette transformation sont le temps  $t$ , une coordonnée spatiale  $x$  et un champ de vitesse lisse variant dans le temps  $v(x, t)$ . Ce dernier correspond à un champ de vecteur continu. On obtient  $\phi$  en intégrant  $v(x, t)$  selon l'équation suivante :

$$\phi(x, 1) = \phi(x, 0) + \int_0^1 v(\phi(x, t), t) dt. \quad (4.12)$$

Une des approches proposées pour recalibrer deux images non-exactes et ayant des variations d'intensités, comme c'est potentiellement le cas avec des images médicales cliniques, est donnée par la minimisation suivante :

$$v^* = \operatorname{argmin}_v \left\{ \int_0^1 \|Lv\|^2 dt + c \int_{\Omega} \Pi_{\sim}(I, \phi(x, 1), J) d\Omega \right\}, \quad (4.13)$$

où le premier terme représente une métrique entre  $I$  et  $J$ , les deux images anatomiques, selon une norme  $L$  sur le champ de vélocité  $v$ . Le choix du kernel associé à  $v$  permet de modéliser différents degrés de régularisation. Il est souvent choisi d'utiliser un kernel gaussien pour assurer que les déformations soient lisses [22]. Pour le second terme,  $c$  est un poids utilisé pour tenir compte des inexactitudes entre les deux images et  $\Pi_{\sim}$  est une métrique de similarité. En exploitant le fait que le difféomorphisme  $\phi$  peut être décomposé en deux composantes  $\phi_1$  et  $\phi_2$ , Avants *et al.* ont construit une variante symétrique à l'équation précédente :

$$(v_1^*, v_2^*) = \operatorname{argmin}_{v_1, v_2} \left\{ \int_0^{0.5} (\|Lv_1\|^2 + \|Lv_2\|^2) dt + c \int_{\Omega} \Pi_{\sim}(I \circ \phi_1(x, 0.5), J \circ \phi_2(x, 0.5)) d\Omega \right\}. \quad (4.14)$$

En bref,  $v_1^*$  minimise les variations à  $t = 0$  et  $v_2^*$  à  $t = 1$ . Les deux images  $I$  et  $J$  sont simultanément déformées vers un point milieu entre ces dernières ( $t = 0.5$ ) par une descente de gradient itérative. Cela permet essentiellement de retrouver à la fois la transformation de  $I$  vers  $J$  ainsi que celle de  $J$  vers  $I$ , ce qui est un autre avantage de cette approche. Une schématisation de ces étapes est présentée à la figure 4.1. Une fois complété, le recalage déformable d'image produit un champ de vecteur pour transformer l'image de référence vers l'image cible, son inverse, ainsi que chaque volume déformé par son champ de déformation respectif. Ce champ est défini par trois volumes, un pour chaque dimension ( $x$ ,  $y$  et  $z$ ) où leur orientation dans le domaine médical est définie selon la norme DICOM (un standard pour tout ce qui est relié aux images médicales). Le champ de déformation total correspond à la somme de chacune de ces composantes en tout point dans le volume, ce qui attribue un vecteur pour chaque nœud de la grille de voxel.

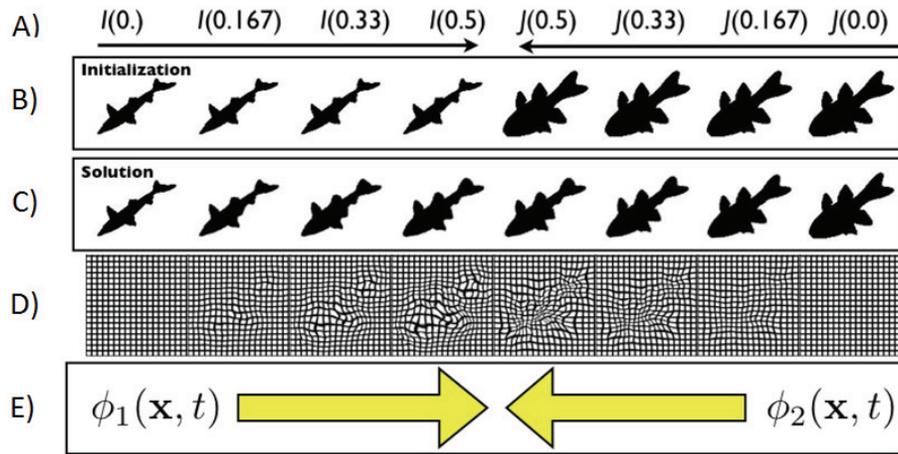


FIGURE 4.1 – Schématisation du recalage d’image en utilisant ANTs, tiré de Ref. 37. A) Images anatomiques  $I(t)$  et  $J(t)$  au temps  $t$  B) Initialisation C) Solution du recalage à travers le temps D) Grille déformée par le champ de déformation E) Difféomorphismes se rejoignant en un point milieu à  $t = 0.5$ .

# Chapitre 5

## Méthode Monte Carlo en physique médicale

Une simulation Monte Carlo est un calcul de nature statistique qui cherche à évaluer un modèle stochastique qui peut difficilement être caractérisé par les méthodes traditionnelles déterministes. Les algorithmes Monte Carlo reposent en grande partie sur la génération de nombre aléatoires et fonctions de densité de probabilité. Deux simulations d'un même problème devraient générer sensiblement le même résultat et les seules différences devraient être purement statistiques. La précision de ces calculs dépend du nombre d'histoires («histories») observées. L'utilisation des algorithmes Monte Carlo en physique médicale s'avère très pertinente compte tenu de la complexité des interactions particules/matières. Le transport de particule (ici, chaque histoire est une particule incidente dans le milieu étudié) permet d'évaluer la dose déposée par les particules en provenance d'un accélérateur linéaire, préalablement modélisé, dans un fantôme quelconque ou dans une géométrie de patient obtenue par des scans CT. Les méthodes Monte Carlo sont considérées comme ayant une exactitude de 2 à 3% supérieure aux algorithmes traditionnels qui sont couramment utilisés en clinique, au profit d'un temps de calcul nettement plus long. Plusieurs auteurs rapportent que cette exactitude est plus marquée dans des volumes de faibles densités ou qui possèdent des cavités d'air. De même, la présence d'hétérogénéité peut aussi altérer la significativement la distribution de dose, ce qui est habituellement négligé par les algorithmes

conventionnels [38]. Une brève présentation du fonctionnement des algorithmes Monte Carlo est présenté dans cette section.

## 5.1 Principes de base

Pour les algorithmes Monte Carlo utilisés en physique médicale, le trajet d'une particule est simulée alors que celle-ci sort de la tête de l'accélérateur et atteint le volume étudié. Cette particule peut ainsi interagir avec son milieu selon les scénarios probables, comme par exemple par diffusion Compton dans le cas d'un photon. Selon les nombres aléatoires générés, la particule ayant une certaine orientation et vitesse se déplacera d'un pas d'une certaine longueur jusqu'à sa prochaine interaction. D'autres nombres aléatoires permettront de déterminer quel type d'interaction aura lieu à cette nouvelle position. Ces nombres sont générés à partir de nombres d'initialisation («seeds») qui sont des valeurs de départ spécifiées par l'utilisateur et qui servent à déterminer les nombres aléatoires subséquents. L'algorithme calcule ensuite la différence d'énergie de la particule avant et après l'interaction pour déterminer l'énergie déposée dans le voxel. Au final, après avoir simulé un très grand nombre de particule, l'énergie totale accumulée à chaque voxel est divisée par la masse de ce dernier afin d'obtenir une dose de radiation. L'incertitude statistique sur le résultat dépend fortement du nombre de particules incidentes dans le milieu.

L'aspect physique des algorithmes Monte Carlo est habituellement fixé dans le code et difficilement modifiable. Toutefois, de nombreux paramètres peuvent être personnalisés selon les besoins. En effet, puisque certaines simulations peuvent être particulièrement longue, on peut réduire le temps de calcul de façon substantielle en effectuant certaines approximations qui n'altèrent pas significativement le résultat final. Par exemple, l'énergie minimale permise des électrons peut être modifiée afin de ne simuler que les électrons qui ont une énergie suffisamment grande. Une fois que la particule atteint cette valeur, elle dépose son énergie localement. Cette approximation est fréquemment utilisée, mais on doit s'assurer que cette limite ne soit pas trop élevée sans quoi on s'éloigne de la solution exacte. De même, quelques méthodes de réductions de variance sont disponibles et permettent, en théorie, de diminuer le temps de calcul

sans en altérer le résultat. Aussi, puisque la majorité du temps de calcul se situe dans le transport des électrons, des méthodes d'«histoires condensées» ont été développées. Celles-ci sont des approximations de la vraie physique et doivent être dument validées.

## 5.2 Algorithmes courants pour le transport de particules

La plupart des algorithmes Monte Carlo utilisés en physique médicale utilisent en partie des codes plus généraux de transport de particules, les plus connus de nos jours étant MCNP («Monte Carlo Neutron Photon») [39], EGS («Electron Gamma Shower») [11], GEANT («GEometry ANd Tracking») [40] et PENELOPE («PENetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons») [41]. Chacun de ces codes possède ses avantages et ses inconvénients. Par exemple, EGS et PENELOPE transportent des photons et des électrons, mais pas de neutrons et de protons. Il en résulte que, lors de leur développement, ces codes ont été optimisés pour des basses énergies fréquemment utilisées en radiothérapie, mais deviennent insuffisants lorsque l'on dépasse 18MV où les protons et neutrons apportent une dose non-négligeable au patient. GEANT et MCNP peuvent prendre en compte toutes ces particules, mais n'ont pas été conçus spécifiquement pour les basses énergies. Comme le rapporte le NCRD (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry) [38], les principales différences entre ces algorithmes Monte Carlo se situent au niveau du transport des électrons, alors que le transport des photons est sensiblement le même.

Il existe aussi d'autres logiciels Monte Carlo créés spécifiquement pour la planification de traitements qui sont principalement disponibles dans les systèmes commerciaux, les plus connus étant DPM («Dose Planning Method») [42], MMC («Macro Monte Carlo») [43] et VMC/XVMC/VMC++ («Voxel Monte Carlo system») [44] qui est un algorithme Monte Carlo rapide développé par Kawrakow *et al.*.

### 5.3 EGSnrc, BEAMnrc et DOSXYZnrc

Pour ce travail, la suite EGSnrc a été choisie pour effectuer le transport de particule dans une géométrie de patient. Cette plateforme a été développée par Kawrakow et Rogers en 2000. Elle est maintenue par le Conseil national de recherches Canada (CNRC) et peut théoriquement considérer des particules d'entre 10 keV et 10 GeV. EGSnrc seul permet difficilement de générer des résultats pertinents en clinique et on doit utiliser des «codes utilisateurs» ayant une application spécifique pour y arriver. Deux codes usagers d'intérêt ont été utilisés dans ce travail et sont brièvement présentés dans les lignes suivantes.

BEAMnrc est un code utilisateur pour EGSnrc écrit en Mortran (Macro (ou More) Fortran). Celui-ci permet entre autre de modéliser un accélérateur linéaire qui pourra ensuite être utilisé pour générer un faisceau de particules (espace des phases ou «phase space») en provenance de la tête du linac. Cette étape s'effectue en ajoutant séquentiellement des modules prédéterminés (comme des mâchoires, des MLCs, une chambre à ionisation, etc.) ayant des dimensions et propriétés physiques choisies par l'utilisateur. En principe, ces informations sont obtenues à partir de mesures réalistes d'un linac existant. Les espaces des phases résultantes sont ensuite utilisées pour le transport de particule dans une géométrie de patient. Lors de ce travail, BEAMnrc a été utilisé pour générer les faisceaux en IMRT selon le plan de traitement et la position des MLCs. La majorité de ce travail a été accompli par les travaux antérieurs de Kamio [45] et adapté à nos besoins. De même, BEAMnrc a été utilisé par Zerouali Boukhal [46] pour la modélisation du CyberKnife.

DOSXYZnrc est un autre code utilisateur pour EGSnrc spécialement conçu pour la physique médicale. Il permet essentiellement de calculer une dose de radiation déposée dans un volume choisi par l'utilisateur. Ce volume est voxélisé de sorte que chaque voxel est caractérisé par un matériau, une densité et une dimension physique. Pour ce travail, le volume d'intérêt est celui du patient. Les images CT du patient sont converties en un fichier de type *\*.egsphnt*, qui contient toutes les informations nécessaires sur le milieu traité. On doit s'assurer de pouvoir convertir les images DICOM en densités

massiques, ce qui s'effectue à l'aide d'une courbe de calibration  $HU \leftrightarrow ED$  telle que présentée plus tôt. Plusieurs types de faisceaux prédéfinis peuvent être utilisés et il est possible d'utiliser les espaces des phases générés par BEAMnrc qui contiennent toute l'information nécessaire (charge, position, direction, énergie, etc.) des particules pour leur transport. C'est un des algorithmes Monte Carlo les plus couramment employés en physique médicale et est souvent utilisé comme référence pour comparer différents algorithmes ou méthodes de calcul de dose [38].

## 5.4 Lissage des doses en Monte Carlo

Les résultats calculés en Monte Carlo ont le désavantage d'être bruités dû à leur incertitude statistique. Une façon de réduire ces fluctuations est d'augmenter le nombre d'évènements simulés, ce qui permet d'augmenter la précision des résultats. Toutefois, le temps de calcul additionnel peut être prohibitif surtout dans un cadre clinique. C'est pourquoi plusieurs algorithmes ont été développés pour filtrer les doses en MC dans l'objectif d'augmenter la précision du calcul tout en utilisant le moins de ressources informatiques que possible. De cette façon, il devient aussi plus simple de comparer deux distributions de dose en Monte Carlo car les isodoses seront plus lisses. Pour ces raisons, un algorithme de filtrage des données en MC basé sur les travaux de Kawrakow [47] a été implémenté sous Matlab. Une brève description théorique de ce filtre est présenté dans les lignes suivantes.

L'algorithme utilisé est une généralisation du filtre de Savitzky-Golay en trois dimensions utilisant une taille de fenêtre adaptative qui dépend d'un critère  $\chi$ . En utilisant une taille de fenêtre fixe, il est probable que l'on ajoute un biais systématique à nos données, notamment dans les régions de fort gradient. On peut observer cette différence à la figure 5.1, où l'incertitude statistique est clairement dominée par une incertitude systématique aux bords du champ (ici encerclés en rouge). Il convient donc de déterminer pour chaque voxel une taille de fenêtre qui puisse s'adapter au comportement local des données et qui puisse même rejeter le filtrage au besoin. Le calcul d'un critère, dans ce cas-ci le test du khi-carré, est utilisé pour déterminer la taille de la fenêtre.

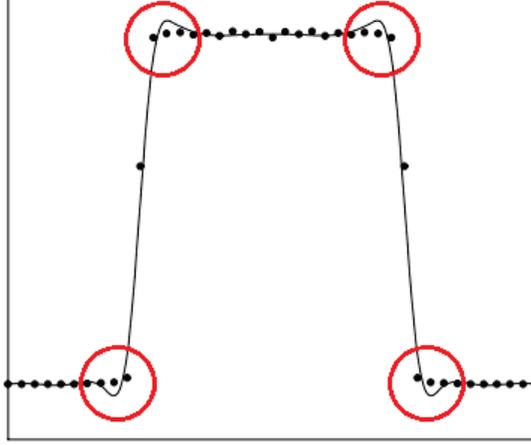


FIGURE 5.1 – Profil de dose bruité et lissé par un filtre de Savitzky-Golay de deuxième ordre avec une taille de fenêtre de 7 voxels générant une erreur systématique (en rouge), tiré et adapté de Ref. 47

Considérant une incertitude statistique  $\Delta D_{ijk}$  pour chaque voxel de la distribution initiale, on retrouve pour chaque voxel filtré une nouvelle incertitude statistique  $\Delta \tilde{D}_{ijk}$  qui dépend de la taille de fenêtre  $w_{ijk}$ . Tel que proposé par Kawrakow [47], on peut faire plusieurs simplifications en utilisant un fenêtrage symétrique de taille  $w_i, w_j, w_k$  selon chaque direction :

$$w_{ijk} = (2w_i + 1)(2w_j + 1)(2w_k + 1), \quad (5.1)$$

$$\Delta \tilde{D}_{ijk} = \frac{1}{w_{ijk}} \sqrt{\sum_{i'=i-w_i}^{i+w_i} \sum_{j'=j-w_j}^{j+w_j} \sum_{k'=k-w_k}^{k+w_k} \Delta D_{ijk}^2} \approx \sqrt{\frac{\langle \Delta D_{ijk}^2 \rangle}{w_{ijk}}}. \quad (5.2)$$

Dans l'approche utilisée, il devient clair que l'incertitude statistique finale  $\Delta \tilde{D}_{ijk}$  de chaque voxel se situera entre son incertitude initiale  $\Delta D_{ijk}$  et  $\frac{\Delta D_{ijk}}{\sqrt{w_{ijk}}}$ . Si l'on tient compte de l'incertitude systématique  $\epsilon_{ijk}$ , on peut définir l'incertitude totale  $U_{ijk}$  par

$$U_{ijk}^2 = \epsilon_{ijk}^2 + \Delta \tilde{D}_{ijk}^2. \quad (5.3)$$

Logiquement, le biais systématique  $\epsilon_{ijk}^2$  devrait augmenter si la taille de fenêtre  $w_{ijk}$  est grande et devrait être de zéro pour  $w_{ijk} \rightarrow 1$ . L'incertitude totale  $U_{ijk}^2$  devrait être très grande pour un grand  $w_{ijk}$  et tendre vers  $\Delta D_{ijk}^2$  pour  $w_{ijk} \rightarrow 1$ . De même,  $U_{ijk}^2$

peut posséder un minimum local pour  $w_{ijk} > 1$ , ce qui signifie que la somme de l'incertitude systématique  $\epsilon_{ijk}^2$  et de l'incertitude statistique  $\Delta \tilde{D}_{ijk}^2$  peut être inférieure à l'incertitude originale  $\Delta D_{ijk}^2$ . L'algorithme présenté tente d'atteindre ou d'approcher ce minimum local et rejette le filtrage autrement.

Pour l'implémentation de l'algorithme, on assume que la dose autour de chaque voxel  $(i, j, k)$  peut être estimée par un polynôme  $P_{ijk}$  de degré  $n$ .

$$P_{ijk}(i', j', k') = \sum_{\lambda=0}^n \sum_{\mu=0}^{n-\lambda} \sum_{\nu=0}^{n-\lambda-\mu} b_{\lambda\mu\nu} (i' - i)^\lambda (j' - j)^\mu (k' - k)^\nu \quad (5.4)$$

avec  $b_{\lambda\mu\nu}$  étant des paramètres libres et  $(i', j', k')$  les voxels voisins de  $(i, j, k)$ . Pour un polynôme de degré  $n$ , on a  $n_p$  paramètres  $b_{\lambda\mu\nu}$ .

$$n_p = \begin{cases} \frac{1}{6}(n+1)(n+2)(n+3) & \text{si } w_i, w_j \text{ et } w_k > 0 \\ \frac{1}{2}(n+1)(n+2) & \text{si un de } w_i, w_j, w_k \text{ est zéro} \\ n+1 & \text{si deux de } w_i, w_j, w_k \text{ sont zéro} \end{cases} \quad (5.5)$$

Les paramètres  $b_{\lambda\mu\nu}$  peuvent être déterminés en minimisant le critère du khi-carré

$$\chi_{ijk}^2 = \sum_{i'=i-w_i}^{i+w_i} \sum_{j'=j-w_j}^{j+w_j} \sum_{k'=k-w_k}^{k+w_k} \left( \frac{P_{ijk}(i', j', k') - D_{i',j',k'}}{\Delta D_{i',j',k'}} \right)^2, \quad (5.6)$$

ce qui correspond à résoudre  $n_p$  équations provenant de  $\frac{\delta \chi_{ijk}^2}{\delta b_{\lambda\mu\nu}} \equiv 0$ . En émettant l'hypothèse que la dose et l'incertitude  $\Delta D_{ijk}^2$  sont constantes dans la fenêtre de filtrage pour l'équation du khi-carré, on peut définir un système d'équations pour le paramètre  $b_{\lambda\mu\nu}$  qui sera simplifié comme suit :

$$\sum_{\lambda=0}^n \sum_{\mu=0}^{n-\lambda} \sum_{\nu=0}^{n-\lambda-\mu} b_{\lambda\mu\nu} \sum_{i',j',k'} (i' - i)^{\lambda-\lambda'} (j' - j)^{\mu-\mu'} (k' - k)^{\nu-\nu'} = \sum_{i',j',k'} D_{i',j',k'} (i' - i)^{\lambda'} (j' - j)^{\mu'} (k' - k)^{\nu'} \quad (5.7)$$

avec  $\lambda' + \mu' + \nu' \leq n$ . Tel que proposé par Kawrakow [47], on peut réduire grandement le temps de calcul en fixant le degré  $n$  du polynôme à 2, ce qui simplifie d'avantage l'équa-

tion précédente et permet de l'implanter relativement facilement. La logique derrière l'algorithme est la suivante :

1. On définit une taille de fenêtre maximale en  $i$ ,  $j$  et  $k$
2. Pour chaque voxel, on calcule le  $\chi^2$  selon les équations présentées
3. On compare ensuite la valeur du  $\chi^2$  selon l'hypothèse

$$\frac{\chi^2}{w_{ijk} - n_p} \leq \chi_{\max}^2 \quad (5.8)$$

où  $\chi_{\max}^2$  est près de 1

4. Si l'hypothèse est acceptée, on assigne  $b_{000}$  comme étant la dose filtrée. Sinon, on diminue la taille de la fenêtre
5. Si la taille de la fenêtre est plus petite que la taille minimale acceptée, on rejette le filtrage. Sinon, on retourne en (2)

Le paramètre  $b_{000}$  correspond à la dose la plus probable et est une généralisation du filtre de Savitzky-Golay en trois dimensions. Tel qu'abordé dans l'article [47], un calcul initial de la taille maximale de la fenêtre a été implémenté pour diminuer le temps de calcul. Pour ce faire, on calcule préalablement le  $\chi^2$  en une dimension et on diminue la taille de la fenêtre jusqu'à ce que l'hypothèse soit concluante ou que la taille de fenêtre minimale est atteinte. Ce nouveau fenêtrage est ensuite utilisé pour la version en trois dimensions de l'algorithme.

À titre d'exemple, on peut observer le résultat de ce filtre sur une distribution de dose bruitée en provenance d'un traitement au CyberKnife à la figure 5.2. Comme on peut le constater, le filtre semble visuellement améliorer l'allure générale de la distribution de dose ainsi que celle des isodoses.

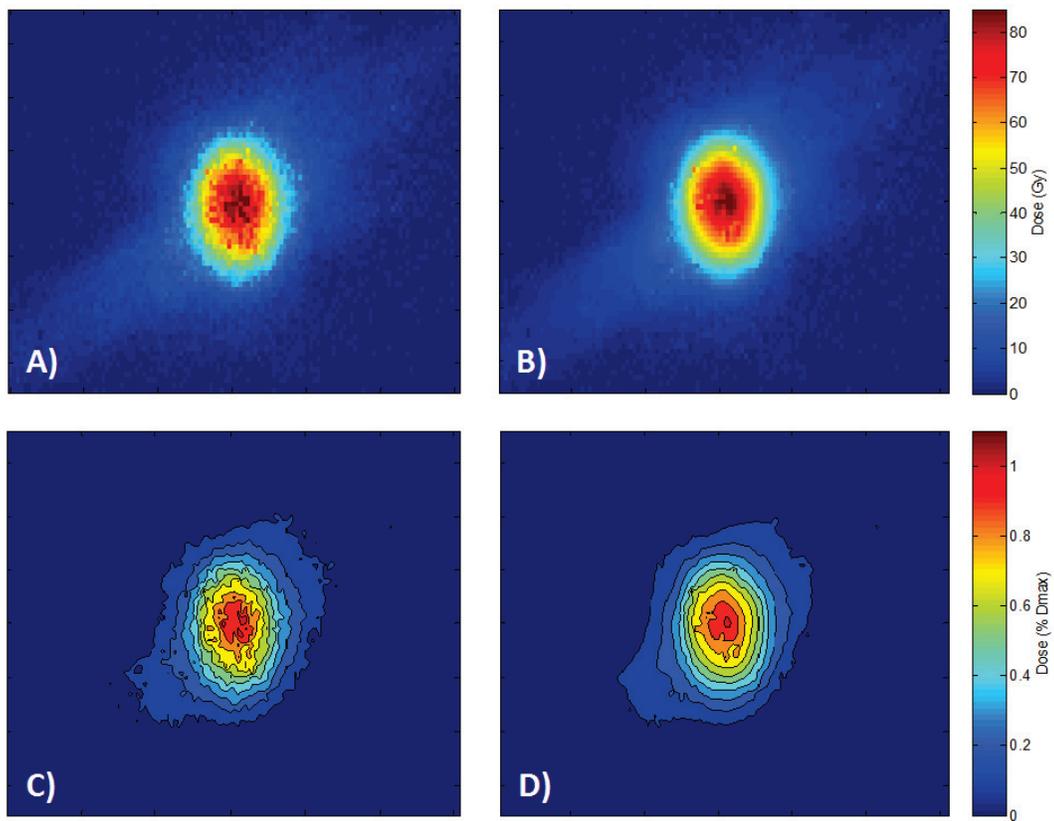


FIGURE 5.2 – Filtrage des doses obtenues au CyberKnife par le filtre de Savitzky-Golay. On retrouve une distribution de dose bruitée en A) puis filtrée en B) ainsi que les isodoses bruitées en C) et filtrées en D).

# Chapitre 6

## Méthodes d'accumulation de dose

Une fois le recalage d'image effectué, on peut retracer le déplacement de chaque voxel entre les différentes phases respiratoires. Il est ainsi possible de calculer la dose dans chaque configuration et de rapporter le tout dans une image de référence, ce qui permettra d'évaluer la dose déposée dans le patient considérant les déformations causées par la respiration.

### 6.1 Méthodes basées sur la convolution

La méthode la plus simple pour effectuer de l'accumulation de dose est de convoluer une distribution de dose statique par une fonction de densité de probabilité décrivant la position possible de chaque voxel. Plusieurs simplifications doivent toutefois être effectuées. On suppose ainsi un mouvement rigide, un nombre infini de fractions et une invariance de la fonction de densité de probabilité. Ces méthodes ne considèrent toutefois pas que le changement interne de l'anatomie affecte la distribution de dose ; seul le flou de mouvement est modélisé [36]. De plus, l'hypothèse que la distribution de dose est invariante spatialement est fautive aux interfaces des tissus, ce qui peut engendrer une sous-estimation de la dose à ces endroits [48].

### 6.2 Méthodes basées sur les centres de masse

Afin de prendre en compte les déformations des structures anatomiques dans le calcul de dose, on doit calculer la dose dans chacune des géométries déformées et les

rapporter dans une géométrie de référence. Ceci nécessite la connaissance ou l'approximation de cartes de déformation qui permettent de faire la concordance entre un voxel dans une phase donnée jusqu'à une autre phase de référence. Plusieurs méthodes sont disponibles pour estimer ces cartes de déformations en utilisant des images anatomiques à des phases respiratoires différentes obtenues par un scan CT 4D. Ce processus, appelé DIR (« Deformable Image Registration »), a été discuté plus en détail précédemment. La précision du calcul de dose en 4D est donc fortement liée à la précision de la DIR.

La méthode basée sur les centres de masse (ou COM pour «Center of Mass») [49] est une autre technique simple pour calculer l'accumulation de la dose dans le cas d'un volume qui se déforme. Celle-ci consiste simplement à déterminer la position du voxel à une phase respiratoire donnée dans la phase de référence en utilisant le centre de masse du voxel. L'intensité du voxel dans le volume de référence est donc ajustée selon son voxel correspondant dans la géométrie déformée. La méthode COM de base ne tient pas compte de la contribution aux voxels voisins dans le cas où il n'y a pas de correspondance parfaite entre la géométrie déformée et celle de référence. Ceci est particulièrement vrai dans le cas où il y a un changement de volume des voxels. Pour pallier à ce problème, on utilise habituellement une interpolation trilineaire [50] pour réassigner la dose dans les voxels voisins. De même, on peut aussi considérer le changement de volume des voxels en les subdivisant et en calculant la dose dans ces nouveaux sous-volumes pour ensuite interpoler la dose déposée dans la géométrie de référence. La méthode COM est ainsi efficace d'un point de vue calcul, mais est sujette à des erreurs d'interpolation dans les régions de forts gradients, ce qui peut générer des résultats erronés [48].

### 6.3 Energy transfer method

La méthode de transfert d'énergie, ou «Energy Transfer Method» (ETM), a été initialement développée par Siebers & Zhong [51]. Celle-ci consiste à effectuer le transport des particules dans une grille rectilinéaire pour ensuite déformer les points de dépôt d'énergie selon la DIR. Pour tenir compte de la possibilité que la particule dépose son énergie entre deux ou plusieurs voxels, l'algorithme échantillonne la position du dé-

pôt d'énergie de façon aléatoire. Cet algorithme, implémenté dans DOSXYZnrc sous le nom de etmDOSXYZnrc, prend 10 à 50% plus de temps que le code non modifié. L'ETM permet d'éliminer les problèmes de précision liés aux méthodes d'interpolation et est plus efficace d'un point de vue computationnel par rapport au «voxel warping», présenté à la prochaine section. De plus, il ne nécessite pas un champ de déformation continu.

La méthode du transfert d'énergie est toutefois problématique lorsque la DIR est inexacte. L'énergie accumulée dans les voxels n'est pas toujours cohérente avec la masse (celle-ci n'est pas nécessairement conservée), ce qui peut engendrer des discontinuités dans la distribution de dose. C'est pourquoi ces mêmes auteurs Zhong & Siebers [52] ont développé l'EMCM («Energy and Mass Congruent Mapping») qui effectue la mise en correspondance («mapping») de la masse en même temps que celle de l'énergie, ce qui permet de palier au problème mentionné. L'énergie et la masse sont ainsi conservées. Pour ce faire, l'EMCM effectue la mise en correspondance de la masse à l'aide du champ de déformation produit par la DIR sur les voxels qui ont été divisés en 100 sous-voxels. Un autre avantage de l'ETM est que le calcul de la dose peut être effectué par n'importe quel algorithme avant que les points de dépôt d'énergie soient déformés.

## 6.4 Voxel warping

Cette méthode, initialement abordée par Heath & Seuntjens [36], consiste à déformer la grille de calcul de dose à l'aide de la DIR déterminée à partir des différentes phases respiratoires du patient. Le transport de particule est ensuite effectué sur cette grille déformée en utilisant un code nommé defDOSXYZnrc, une version modifiée de DOSXYZnrc de la suite EGSnrc. On obtient alors une distribution de dose qui tient compte de la déformation non-linéaire du volume.

La première version de cet algorithme permet essentiellement d'effectuer le transport des particules sur une géométrie quelconque. Lors de l'initialisation, le volume de chaque voxel est calculé en divisant chaque côté rectangulaire en deux sous-surfaces pour former des dodécaèdres. Cette géométrie est présentée à la figure 6.1. La densité

des voxels, obtenue à partir du volume CT de référence, est ensuite modifiée en fonction du volume afin de conserver la masse totale des voxels. Ce sont ces densités modifiées qui seront utilisées par EGSnrc pour le transport de particule. Des modifications ont été apportées aux fonctions HOWFAR et HOWNEAR, incluses dans EGSnrc, afin que celles-ci calculent la distance de la particule incidente par rapport à sa frontière la plus proche dans les voxels déformés et segmentés en sous-voxels. Cette information est utilisée pour déterminer la position de la particule dans ces sous-voxels. Une fois l'énergie déposée dans ces derniers, la somme contenue dans chaque voxel déformé est divisée par la masse de ces voxels afin de déterminer la dose déposée. Puisque les indices entre la géométrie de référence et celle déformée ne changent pas, l'énergie cartographiée entre ces états est conservée.

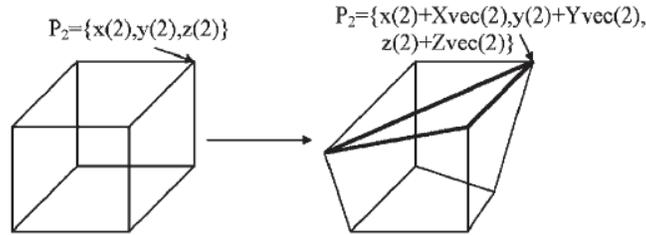


FIGURE 6.1 – Redéfinition des surfaces avec defDOSXYZnrc, tiré de Ref. 36

Puisque cet algorithme subdivise chaque plan en deux sous-surfaces, il y a plus de calculs à effectuer lors la détermination de la distance de la particule par rapport aux frontières du voxel. Cela implique une augmentation du temps de calcul d'un facteur 2 par rapport au code DOSXYZnrc standard. Aussi, puisque l'algorithme doit éliminer certaines ambiguïtés dues aux frontières de chaque plan non-infini, davantage d'opérations doivent être effectuées. Au final, le calcul de dose en 4D avec defDOSXYZnrc est environ 10 fois plus long qu'un calcul de dose standard avec DOSXYZnrc [48].

Une seconde version a été développée par Heath, Tessier & Kawrakow [53] et implémentée sous VMC++. De plus, une nouvelle géométrie tétraédrale a été utilisée, ce qui a permis de réduire le temps de calcul d'un facteur de 130 par rapport à defDOSXYZnrc. Chaque voxel déformé est donc divisé en six éléments (tétraèdres) qui seront utilisés pour le transport des particules. Cette nouvelle géométrie permet d'éliminer l'ambiguïté due aux frontières de chaque plan non-infini en plus de réduire le

nombre de plan servant au calcul de la distance particule-plan en comparaison avec la division des voxels en dodécaèdres. Par rapport au VMC++ standard, temps de calcul est augmenté d'un facteur de 2 [48].

Une limite de la méthode du voxel warping est qu'elle nécessite un champ de déformation continu, ce qui n'est pas souvent le cas en pratique. Aux frontières entre le poumon et la paroi thoracique, il y a glissement et le déplacement n'apparaît pas continu. On peut atténuer ces discontinuités en lissant l'ensemble des vecteurs de déformation ou seulement quelques-uns localement [48].

## 6.5 État de l'art en accumulation de dose

Cette section résume les principaux articles portant directement sur l'accumulation de dose pour la planification des tumeurs pulmonaires. Dans la plupart de ces cas, la méthode est sensiblement la même. Les différences se retrouvent surtout au niveau des algorithmes de recalage déformable et de calcul de dose utilisés ainsi que sur la façon dont sont analysés les résultats.

Guckenberger *et al.* [54] ont comparé les traitements de 7 patients planifiés sur la phase 50%, où une marge qui tient compte de l'amplitude du mouvement des tumeurs a été ajoutée, avec une accumulation de dose en 4D. Leur conclusion est que la dose au GTV n'a pas été diminuée ou rendue floue dans l'analyse 4D par rapport au plan 3D. Les doses aux GTV et ITV étaient similaires, alors qu'il y avait des différences significatives au niveau du PTV, ce qui est aussi confirmé par les travaux de Matsugi *et al.* [55]. Des conclusions semblables ont été obtenues par Admiraal *et al.* [56] qui ont démontrés que les critères de planification étaient atteints même en considérant la composante temporelle. Ces auteurs rapportent qu'il y avait peu de différences de dose entre les deux planifications, autant pour la tumeur que pour les organes à risque. Ces résultats sont aussi en accord avec ceux obtenus par Ehler & Tomé [57]. Une autre approche est celle proposée par Glide-Hurst *et al.* [58] qui est d'utiliser un volume CT moyen formé à partir des dix phases respiratoires pour l'accumulation de dose, ce qui permet d'obtenir une bonne approximation de l'analyse 4D complète tout en diminuant

la complexité et le temps de calcul. D'autres parts, Mexner *et al.* [59] ont évalué que les variations de densités dans le poumon induites par la respiration sont négligeables par rapport aux variations géométriques. Flampouri *et al.* [60] ont évalué l'impact de la respiration sur la couverture dosimétrique de la tumeur. Ceux-ci concluent que la planification conventionnelle serait suffisante pour des déplacements de tumeurs de moins de 12 mm. De même, ces mêmes auteurs ont évalué qu'un minimum de cinq phases respiratoires sont nécessaires pour que moins de 2,5% du volume du CTV ait une différence de dose de 0,5% par rapport à l'accumulation de dose sur dix phases. Pour trois phases respiratoires, cette différence s'élevait à 3%. Wolthaus *et al.* [61] ont quant à eux suggéré d'utiliser la phase à mi-respiration pour estimer une accumulation de dose complète, ce qui s'est avéré être une bonne approximation. Enfin, Rosu *et al.* [62] ont aussi confirmé qu'un nombre réduit de phases respiratoires ou qu'une seule phase à la mi-respiration sont des approches adéquates pour évaluer une accumulation de dose complète.

# Chapitre 7

## Méthodologie

Ce chapitre est consacré à la méthodologie utilisée pour répondre aux objectifs visés. Il sera donc présenté en détails les différentes étapes effectuées menant à l'accumulation de dose en 4D ainsi que les critères évalués lors de la comparaison des données. Plusieurs méthodes de validation sont aussi décrites, ceux-ci servant à s'assurer que les résultats obtenus soit valables.

La méthode du voxel warping énoncée au chapitre précédent est l'approche qui a été utilisée lors de ce travail. Le code `defDOSXYZnrc` nous a été gracieusement partagé par Prof. Emily Heath de l'Université de Carleton. Le choix de cette méthode est justifié par une base physique plus réaliste et plus élégante que dans les autres algorithmes présentement disponibles. Le schéma suivant (figure 7.1) résume en pratique le calcul de dose Monte Carlo dans une géométrie déformée. En *i*), on définit une phase de référence sur laquelle sera accumulée la dose. Il est courant d'utiliser la phase 50% qui est en fin-expiration comme image de référence puisqu'elle est considérée comme étant plus stable [15] [63]. De plus, au CHUM les contours (servant à l'identification des différents organes du patient et à la planification du traitement) sont dessinés d'emblée sur la phase 50% ce qui simplifie le processus. Le choix de la phase de référence est toutefois discutable et plusieurs auteurs utilisent la 0% (fin-inspiration) [56] [64] [60] ou la mi-respiration [61] [56], par exemple. Ensuite, en *ii*), la grille de voxel rectilinéaire de l'image de référence est déformée vers chacune des 9 autres phases respiratoires, la phase 0% dans cet exemple-ci. Le champ de déformation qui a été obtenu par la

DIR est utilisé pour déformer chaque nœud de la grille de voxel. Celui-ci consiste en un volume contenant les vecteurs en  $x$ ,  $y$  et  $z$  pour chaque nœud. Il en résulte que l'image de référence est déformée pour ressembler à une autre phase. En *iii*), on effectue le transport de particule en Monte Carlo dans cette géométrie déformée. Enfin, en *iv*), on redéforme notre volume pour le rapporter à sa géométrie rectiligne initiale. En effectuant ces quatre étapes, on arrive à calculer et représenter la dose pour chaque phase (0%, 10%, etc.) dans la géométrie de référence (50%). On peut ensuite effectuer une somme pondérée de la dose de chacune de ces configurations pour faire de l'accumulation de dose. La dose résultante est celle reçue considérant une anatomie en mouvement et représentée dans la géométrie de référence choisie initialement. Le code `defDOSXYZnrc` effectue automatiquement les étapes *ii*), *iii*) et *iv*). Puisque le temps de calcul peut être particulièrement long dans une géométrie de grande taille, comme dans le cas d'un patient, il a été choisi d'utiliser le super-ordinateur Cottos de Calcul Québec. Celui-ci consiste en 128 nœuds de calcul ayant 8 processeurs chacun (1024 processeurs) à 3.0 GHz et 16 Go de mémoire par nœud. Des scripts développés au CHUM permettent de lancer des calculs en parallèle afin de diminuer drastiquement le temps du transport de particules en Monte Carlo.

De même, la suite ANTs (chapitre 4) a permis de générer les champs de déformation entre les différentes phases respiratoires. En reprenant la méthode utilisée lors du EMPIRE10 [35], il a été choisi d'utiliser la métrique de corrélation croisée implantée dans ANTs et d'employer la transformation difféomorphique par normalisation symétrique (SyN). Toutefois, les auteurs de ces algorithmes [37] [23] ne mentionnent pas spécifiquement quels paramètres et valeurs ils ont utilisé lors de cette compétition pour le recalage déformable. Les valeurs optimales des paramètres pour ces métriques et cette méthode de transformation ont donc été trouvées expérimentalement. D'abord, une approche multi-résolution a été considérée afin d'améliorer le recalage en présence de grandes déformations. Le recalage déformable est effectué successivement sur cinq niveaux de résolution ( $12 \times 8 \times 4 \times 2 \times 1$  fois la résolution). Le champ de déformation est lissé à chaque niveau sauf au dernier, qui est la résolution originale. La métrique de corrélation croisée utilise un fenêtrage de taille 4 et l'algorithme SyN de transformation utilise un pas de longueur 0,1 pouvant être légèrement ajusté selon le patient. Un pas

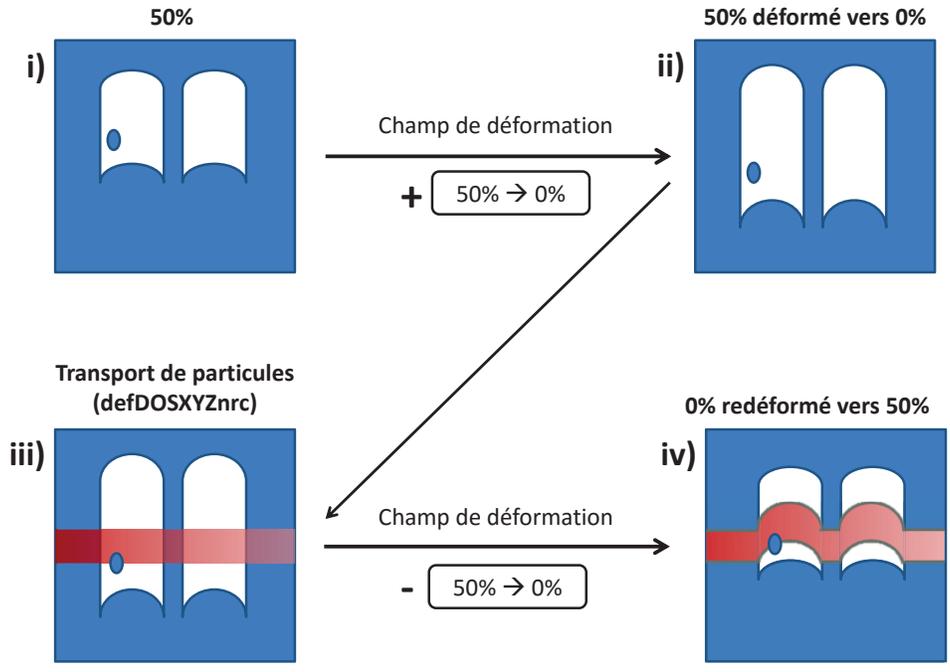


FIGURE 7.1 – Schéma du calcul de dose dans une géométrie déformée en utilisant defDOSXYZnrc

trop élevé peut provoquer un repliement dans la grille de voxels, même si l’algorithme est basé sur les difféomorphismes. La solution du recalage est obtenue lorsqu’un critère de convergence, calculé sur les 5 dernières itérations, atteint une valeur critique de  $1 \times 10^{-6}$ . Cela signifie que la métrique de similarité varie trop peu et qu’il y a convergence de la solution. On passe alors à un autre niveau de résolution et le recalage continue.

## 7.1 Échantillon de patients

Pour ce travail, les données proviennent de cinq patients atteints d’un cancer dans la région thoracique ayant été traité en IMRT ainsi que de deux patients additionnels traités au CyberKnife. Ceux-ci ont été traités au Centre Hospitalier de l’Université de Montréal et ont tous subi un scan CT 4D. On peut observer les principales caractéristiques de ces patients à la table 7.1. On retrouve le site de la tumeur dans le patient (Lobe Inférieur Gauche (LIG), Lobe Inférieur Droit (LID), Lobe Supérieur Droit (LSD)), ses déplacements en chaque direction (Gauche-Droite (GD), Antérieur-Postérieur (AP), Supérieur-Inférieur (SI)), l’amplitude de mouvement total ainsi que

la dose prescrite et le nombre de fractions. Les critères de sélection étaient un déplacement de tumeur d'au moins 5 mm lors de la respiration et une faible présence d'artéfacts dans les images. Le patient no. 4, atteint d'un cancer au foie, a tout de même été considéré puisque l'amplitude de sa tumeur était relativement élevée. Il est aussi à noter que le patient no. 1 a deux sites de tumeur. Habituellement, les patients traités au CyberKnife reçoivent un scan CT 4D restreint, c'est-à-dire ciblé autour de la tumeur. Pour ceux-ci, il manque de l'information sur le mouvement général des structures internes. Il a donc été choisi d'analyser des patients qui devaient être traités en IMRT, mais ont finalement été traités au CyberKnife car ceux-ci ont reçu un scan CT 4D complet. Ceux-ci sont toutefois très peu nombreux. C'est pourquoi le patient no. 2 traité au CyberKnife a été considéré malgré un déplacement de tumeur assez faible (2 mm). Bien que le nombre total de patients soit relativement faible, il est nettement suffisant pour une preuve de concept. Toutefois, pour évaluer rigoureusement l'impact clinique de ce travail, davantage de patients seront nécessaires. Pour réduire le temps de calcul, les volumes originaux de ces patients ont été tronqués afin d'inclure uniquement la région thoracique. De plus, la résolution originale de  $\sim 1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$  en IMRT a été réduite à  $\sim 2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  et la résolution originale de  $\sim 1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  au CyberKnife a été réduite à  $\sim 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . Ces volumes ont ensuite été convertis en un fichier de type *\*.egsphant* à l'aide d'un script Matlab afin de pouvoir les utiliser dans DOSXYZnrc.

TABLE 7.1 – Résumé des caractéristiques principales des patients analysés (GD = Gauche-Droite, AP = Antérieur-Postérieur, SI = Supérieur-Inférieur, LIG = Lobe Inférieur Gauche, LID = Lobe Inférieur Droit et LSD = Lobe Supérieur Droit)

Patient	Site de la tumeur	GD	AP	SI	Amplitude	Dose planifiée
	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	Gy / Fractions
IMRT						
1 (2 tumeurs)	LIG Médiastin	0,3	1,4	9,1	9,2	55 / 22
2	LIG	2,5	1,5	14,0	14,3	60 / 24
3	LID	0,6	1,8	10,0	10,2	66 / 33
4	Foie	0,0	5,0	9,0	10,3	25 / 5
5	Œsophage	2,5	0,5	6,5	7,0	41 / 23
CyberKnife						
1	LID	1,7	2,0	13,9	14,2	60 / 3
2	LSD	0,5	0,6	1,8	2,0	60 / 3

## 7.2 Méthodes de validation

### 7.2.1 Validation du recalage déformable

Bien que ANTs ait déjà été évalué par plusieurs auteurs indépendants [65] [35], il importe de vérifier que les paramètres utilisés permettent de générer des champs de vecteurs qui représentent le plus possible la réalité. Plusieurs métriques peuvent être calculées pour caractériser la transformation. Dans notre cas, deux métriques pertinentes ont été considérées, soit le jacobien du champ de déformation et l'erreur de recalage entre ensembles de points anatomiques (ou TRE pour «Target Registration Error»), ainsi qu'une appréciation visuelle du recalage par la différence d'intensité entre l'image cible et l'image recalée.

#### Différence d'intensité

La différence d'intensité entre l'image cible et l'image recalée est une première méthode pour vérifier si le recalage déformable a généré des résultats adéquats. Cela

permet aussi d’observer où se trouvent les zones problématiques (bifurcations, nœuds, diaphragme avec artéfact) auxquelles on devra porter une attention particulière. Cette étape constitue donc une première évaluation de la qualité du recalage. On ne doit toutefois pas uniquement s’y fier, car une faible différence d’intensité entre l’image cible et l’image recalé ne signifie pas nécessairement que les voxels ont été déplacés de la bonne façon. D’autres tests sont alors nécessaires.

## Jacobien

On peut vérifier le comportement général du champ de déformation produit par ANTs en calculant le déterminant du jacobien (noté  $j$ ) à chaque voxel. Cette information est utilisée pour visualiser les endroits où il y a compression, dilatation ou repliement des voxels. En effet, il y a compression pour  $j < 1$ , aucun changement pour  $j = 1$  et dilatation ou expansion pour  $j > 1$ . Lorsque  $j$  prend une valeur nulle ou négative, cela signifie qu’il y a repliement des voxels. On doit s’assurer, pour chaque champ de déformation produit, que le déterminant du jacobien est plus grand que zéro en tout point. Pour une matrice de trois dimensions,  $j$  est donné par

$$j = \det \begin{pmatrix} \frac{\delta u_x}{\delta x} + 1 & \frac{\delta u_x}{\delta y} & \frac{\delta u_x}{\delta z} \\ \frac{\delta u_y}{\delta x} & \frac{\delta u_y}{\delta y} + 1 & \frac{\delta u_y}{\delta z} \\ \frac{\delta u_z}{\delta x} & \frac{\delta u_z}{\delta y} & \frac{\delta u_z}{\delta z} + 1 \end{pmatrix}, \quad (7.1)$$

où  $u_{x,y,z}$  est le déplacement selon les trois axes [66].

## Erreur de recalage entre ensembles de points anatomiques

Pour cette validation, les données en provenance du modèle POPI («Point-validated Pixel-based Breathing Thorax Model») [67] ont été utilisées. Celui-ci consiste en 41 points anatomiques identifiés par un professionnel à travers dix phases respiratoires d’un même patient obtenues par un scan CT 4D. Cet ensemble de données est offert gratuitement et permet à la communauté de valider et comparer les résultats obtenus par la DIR. Pour quantifier l’erreur sur le recalage, on peut calculer la distance entre le point anatomique dans une phase finale et ce même point anatomique dans une autre phase une fois déformé vers cette phase finale. On obtient alors une mesure de la TRE,

donné par

$$\text{TRE} = \sqrt{(x_f - x_i)^2 + (y_f - y_i)^2 + (z_f - z_i)^2}, \quad (7.2)$$

où  $(x_f, y_f, z_f)$  est la position physique du point anatomique dans la phase finale et  $(x_i, y_i, z_i)$  le même point dans une autre phase déformé vers la phase finale. Pour cet ensemble de données, la phase initiale était la fin-expiration (60% dans ce cas-ci) qui a ensuite été déformée vers toutes les autres phases. De plus, seuls les 40 premiers points ont été utilisés pour la validation, le dernier correspondant à un artéfact du CT 4D.

### 7.2.2 Validation de defDOSXYZnrc

La validation de defDOSXYZnrc est une étape nécessaire pour s'assurer que les modifications apportées à DOSXYZnrc n'aient pas apporté d'erreurs systématiques sur les résultats. Il importe donc de comparer les distributions de dose générées par ces deux algorithmes. Pour ce faire, deux approches ont été retenues : l'analyse gamma et la méthode de Kawrakow-Fippel. Celles-ci ont notamment été utilisées pour des validations similaires par Heath *et al.* [53] et Gardner & Siebers [68]. En plus de ces méthodes, une inspection visuelle de plusieurs distributions de dose théoriquement équivalentes entre defDOSXYZnrc et DOSXYZnrc a été effectuée. La première étape a d'abord été de concevoir un fantôme numérique pour effectuer ces tests dans un milieu relativement simple et homogène.

#### Fantôme numérique

Afin de comparer facilement et simplement la dose entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc, un fantôme numérique déformable a été développé. Celui-ci, illustré à la figure 7.2, est relativement simple. Le fantôme est cubique et composé d'eau (0 HU) avec un centre moins dense qui s'apparente aux poumons (-500 HU), le tout étant placé dans l'air (-1000 HU). Sa taille est de  $250 \times 250 \times 100$  voxels et de  $25 \times 25 \times 25$  cm<sup>3</sup>, pour une résolution totale de 1 mm en  $x$  et en  $y$  et de 2.5 mm en  $z$ .

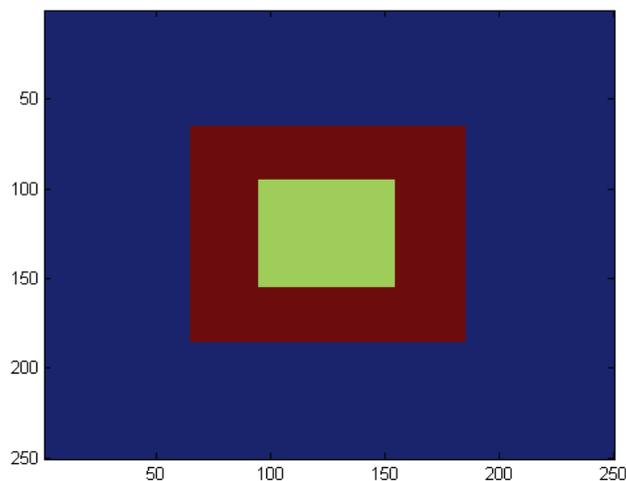


FIGURE 7.2 – Fantôme numérique utilisé pour la validation de `defDOSXYZnrc` (eau en rouge (0 HU), poumon en vert pâle (-500 HU) et air en bleu (-1000 HU))

### Inspection visuelle des distributions de dose

Les distributions de dose obtenues avec `defDOSXYZnrc` peuvent être comparées avec celles obtenues avec `DOSXYZnrc` pour des situations identiques. Dans ces cas, les deux algorithmes devraient produire les mêmes résultats. La première situation évaluée est celle «sans déformation», où un champ de vecteurs nuls est donné en entrée à `defDOSXYZnrc`. Ensuite, on génère trois champs de déformation théoriques distincts pour modéliser une translation, une rotation et un changement d'échelle. Le fantôme présenté plus haut subit donc une transformation affine si on lui applique ces champs. On compare ces situations à un équivalent sous `DOSXYZnrc`, ce qu'on peut faire en modifiant la position du faisceau (translation), son orientation (rotation) et en changeant la résolution du fantôme (changement d'échelle). Les différences entre `defDOSXYZnrc` et `DOSXYZnrc` devraient être uniquement de nature statistique.

### Analyse gamma

L'analyse gamma ( $\Gamma$ ) a été pensée initialement par Low *et al.* [69] et se veut une combinaison de deux critères complémentaires fréquemment utilisés pour la comparaison de deux distributions de dose dans un même référentiel, soit la différence de dose  $\Delta D_M$  et l'écart spatial  $\Delta d_M$  (DTA, «distance-to-agreement»). La différence de dose, comme

son nom l'indique, consiste à comparer les doses de deux distributions et d'établir s'il y a une concordance en amplitude entre celles-ci selon un critère donné (ex. 3% de différence). Toutefois, on peut retrouver de grandes variations dans les régions de fort gradient. Un petit déplacement spatial peut entraîner un écart de dose substantiel et c'est pourquoi on utilise le second critère, l'écart spatial, afin de valider l'acceptabilité de la dose comparée. La DTA est la distance entre un point dans une distribution de dose et le point le plus proche dans la seconde distribution de dose qui possède la même dose. Un critère (ex. 3%/3 mm, donc 3% de différence de dose et 3 mm d'écart spatial) est établi et permet de déterminer pour chaque voxel si le test est concluant ou non.

On définit une ellipse autour de chaque point considéré dans la distribution de dose de référence en définissant le demi-petit axe et le demi-grand axe comme étant les deux critères d'acceptabilité du test gamma, c'est-à-dire la différence de dose et l'écart spatial respectivement. Cette ellipse est représentée à la figure 7.3 en une dimension par soucis de simplicité.

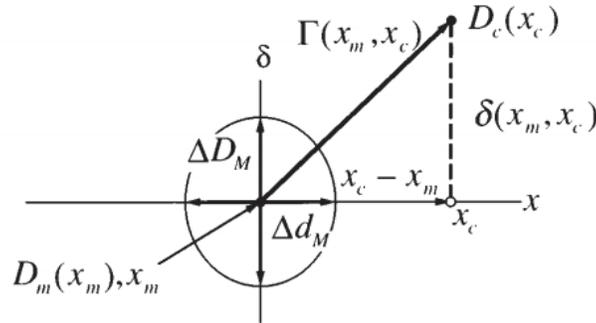


FIGURE 7.3 – Représentation du test gamma en une dimension, tiré de Ref. 69

Dans cette dernière figure, deux points  $D_m(x_m)$  (dose mesurée) et  $D_c(x_c)$  (dose calculée) sont considérés. Ici,  $\delta(x_m, x_c) = D_c(x_c) - D_m(x_m)$  est la différence de dose en % entre les deux points et  $\Delta x = x_c - x_m$  est la différence spatiale en mm. La surface de l'ellipse représente le critère d'acceptabilité du test et celle-ci est donné par :

$$1 = \sqrt{\left(\frac{\delta(x_m, x_c)}{\Delta D_M}\right)^2 \left(\frac{\Delta x}{\Delta d_M}\right)^2}. \quad (7.3)$$

Afin de déterminer s'il y a bel et bien concordance entre les deux distributions de dose, on doit retrouver au moins un point de la dose mesurée  $D_m(x_m)$  dans la surface d'acceptabilité définie par l'ellipse, c'est-à-dire qu'on calcule  $\Gamma(x_m, x_c)$  pour chaque position  $x_m$  :

$$\Gamma(x_m, x_c) = \sqrt{\left(\frac{\delta(x_m, x_c)}{\Delta D_M}\right)^2 + \left(\frac{\Delta x}{\Delta d_M}\right)^2} \leq 1. \quad (7.4)$$

Un second indice  $\gamma$  est défini comme :

$$\gamma(x_m) = \min [\Gamma(x_m, x_c)] \forall [x_c]. \quad (7.5)$$

Ce nouvel indice  $\gamma(x_m)$  sert à déterminer si le point a passé le test gamma ou non, c'est-à-dire que si  $\gamma \leq 1$  alors le point  $D_m(x_m)$  répond au critère d'acceptabilité. Ce dernier échoue si  $\gamma > 1$ . Au final et après l'analyse des données, on obtient une valeur en % qui représente la proportion des voxels qui ont passé le test gamma selon le critère défini par l'utilisateur (ex. 1%/1 mm).

### Méthode de Kawrakow-Fippel

La validation de l'algorithme de voxel warping a été effectuée en se basant sur les travaux de Kawrakow & Fippel [70] ainsi que sur les modifications apportées par Gardner & Siebers [68]. Cette technique permet de distinguer les différences dues à la statistique de celles induites par une erreur systématique. Une brève description de la méthode employée est présentée dans les lignes suivantes. Soit :

$$d_{ijk} = \frac{D_{ijk}^{\text{ref}} - D_{ijk}^{\text{eval}}}{\sigma_{ijk}}, \quad (7.6)$$

$$\sigma_{ijk} = \sqrt{(\Delta D_{ijk}^{\text{ref}})^2 + (\Delta D_{ijk}^{\text{eval}})^2 - C \Delta D_{ijk}^{\text{ref}} \Delta D_{ijk}^{\text{eval}}}, \quad (7.7)$$

la différence de dose entre les deux algorithmes ( $D_{ijk}^{\text{ref}} - D_{ijk}^{\text{eval}}$ ) divisés par leur incertitude statistique combinée  $\sigma_{ijk}$ . Ici,  $\Delta D_{ijk}$  est l'incertitude sur chaque voxel  $ijk$  pour la dose de référence ( $\Delta D_{ijk}^{\text{ref}}$ ) ainsi que celle d'évaluation ( $\Delta D_{ijk}^{\text{eval}}$ ) et  $C$  est un terme

qui tient compte de la corrélation entre les deux distributions. Si les différences sont purement statistiques, la fonction de densité de probabilité  $f(d)$  de retrouver un voxel avec une certaine incertitude serait de forme gaussienne. Si cette distribution n'est pas de cette forme, c'est que l'on retrouve aussi une erreur systématique dans les données. En manipulant les moments de la distribution, on peut évaluer que la probabilité de retrouver un voxel avec une déviation  $d$  est donné par :

$$f(d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left[ \alpha_1 \exp\left(-\frac{(d - \delta_1)^2}{2}\right) + \alpha_2 \exp\left(-\frac{(d - \delta_2)^2}{2}\right) + (1 - \alpha_1 - \alpha_2) \exp\left(-\frac{d^2}{2}\right) \right], \quad (7.8)$$

où  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  sont les proportions de voxels ayant une déviation  $\delta_1$ ,  $\delta_2$  respectivement. Gardner & Siebers [68] ont simplifié l'équation (7.8) en fixant le terme  $C$  de l'équation (7.7) à zéro et en ajoutant un terme  $\varsigma$  pour tenir compte de la corrélation croisée entre les deux distributions :

$$f(d) = \frac{1}{\varsigma\sqrt{2\pi}} \left[ \alpha_1 \exp\left(-\frac{(d - \delta_1)^2}{2\varsigma}\right) + \alpha_2 \exp\left(-\frac{(d - \delta_2)^2}{2\varsigma}\right) + (1 - \alpha_1 - \alpha_2) \exp\left(-\frac{d^2}{2\varsigma}\right) \right]. \quad (7.9)$$

Pour vérifier la présence de la corrélation croisée, deux distributions de dose ont été calculées avec DOSXYZnrc sur un fantôme numérique en utilisant les mêmes paramètres et des nombres d'initialisation différents. Un ajustement («fit») gaussien a ensuite été tracé sur les données  $d_{ijk}$  obtenues et la fonction  $f(d)$  afin de déterminer la valeur de  $\varsigma$ .

## 7.3 Modélisation des modalités de traitement

### 7.3.1 IMRT

Un accélérateur linéaire de type Varian Clinac 21EX a déjà été modélisé en utilisant BEAMnrc pour une utilisation Monte Carlo. Les fichiers ont été partagés par Kamio [45]. Cet accélérateur inclut un module de MLC, ce qui permet de simuler des traitements en IMRT. Pour ce faire, les plans DICOM de chaque patients sont ini-

tialement lus en utilisant un code conçu par Kamio qui permet d'extraire la position des lames à chaque angle de faisceau. L'information est ensuite convertie pour générer les fichiers d'espace des phases en utilisant BEAMnrc. L'orientation et position des faisceaux est par la suite extraite des fichiers DICOM pour reconstituer le traitement en IMRT. Au final, chaque faisceau possède son propre espace des phases et le transport de radiation est effectué pour chacun d'eux. Les doses sont ensuite recombinaées et validées avec celles prévues en clinique.

### 7.3.2 CyberKnife

Tout comme pour l'IMRT, un modèle d'accélérateur linéaire de type CyberKnife a déjà été modélisé. Dans ce cas-ci, les données proviennent de Zerouali Boukhal [46]. Le principe est sensiblement le même que pour l'IMRT, mis à part l'absence de MLC. Les plans de traitements initiaux sont extraits de la station de travail CyberKnife sous un format de fichier *\*.xml*. Un code Matlab extrait les informations nécessaires à la reconstitution du plan pour une utilisation en Monte Carlo. En plus de l'accélérateur linéaire, on doit modéliser une forme de suivi en temps réel de la tumeur sous defDOSXYZnrc. Pour ce faire, les étapes suivantes ont été effectuées :

1. On effectue un recalage déformable pour déformer la phase de référence (50%) vers toutes les autres phases
2. Le volume du GTV est binarisé
3. Chaque champ de vecteur (une matrice ayant une composante en  $x$ ,  $y$  et  $z$ ) est multiplié par ce volume
4. On retire la moyenne des éléments non-nuls, ce qui génère le déplacement moyen de la tumeur pour chaque champ de déformation (50%  $\rightarrow$  0%, 50%  $\rightarrow$  10%, etc.)
5. Ces valeurs sont ajoutées à la position du point focal où convergent les multiples positions de faisceau du CyberKnife, ce qui permet de suivre la tumeur sur l'ensemble des phases respiratoires

Suivant cette méthode, on peut théoriquement adapter le traitement en Monte Carlo au déplacement de la tumeur à l'instar du suivi en temps réel tel qu'effectué par

le CyberKnife en clinique. Les avantages de cette approche sont qu'elle est semi-automatisée et que la tumeur est suivie en tout temps même s'il y a une erreur de positionnement apportée par le recalage déformable.

Afin d'évaluer la performance de cette méthode, celle-ci est comparée à deux autres approches fréquemment utilisées pour estimer le déplacement de la tumeur à partir de scans CT 4D. La première est celle des centres de masse. Pour le patient no. 1 traité au CyberKnife, la tumeur a été manuellement contournée dans toutes les phases respiratoires transformées par la DIR (la phase 50% transformée vers les autres phases). Le centre de masse de chaque contour est ensuite calculé et utilisé pour déterminer la position de la tumeur à chaque phase. Enfin, la seconde méthode est le suivi visuel de la tumeur en utilisant les marqueurs fiduciaux implantés à proximité de la tumeur. Pour ce même patient, on identifie la position d'un marqueur spécifique sur chaque phase et on approxime le déplacement de la tumeur par le déplacement de ce marqueur.

## 7.4 Analyse des résultats

Les résultats sont analysés en évaluant des critères cliniquement importants. Des physiciens du CHUM ont été interrogés à cet effet pour discuter des informations devant être ressorties de ce travail. La comparaison entre une dose calculée sur un volume moyenné et sur une phase fixe qui contient une composante temporelle (c'est-à-dire entre ce qui est fait en clinique et l'analyse 4D) peut s'avérer complexe. Ces images et donc le référentiel ne sont pas les mêmes dans ces deux cas. On cherche donc à évaluer uniquement la couverture de la planification en vérifiant si les doses prescrites sont atteintes même si l'on considère une anatomie en mouvement.

Pour la comparaison, deux composantes sont évaluées. D'abord, on observe les différences au GTV auquel on a ajouté une marge de 6 mm (GTV+6 mm) dans toutes les directions. Cette marge a été créée pour des fins d'évaluation suite à une discussion avec des physiciens médicaux du CHUM. On devrait retrouver aucune ou très peu de différences de dose dans ce volume. La dose maximale ( $D_{\max}$ ), minimale ( $D_{\min}$ ), moyenne ( $D_{\text{moy}}$ ), la dose reçue par 99% du volume ( $D_{99\%}$ ) et celle reçue par 1% du vo-

lume ( $D_{1\%}$ ) sont les critères cliniquement significatifs qui ont été évalués. Des variations dosimétriques au GTV+6 mm peuvent impliquer un changement dans l'efficacité du traitement. Une analyse similaire est effectuée pour les organes à risque, soit le cœur, l'organe traité, la moelle et l'œsophage. Pour ces organes, on observe la dose maximale, la dose moyenne et, pour l'organe traité uniquement, le volume ayant reçu plus de 20 et 5 Gy ( $V_{20}$ ,  $V_5$ ). L'organe traité est le poumon, sauf si spécifié autrement. Ces critères permettent d'observer s'il y a un surdosage des organes à risque pouvant mener à des effets secondaires importants. Toutes ces statistiques sont exprimées comme étant la différence de dose entre l'analyse 4D et la planification standard (en Gy) puis normalisée par la dose de la planification 3D (en %). Pour le patient no. 4 ayant une tumeur au foie, certaines statistiques ne sont pas disponibles. La dose déposée au cœur est minime et n'a donc pas été considérée.

Afin de visualiser et comparer la dosimétrie pour chacun des organes impliqués dans le traitement, on utilise des histogrammes dose-volume ou DVH («Dose-Volume Histogram»). Comme leur nom l'indique, ce type d'histogramme consiste à relier la dose de radiation au volume de l'organe irradié. On peut donc facilement visualiser le pourcentage du volume d'un tissu ayant reçu une dose quelconque. Ce type de graphique est fréquemment utilisé en physique médicale lors de la planification des traitements.

Dans le cas de l'IMRT, les contours sont dessinés par un expert sur la phase 50%. Ceux-ci sont ensuite rapportés sur le scan CT moyen, où est faite la planification et le calcul de dose. Pour le CyberKnife, les contours, la planification et le calcul de dose sont initialement faits sur un scan en respiration retenue, en fin-expiration. Toutefois, ce volume ne fait pas réellement partie du cycle respiratoire du patient. Afin de simplifier la comparaison, le traitement a été rapporté sur la phase 50% (aussi en fin-expiration) en utilisant les marqueurs en or implantés à proximité de la tumeur pour estimer le décalage spatial entre les deux scans. Le point focal des faisceaux et les contours subissent une translation en fonction de ce décalage.

# Chapitre 8

## Résultats

Ce chapitre présente les résultats obtenus suivant la méthodologie discutée précédemment. La première section porte sur la validation du recalage déformable effectué par ANTs selon trois approches, soit la différence d'intensité, le calcul du déterminant du jacobien et l'erreur de recalage entre points anatomiques connus. La seconde porte quant à elle sur la validation de defDOSXYZnrc, l'algorithme Monte Carlo de transport de radiation, en utilisant trois méthodes : l'inspection visuelle des distributions de dose, l'analyse gamma et la méthode de Kawrakow-Fippel. La méthode de suivi en temps réel au CyberKnife est aussi évaluée. Enfin, il est présenté la comparaison des doses entre la planification standard et l'analyse 4D pour des patients traités en IMRT et au CyberKnife.

### 8.1 Validation du recalage déformable d'image

#### 8.1.1 Différence d'intensité

Dans notre cas, le recalage déformable d'image a produit les résultats présentés à la figure 8.1. Dans celle-ci, l'image de référence en B) est déformée vers l'image cible en A), ce qui produit l'image recalée (déformée) en C). La figure 8.2 représente la différence d'intensité entre l'image de référence et l'image cible avant et après le recalage. On constate que les différences d'intensité sont nettement plus faibles après le recalage. On remarque toutefois à la figure 8.2B que certaines régions n'ont pas été parfaitement recalées. Parmi celles-ci, trois emplacements d'intérêt y ont été identifiés :

la trachée en jaune, le diaphragme en vert et un artéfact de mouvement en rouge tireté. Ces structures ont été encerclées aux figures 8.1 et 8.2. La trachée et le diaphragme ont été moins bien recalés puisqu'ils ont subi une déformation importante due à la respiration. L'artéfact de mouvement est quant à lui difficile à recalé, car il correspond à une structure qui est inexistante. Au final, il reste quelques différences d'intensité résiduelles plutôt faibles dont l'impact sur le calcul de dose est considéré comme étant peu significatif. Pour des fins de comparaison, l'EQM a été calculée pour ces deux situations. Celle-ci est de  $12.45 \times 10^3$  avant la DIR et de  $2.28 \times 10^3$  après. De plus, le champ de déformation ainsi que la grille de voxel déformée pour ce patient et pour la même tranche que présentée dans les figures précédentes sont illustrés aux figures 8.3 et 8.4.

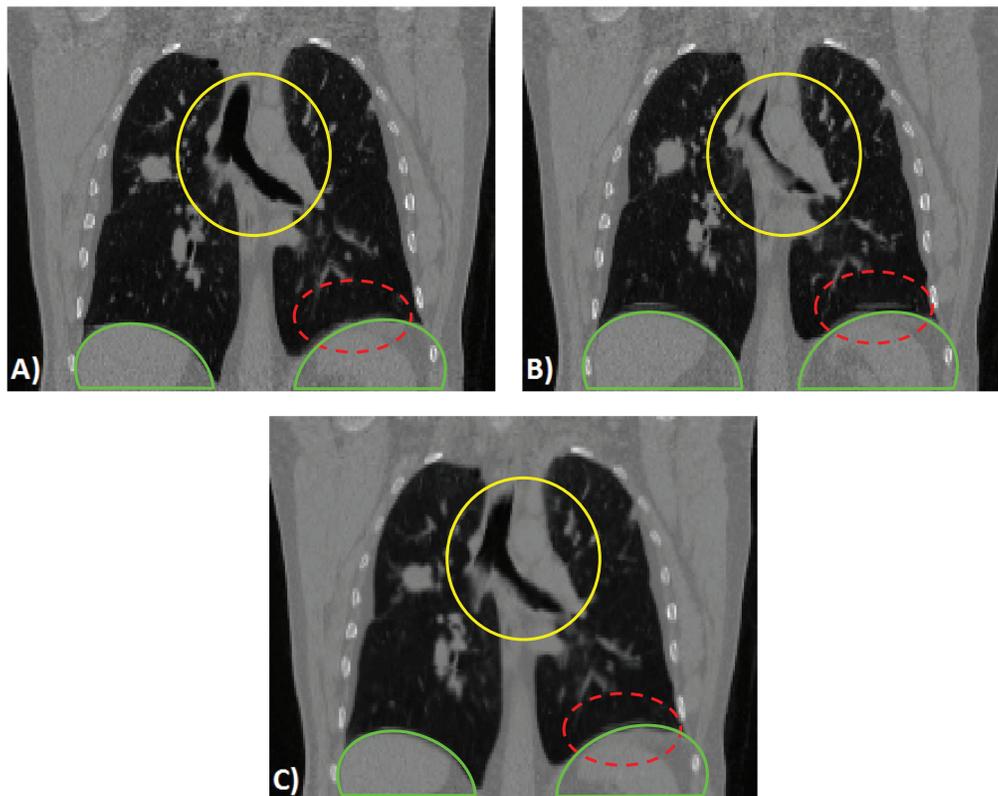


FIGURE 8.1 – Exemple de résultat du recalage déformable d'image. On retrouve en A) l'image cible (phase 0%), en B) l'image de référence (phase 50%) et en C) l'image recalée (50%  $\rightarrow$  0%). La trachée est entourée en jaune, le diaphragme est largement englobé par la courbe verte et un artéfact de mouvement est entouré en rouge tireté. La résolution de ces images est de  $\sim 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ , leur taille est de  $115 \times 149 \times 116$  voxels et le fenêtrage de l'intensité est de  $[-1000, 1059]$  HU.

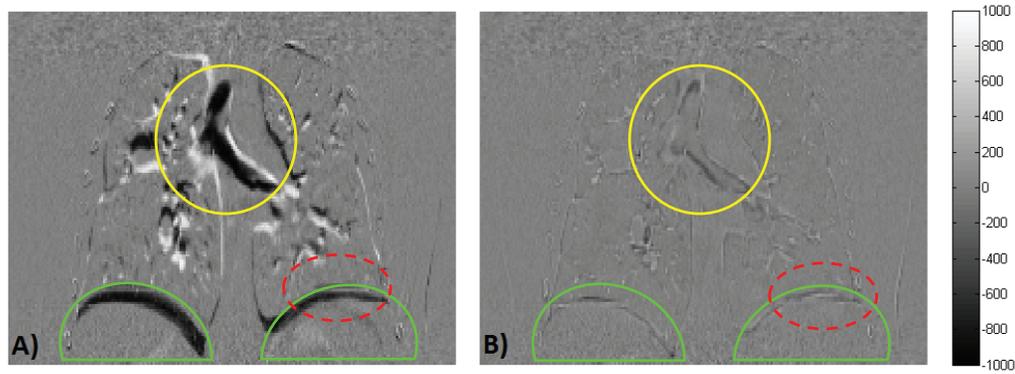


FIGURE 8.2 – Différences d'intensité entre avant et après le recalage déformable. On observe en A) la différence d'intensité entre l'image cible et l'image de référence et en B) la différence d'intensité entre l'image cible et l'image recalée. L'endroit où se situe la trachée est entouré en jaune, le diaphragme en vert et l'artéfact de mouvement en rouge tireté. La résolution de ces images est de  $\sim 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$  et leur taille est de  $115 \times 149 \times 116$  voxels.

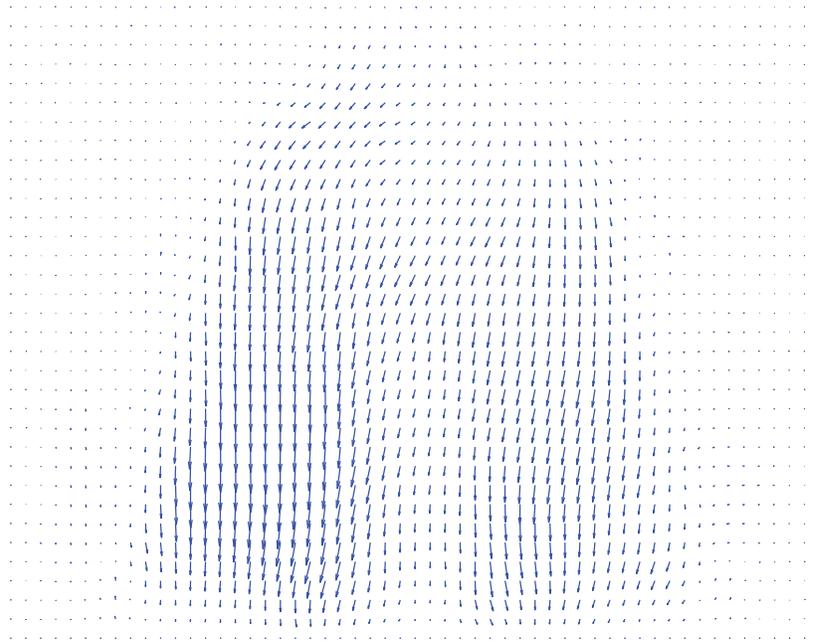


FIGURE 8.3 – Champ de vecteur (de l'expiration vers l'inspiration, ici visible en  $y$  et  $z$  seulement) dans une anatomie de patient

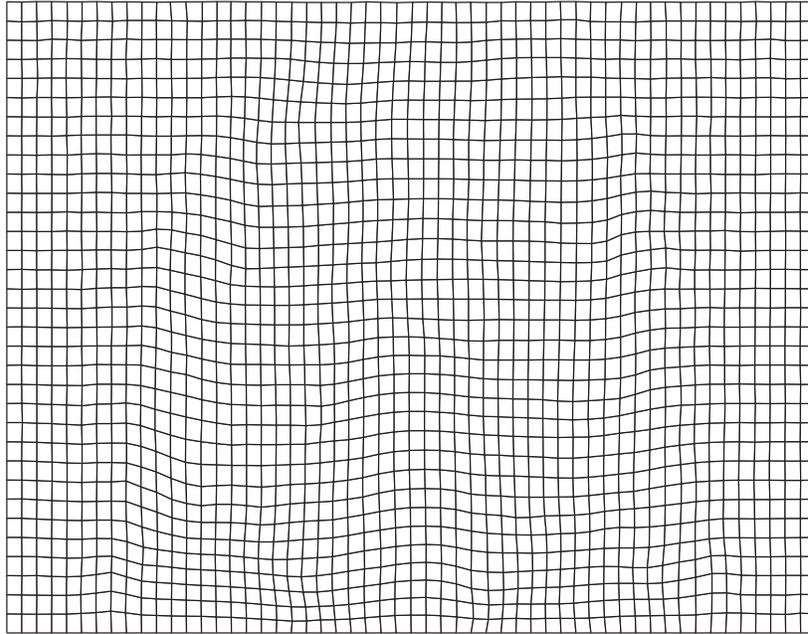


FIGURE 8.4 – Grille de voxels déformée après un recalage déformable sur une anatomie de patient, de l’expiration vers l’inspiration. La résolution de cette grille est de  $\sim 8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ .

### 8.1.2 Jacobien

Le déterminant du jacobien, pour ce patient et recalage spécifique, était entre 0.25 et 1.56 en tout point ce qui signifie qu’il n’y a pas de repliement des voxels. Ces données ont été calculées par une fonction incluse dans ANTs. Une carte du jacobien du champ de déformation est présentée à la figure 8.5 pour la même tranche que celle utilisée dans les figures précédentes. Le déterminant du jacobien a été calculé pour chaque patient et aucune valeur nulle ou négative n’a été détectée. Il n’y a donc pas de repliement des voxels après l’application du champ de déformation.

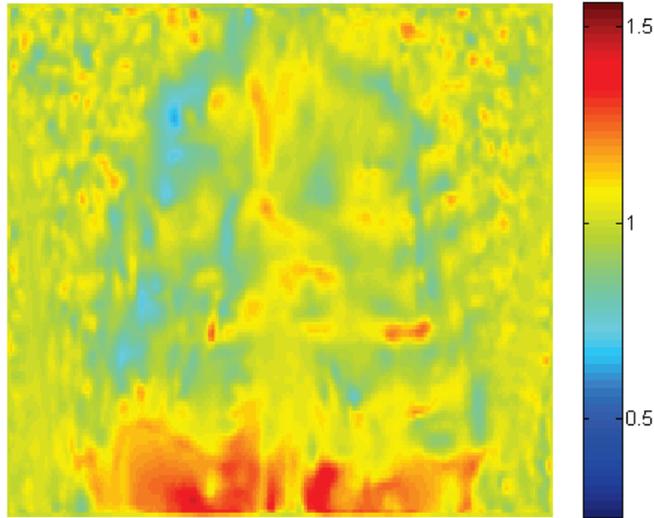


FIGURE 8.5 – Jacobien de la transformation diffeomorphe

### 8.1.3 Erreur de recalage entre ensembles de points anatomiques

Le tableau 8.1 présente les distances entre avant et après le recalage pour 40 marqueurs anatomiques identifiés dans les dix phases respiratoires du modèle POPI. Avec les paramètres de recalage choisis, la TRE moyenne était de 1,3 mm avec un écart-type de 0,7 mm comparativement à la distance avant recalage qui est de 3,7 mm avec un écart-type de 1,9 mm. Un meilleur recalage serait possible en optimisant davantage les paramètres et en recalant successivement les volumes en utilisant diverses approches. Les résultats de Sarrut [71] (TRE de 1,2 mm avec écart-type de 0,4 mm) sont meilleurs que ceux obtenus ici. Toutefois, on doit considérer que la position des points anatomiques possède une erreur de l'ordre de 2 mm. Les résultats demeurent donc acceptables malgré tout. La TRE maximale (4,1 mm en comparaison avec 2,6 mm pour Sarrut) est toutefois assez élevée dans notre cas. Un exemple du calcul de la TRE est illustré à la figure 8.6. Un point spécifique est identifié dans la phase 60% (astérisque rouge à la figure 8.6A) ainsi que dans la phase 10% (X vert à la figure 8.6B). En appliquant le champ de déformation de la phase 60% vers la phase 10%, on devrait théoriquement déplacer le point de la phase 60% sur celui de la phase 10% (point résultant identifié avec le cercle blanc à la figure 8.6C). La distance entre le point résultant et le point dans la phase 10% est la TRE. Pour ce point ci, la TRE est de 0,8 mm.

TABLE 8.1 – Erreurs de recalage entre 40 points anatomiques tirés du modèle POPI pour l’ensemble des phases respiratoires

Champ de vecteur	Distance moyenne originale (mm)	Écart-type original (mm)	TRE moyenne (mm)	Écart-type après recalage (mm)	TRE maximale (mm)
50% → 0%	5,6	2,6	1,2	0,6	2,8
50% → 10%	5,8	2,7	1,0	0,5	2,1
50% → 20%	5,5	2,6	1,3	0,7	3,4
50% → 30%	3,8	2,2	1,4	0,8	4,1
50% → 40%	1,7	1,2	1,3	0,8	3,5
50% → 50%	1,7	1,0	1,2	0,8	4,0
50% → 70%	1,8	1,1	1,4	0,9	3,9
50% → 80%	2,9	1,9	1,3	0,9	3,3
50% → 90%	4,2	2,2	1,2	0,6	2,6
Total	3,7	1,9	1,3	0,7	4,1

## 8.2 Validation de defDOSXYZnrc

Cette section présente les résultats de la validation de l’algorithme Monte Carlo de transport de particules defDOSXYZnrc.

### 8.2.1 Inspection visuelle des distributions de dose

En appliquant des champs de déformation théoriques au fantôme et en comparant le résultat obtenu par defDOSXYZnrc à une configuration analogue dans DOSXYZnrc, on peut obtenir une bonne indication de la similarité entre les deux algorithmes. Pour ce faire, les déformations ont été restreintes à des transformations affines puisque ce sont les seules pouvant être modélisées avec DOSXYZnrc. Lors de ces simulations, la précision du calcul Monte Carlo était de moins de 0,8% dans le faisceau primaire.

En calculant deux distributions de dose dans le fantôme avec DOSXYZnrc, mais avec deux nombres d’initialisation différents, on peut déterminer l’amplitude de l’er-

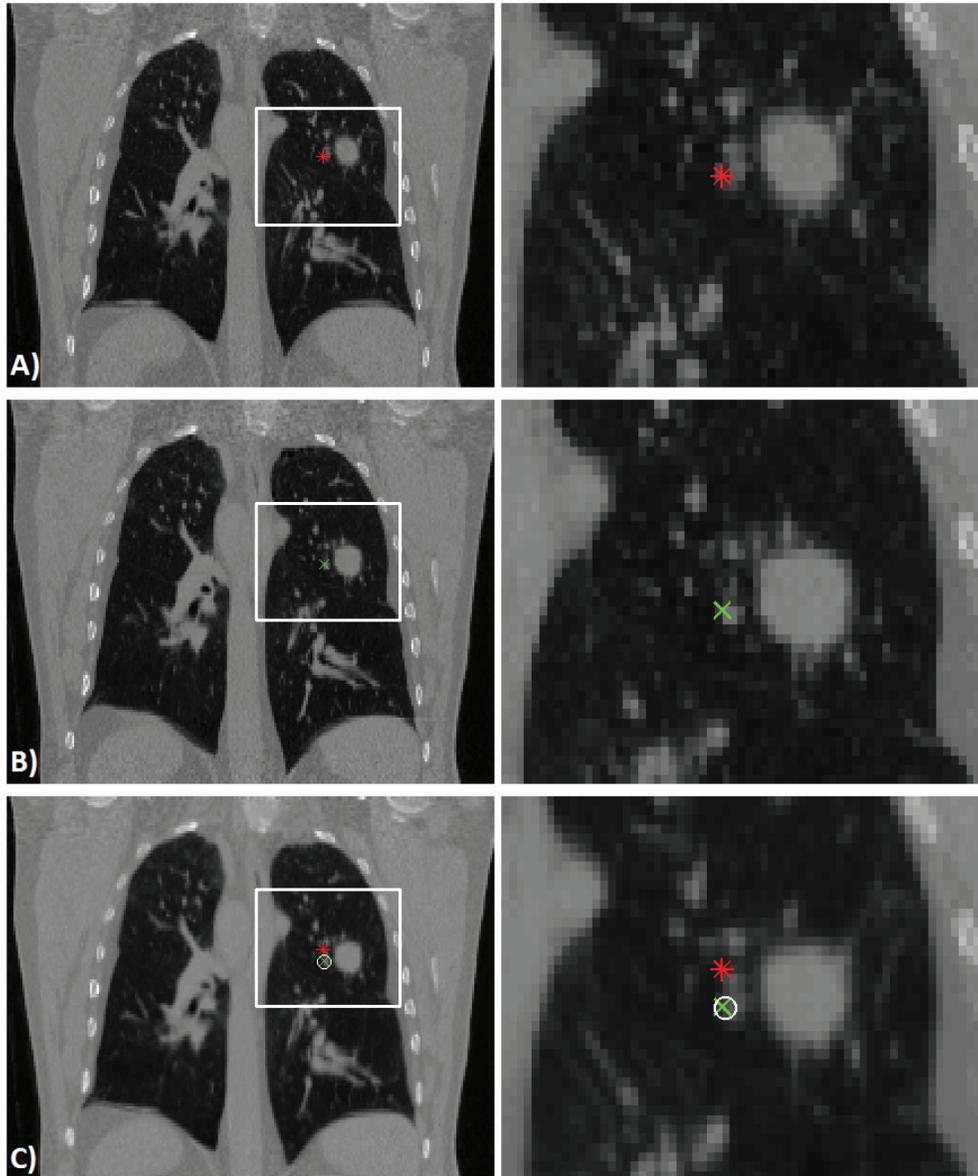


FIGURE 8.6 – Concept de la distance entre ensembles de points anatomiques. Les figures de gauche représentent les points sur le volume entier du patient et les figures de droite illustrent ces mêmes points sur une région agrandie. A) Un point anatomique (astérisque rouge) est identifié à la phase 60%. B) Ce même point est identifié à la phase 10% (X vert). C) La phase 60% est recalée vers la phase 10%. Le point identifié à la phase 60% est déformé vers le point identifié à la phase 10% (cercle blanc). L'erreur de recalage correspond à la distance entre ce point déformé et le point de la phase 10%.

reur statistique entre deux calculs différents. Considérant les données présentées à la figure 8.7, on constate que les fluctuations statistiques sur les résultats sont de l'ordre de  $\sim[-3, 3]\%$ . On peut ensuite évaluer les différences entre  $\text{DOSXYZnrc}$  et  $\text{defDOSXYZnrc}$

pour des configurations théoriquement identiques. La première configuration évaluée est celle sans déformation. En principe, defDOSXYZnrc devrait générer les mêmes résultats que DOSXYZnrc. Comme on peut le constater à la figure 8.8, la différence relative entre les deux algorithmes est du même ordre que l'erreur statistique estimée précédemment. Ensuite, on peut tenter de comparer les deux codes pour des transformations affines simples. En partant d'une image non-déformée ayant un maillage rectilinéaire tel que présenté à la figure 8.12, on peut y appliquer un champ de déformation théorique afin que les voxels du fantôme subissent tous une translation de 10 voxels vers le bas. Il en résulte que ce même fantôme sera représenté dans une grille déformée, illustrée ici à la figure 8.13. On peut ensuite comparer les résultats obtenus avec defDOSXYZnrc utilisant ce champ de déformation théorique avec ceux obtenus par DOSXYZnrc en appliquant simplement une translation du faisceau, ce qu'on peut voir à la figure 8.9. Ce même exercice a aussi été effectué pour une rotation et un changement d'échelle dont les maillages sont représentés aux figures 8.14 et 8.15 respectivement et les résultats présentés aux figures 8.10 et 8.11. Dans tous ces cas, la différence entre les deux algorithmes semble être du même ordre que l'erreur statistique. On pourrait donc conclure que defDOSXYZnrc génère des résultats équivalents à DOSXYZnrc. Les prochains tests ont été effectués afin de s'en assurer.

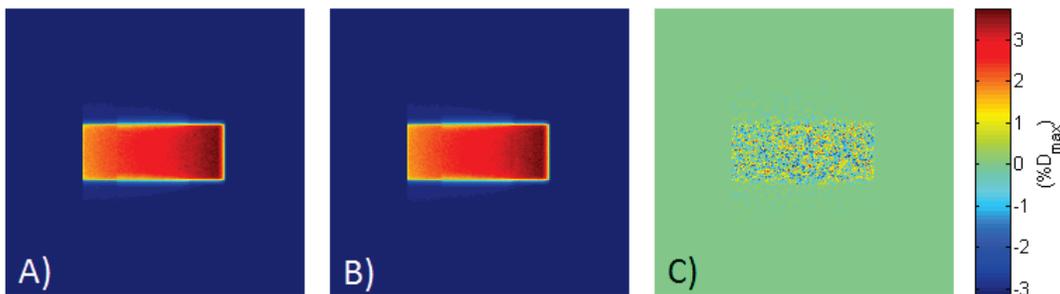


FIGURE 8.7 – Différence de dose relative entre deux mêmes simulations ayant un nombre d'initialisation différent A) DOSXYZnrc (nombre d'initialisation no. 1) B) DOSXYZnrc (nombre d'initialisation no. 2) C) Différence (%)

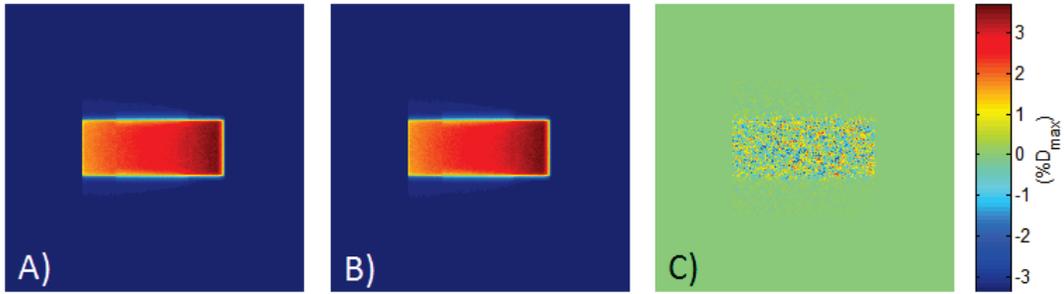


FIGURE 8.8 – Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc sans déformation A) DOSXYZnrc B) defDOSXYZnrc C) Différence (%)

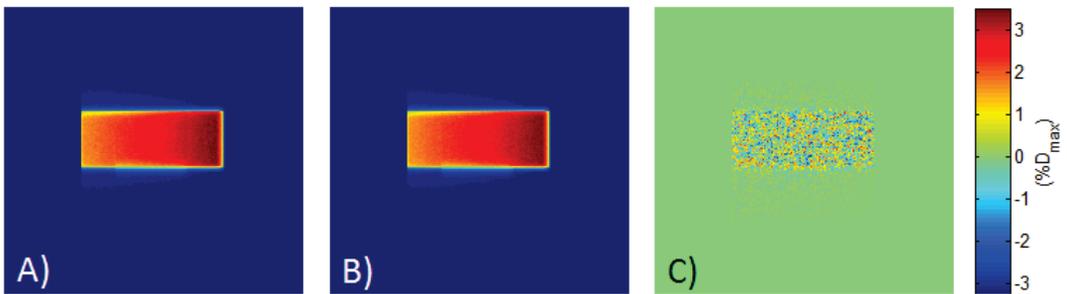


FIGURE 8.9 – Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc pour une translation de 10 voxels A) DOSXYZnrc B) defDOSXYZnrc C) Différence (%)

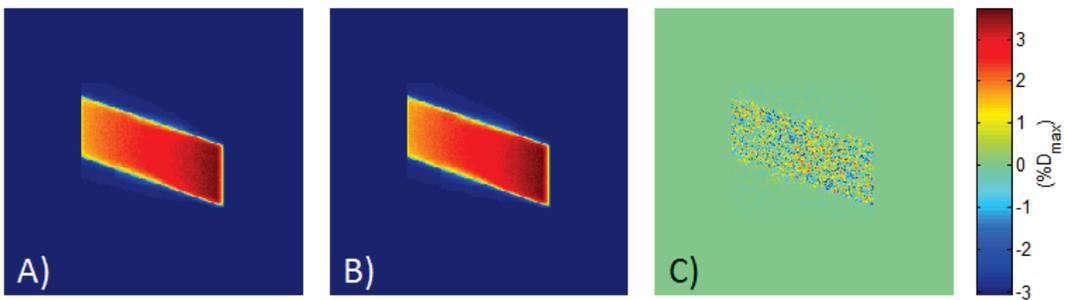


FIGURE 8.10 – Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc pour une rotation de  $20^\circ$  A) DOSXYZnrc B) defDOSXYZnrc C) Différence (%)

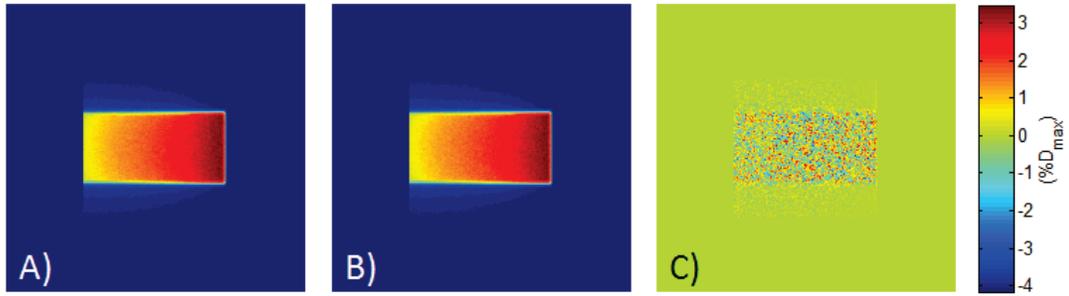


FIGURE 8.11 – Différence de dose relative entre DOSXYZnrc et defDOSXYZnrc pour un changement d'échelle d'un facteur de 0,8 A) DOSXYZnrc B) defDOSXYZnrc C) Différence (%)

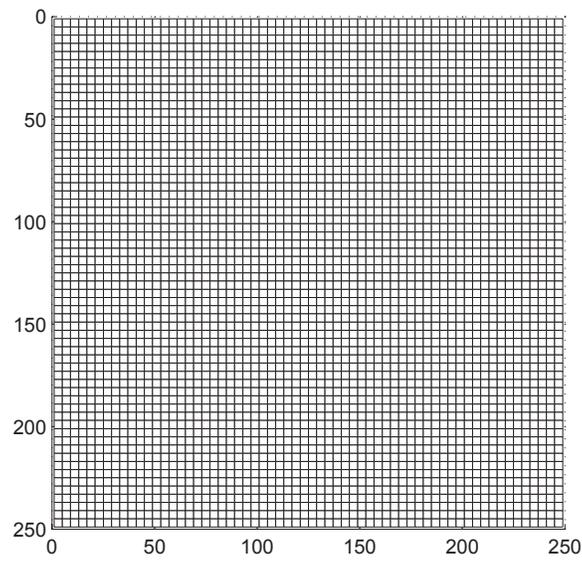


FIGURE 8.12 – Maillage rectiligne, sans déformation

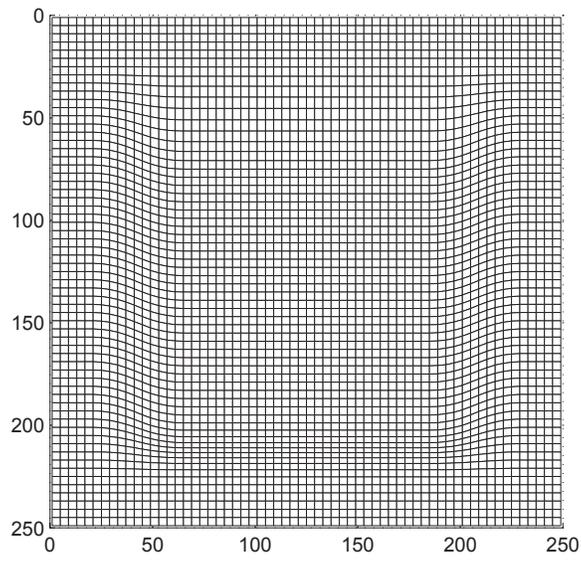


FIGURE 8.13 – Maillage déformé après translation de 10 voxels

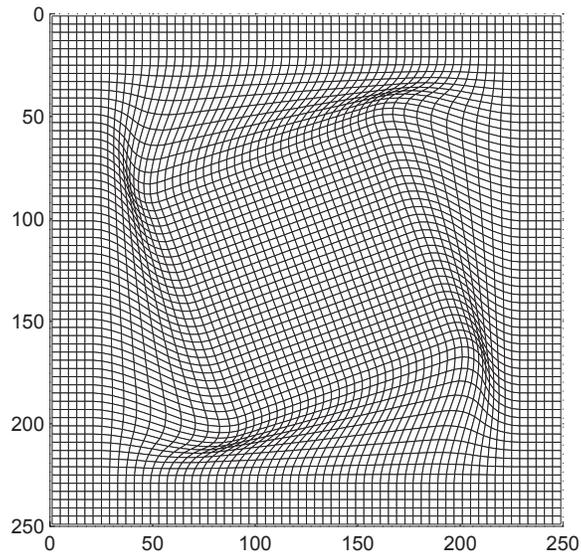


FIGURE 8.14 – Maillage déformé après rotation de  $20^\circ$

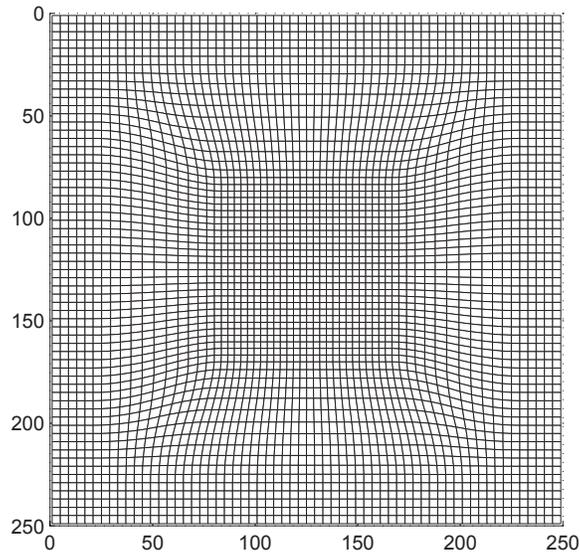


FIGURE 8.15 – Maillage déformé après changement d’échelle d’un facteur 0,8

### 8.2.2 Analyse gamma

Les résultats obtenus pour trois tests différents sont présentés à la table 8.2. Seuls les voxels ayant plus de 50% de la dose maximale ont été considérés. On constate que la plupart des voxels ont passé le test gamma. Les plus grands écarts pour le critère de 1%/1 mm peuvent être causés par une précision insuffisante de la dose calculée en Monte Carlo. Celle-ci est de moins de 0,8% dans le faisceau primaire.

TABLE 8.2 – Résultats de l’analyse gamma pour la validation de defDOSXYZnrc

Critère d’acceptabilité	Pourcentage de succès
3%/3 mm	100,0
2%/2 mm	99,9
1%/1 mm	95,0

### 8.2.3 Méthode de Kawrakow-Fippel

Les résultats obtenus avec la méthode de Kawrakow-Fippel sont présentés à la figure 8.16. Dans notre cas, pour un faisceau de 6 MV et une taille de champ de  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  centré sur le fantôme numérique décrit plus tôt, la valeur  $\varsigma$  trouvée, qui

tient compte de la corrélation croisée entre les deux distributions, est de 1.0043. En bref, la méthode de Kawrakow-Fippel consiste à corréler les différences de doses de l'équation 7.7 en utilisant la somme de trois gaussiennes. Une de ces gaussiennes est nécessairement centrée en zéro et évalue la proportion des voxels ( $1 - \alpha_1 - \alpha_2$ ) qui ont une erreur de nature uniquement statistique. Les deux autres gaussiennes quantifient la proportion de voxels ( $\alpha_1, \alpha_2$ ) qui ont une erreur systématique de  $\delta_1$  et  $\delta_2$  écarts types. Comme on peut le constater sur le graphique suivant, aucune erreur systématique n'a été détectée dans les simulations ( $\alpha_1, \alpha_2 = 0$ ) et seule la gaussienne centrée en zéro est nécessaire pour corréler les données. Le nombre de classes a été calculé suivant la règle de Freedman–Diaconis. On en conclut donc, suivant les précédents tests, que defDOSXYZnrc n'apporte pas d'erreurs sur les données par rapport à DOSXYZnrc.

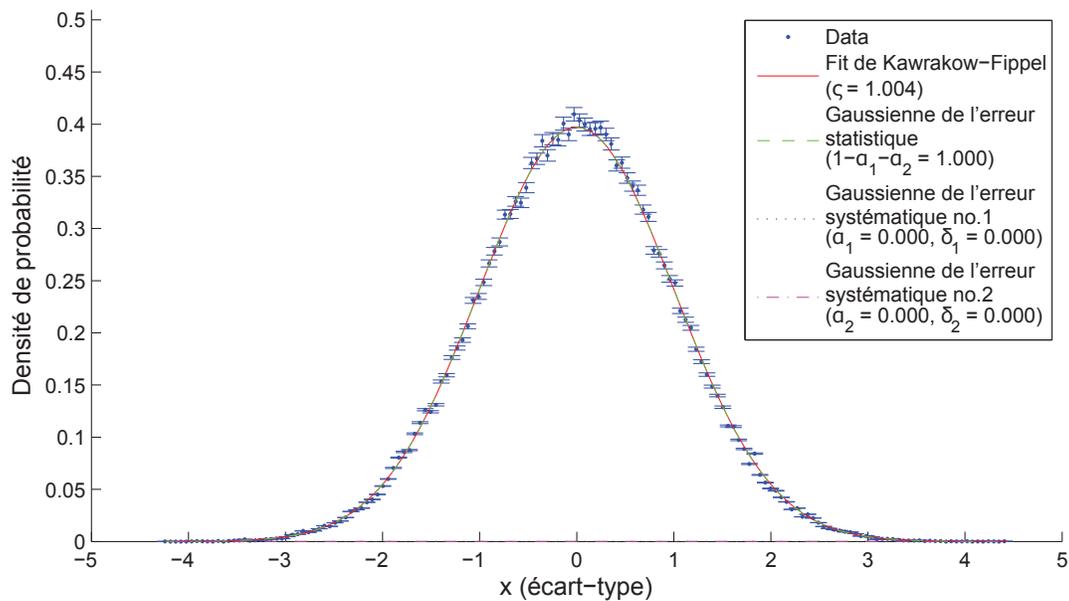


FIGURE 8.16 – Résultats de la validation de defDOSXYZnrc par la méthode de Kawrakow-Fippel

### 8.3 Évaluation de la méthode de suivi en temps réel au CyberKnife

La méthode utilisée lors de ce travail utilise les champs de déformation produits par la DIR pour estimer le déplacement de la tumeur entre chaque phase respiratoire. Celle-

ci est comparée à deux autres méthodes basées sur les centres de masse et sur la position de marqueurs fiduciaux. Les figures 8.17, 8.18 et 8.19 présentent les déplacements de la tumeur obtenus par ces trois approches pour le patient no. 1 dans l'axe des  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement. La résolution de l'image du patient est de  $\sim 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . On constate des écarts importants dans l'évaluation du déplacement de la tumeur. La méthode des marqueurs fiduciaux est particulièrement sensible à la résolution utilisée puisqu'un seul voxel correspondant à un marqueur doit être identifié sur chacune des phases. Ce point ne représente pas nécessairement le déplacement global de la tumeur. Les contours de la tumeur sur chaque phase respiratoire ont été déterminés manuellement sans l'aide d'un expert. Il y a donc une certaine incertitude associée à l'identification de la tumeur, ce qui peut affecter les résultats de la méthode basée sur les centres de masse. La méthode de la DIR évalue la moyenne du déplacement dans le GTV et est sujette à des erreurs de recalage. Les résultats obtenus par celle-ci ont toutefois moins de fluctuations et semblent être plus réalistes considérant que la respiration et donc le déplacement devraient être cycliques (la phase 0% suit la phase 90%). Une meilleure résolution de l'image initiale pourrait générer des résultats plus significatifs.

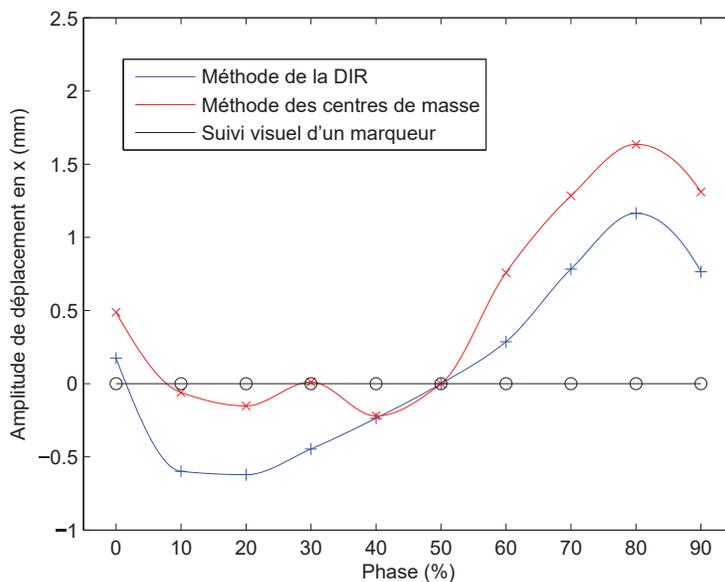


FIGURE 8.17 – Évaluation du déplacement en  $x$  selon trois méthodes (DIR, centres de masse et suivi de marqueurs fiduciaux)

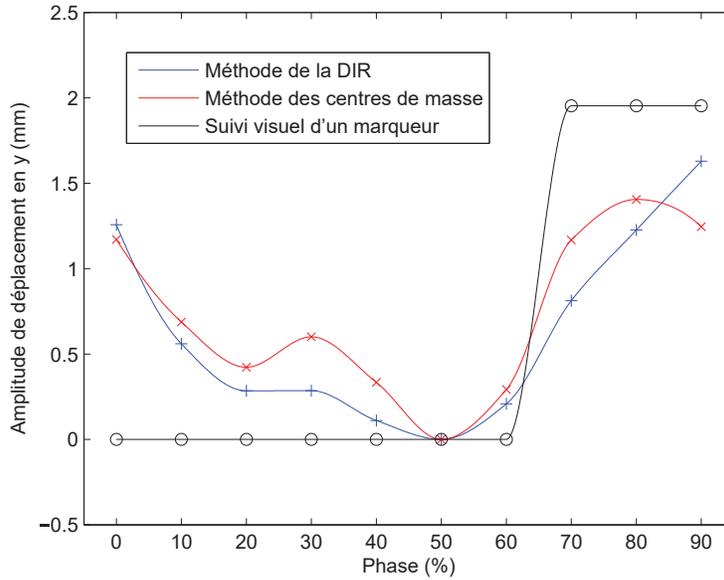


FIGURE 8.18 – Évaluation du déplacement en  $y$  selon trois méthodes (DIR, centres de masse et suivi de marqueurs fiduciaux)

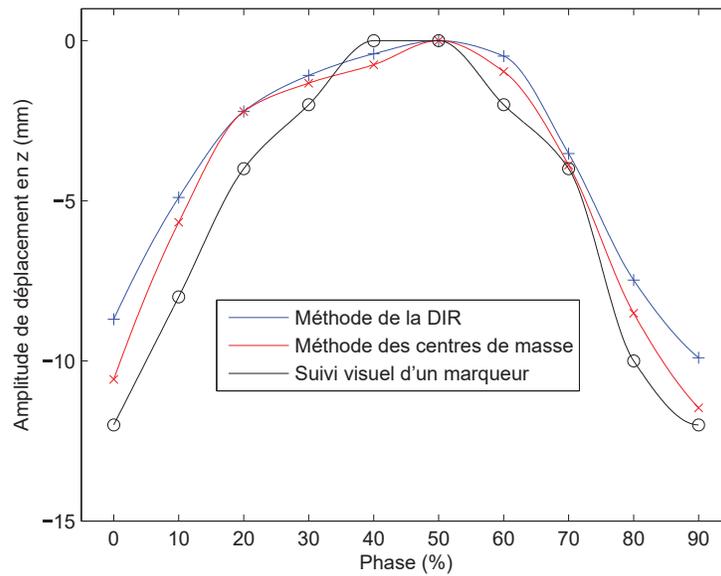


FIGURE 8.19 – Évaluation du déplacement en  $z$  selon trois méthodes (DIR, centres de masse et suivi de marqueurs fiduciaux)

## 8.4 Comparaison des doses en IMRT

La figure 8.20 illustre le DVH du patient no. 3 pour le GTV+6 mm ainsi que pour les principaux organes à risque. Les courbes pointillées correspondent au plan statique,

alors que les courbes pleines sont le résultat de l'accumulation de dose. On constate qu'il y a très peu de différences dans la dosimétrie entre les deux méthodes. En effet, les courbes sont superposées avec seulement quelques faibles variations. Les autres DVHs apportent des conclusions très similaires et ne sont pas montrés ici. Les tables 8.3, 8.4 et 8.5 présentent les différences obtenues entre la planification standard sur un CT moyen et l'analyse 4D (en Gy et en %). La plus grande différence observée est à la dose maximale du GTV+6 mm pour le patient no. 5 où on retrouve une augmentation de 1,69 Gy (3,5%) par rapport au plan standard. On retrouve aussi une différence de -1,27 Gy (-2,9%) et -1,67 Gy (3,4%) au  $D_{99\%}$  et au  $D_{1\%}$  respectivement pour ce même patient. De même, on observe une différence de 1,44 Gy (1,9%) à la dose maximale du GTV+6 mm pour le patient no. 3. Autrement, les différences sont en dessous de 1 Gy. Pour ces résultats, la précision Monte Carlo est de moins de 1 % aux environs de la tumeur. Puisque l'incertitude est assez faible, les distributions de dose en IMRT n'ont pas été filtrées par le filtre de Savitzky-Golay.

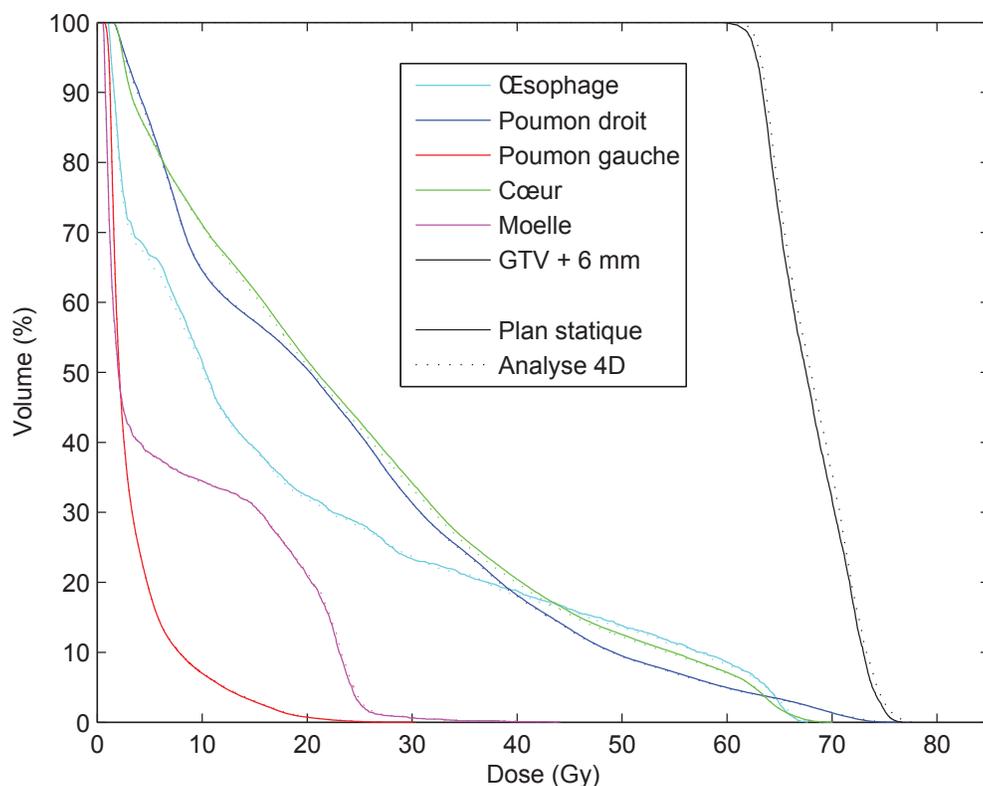


FIGURE 8.20 – Histogramme dose-volume du patient no. 3 traité en IMRT

TABLE 8.3 – Différences dosimétriques au GTV+6 mm en IMRT

Patient	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta D_{\text{min}}$	$\Delta D_{99\%}$	$\Delta D_{1\%}$
	Gy (%)	Gy (%)	Gy (%)	Gy (%)	Gy (%)
1	0,25 (0,5)	-0,21 (-0,3)	0,94 (2,1)	0,85 (1,8)	0,15 (0,3)
(2 tumeurs)	0,15 (0,2)	0,40 (0,5)	0,71 (1,3)	-0,23 (-0,4)	0,08 (0,1)
2	0,09 (0,2)	-0,11 (-0,2)	0,70 (1,3)	0,17 (0,3)	0,53 (0,8)
3	0,39 (0,6)	1,44 (1,9)	0,32 (0,5)	-0,54 (-0,9)	-0,78 (-1,0)
4	-0,03 (-0,1)	-0,48 (-1,4)	-0,62 (-2,6)	0,40 (1,5)	0,47 (1,5)
5	0,12 (0,3)	1,69 (3,5)	0,00 (0,0)	-1,27 (-2,9)	-1,67 (-3,4)

TABLE 8.4 – Différences dosimétriques à l'organe traité en IMRT

Patient	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta V_{20}$	$\Delta V_5$
	Gy (%)	Gy (%)	%	%
1	0,27 (1,2)	0,70 (0,9)	0,53	0,14
2	-0,32 (-1,2)	0,17 (0,2)	0,04	0,05
3	-0,05 (-0,2)	0,85 (1,1)	0,00	-0,54
4*	0,40 (4,4)	-0,48 (-1,4)	0,00	3,28
5	-0,27 (-2,3)	0,16 (0,4)	-0,88	-0,55

\* Le  $\Delta D_{\text{moy}}$  et le  $\Delta D_{\text{max}}$  sont pour le foie, alors que le  $\Delta V_{20}$  et  $\Delta V_5$  sont pour le poumon droit.

TABLE 8.5 – Différences dosimétriques pour certains organes à risque en IMRT

Patient	Cœur		Œsophage		Moelle	
	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$
	Gy (%)					
1	-0,36 (-2,0)	-0,27 (-0,4)	-0,21 (-1,0)	1,20 (2,3)	0,00 (0,0)	0,09 (0,5)
2	-0,05 (-0,2)	-0,32 (-0,5)	0,19 (1,3)	-0,59 (-1,2)	-0,01 (-0,3)	-0,16 (-0,9)
3	-0,28 (-1,1)	0,18 (-0,3)	-0,24 (-1,3)	0,22 (0,3)	0,04 (0,4)	0,34 (0,8)
4*	N/A	N/A	0,35 (1,7)	0,22 (3,0)	0,01 (0,5)	0,13 (1,5)
5 <sup>†</sup>	-0,20 (-0,7)	0,05 (0,1)	N/A	N/A	0,00 (0,0)	0,33 (0,8)

\* Pour ce patient, l'organe traité est le foie. La dose reçue au cœur est minime et n'est donc pas considérée. <sup>†</sup> Pour ce patient, les contours de l'œsophage ne sont pas disponibles.

La figure 8.21 présente les différences entre la dose planifiée et l'analyse 4D pour le patient no. 3. On constate en A) que le GTV+6 mm (illustré en vert) est peu affecté par le décalage de la dose qui s'effectue principalement dans la direction cranio-caudale. Puisqu'il y a une translation de la dose, les différences peuvent être assez substantielles aux abords du champ ( $\pm 30\%$  de la dose maximale), ce qu'on peut observer en B). On pourrait donc retrouver un écart dosimétrique important si une structure était située à proximité du champ primaire.

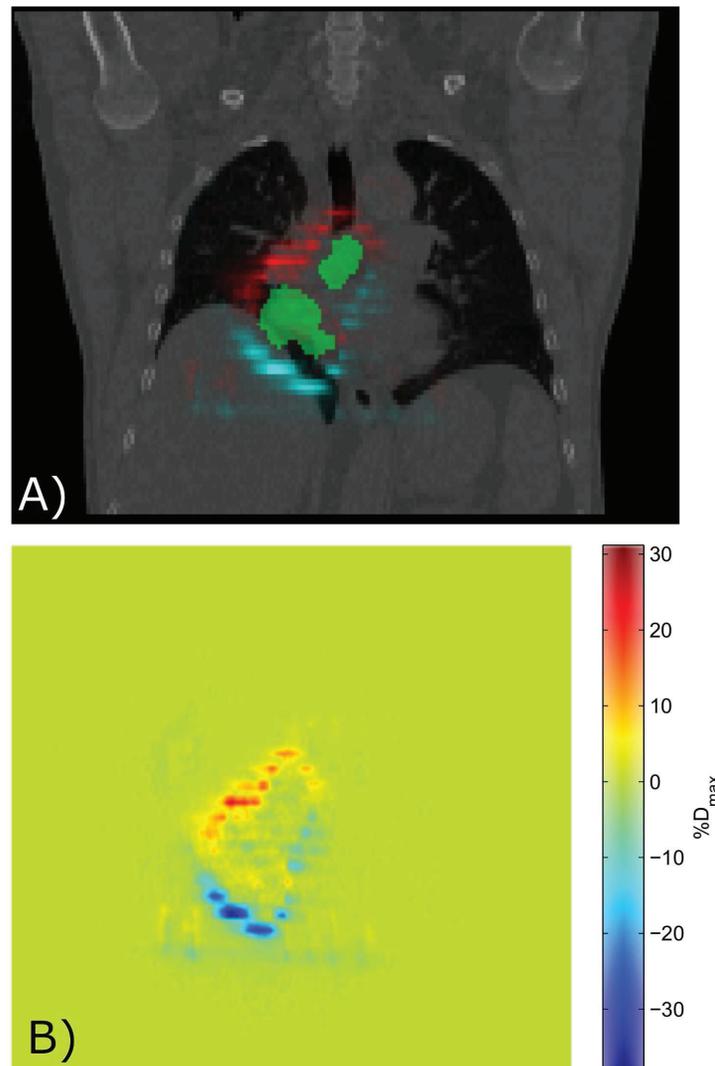


FIGURE 8.21 – Différences entre la dose planifiée et l'analyse 4D en IMRT pour le patient no. 3. On observe en A) ces différences superposées sur le volume du patient (différences positives en rouge et négatives en bleu). Le GTV+6 mm est représenté en vert. En B), ces différences sont quantifiées en terme de pourcentage de la dose maximale.

Une explication visuelle du décalage de la dose est représentée à la figure 8.22. On observe en A la dose déformée par un champ de déformation, en B la dose dans une géométrie statique et en C la différence entre ces deux distributions de dose. Dans notre cas, on retrouve habituellement un décalage de la dose dans la direction supérieure dû au choix de la phase de référence (se référer à la figure 7.1 au besoin). La phase 50% est la fin-expiration, où les structures du poumon sont généralement à leur point le plus haut. En effectuant la différence entre cette dose déformée et une dose statique, on observe un surplus de dose dans la direction supérieure et un manque de dose dans la direction inférieure. Cet effet est observable à la figure 8.21. Le choix de la phase de référence affecte donc les différences observées. L'amplitude et la direction du mouvement des structures internes sont aussi des facteurs importants ; la déformation n'est pas uniquement dans la direction cranio-caudale.

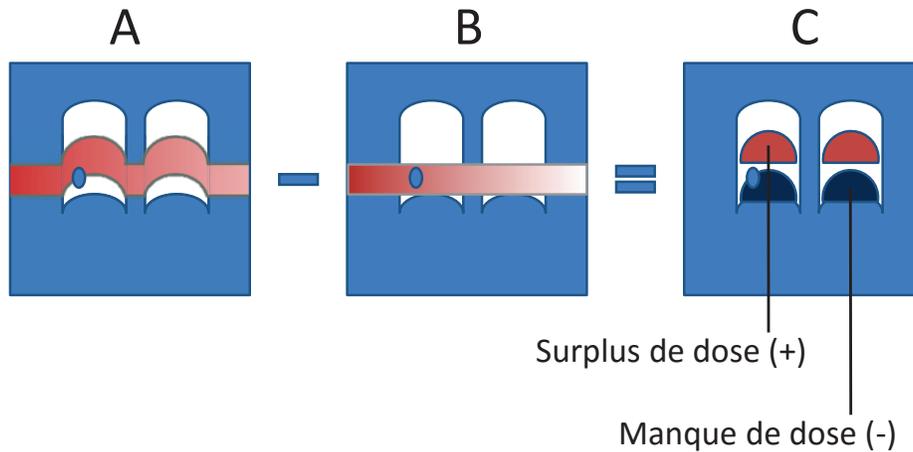


FIGURE 8.22 – Représentation du décalage de dose dû au mouvement interne. On retrouve en A la dose déformée, en B la dose dans une géométrie statique et en C la différence entre ces deux doses.

## 8.5 Comparaison des doses au CyberKnife

Cette section présente les résultats obtenus pour le calcul de dose Monte Carlo au CyberKnife. La figure 8.23 est le DVH pour le patient no. 1 et les tables 8.6, 8.7 et 8.8 sont les principales différences dosimétriques (en Gy et en %) sur la tumeur, l'organe traité et les organes à risque, respectivement. Pour le patient no. 1, on constate une

différence de  $-1,25$  Gy ( $-2,7\%$ ) au  $D_{99\%}$  pour le GTV+6 mm. Les autres différences de dose sont plutôt minimales. Les courbes du DVH pour la planification standard et l'analyse 4D sont très similaires. Pour ces résultats, la précision Monte Carlo est de moins de  $1\%$  aux environs de la tumeur. Cette incertitude augmente rapidement au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la tumeur. La précision pour les organes à risque est donc assez faible, ce qui est un problème inhérent au calcul de dose au CyberKnife. Le filtre de Savitzky-Golay a été utilisé pour filtrer ces distributions de doses.

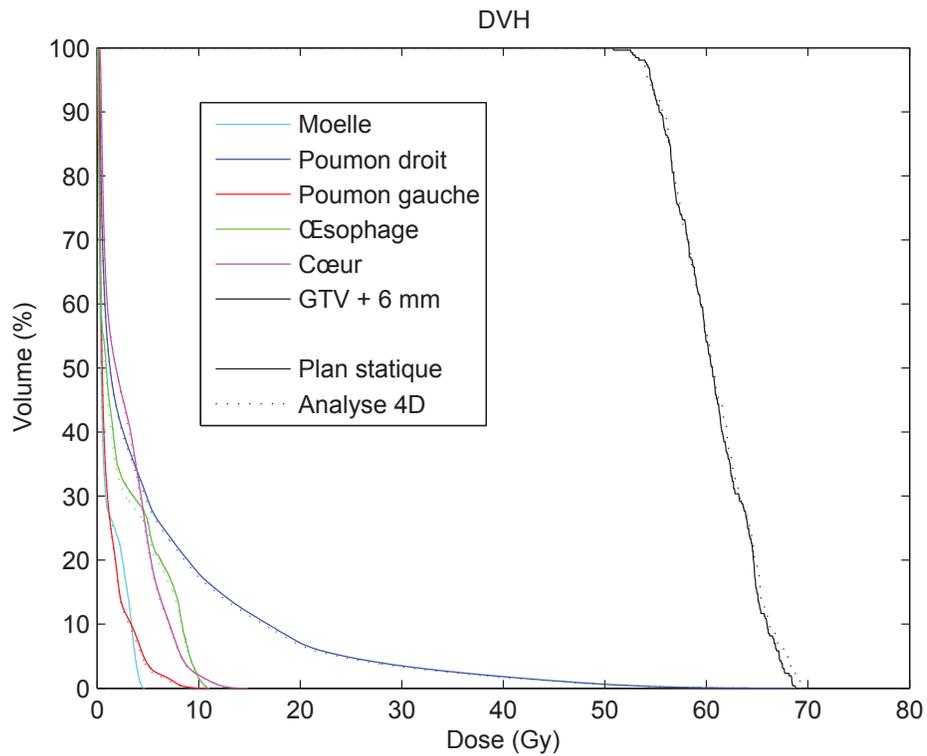


FIGURE 8.23 – Histogramme dose-volume du patient no. 1 traité au CyberKnife

TABLE 8.6 – Différences dosimétriques au GTV+6 mm au CyberKnife

Patient	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta D_{\text{min}}$	$\Delta D_{99\%}$	$\Delta D_{1\%}$
	Gy (%)	Gy (%)	Gy (%)	Gy (%)	Gy (%)
1	-0,11 (-0,2)	0,86 (1,3)	-0,09(-0,2)	-1,25 (-2,7)	-0,14 (-0,2)
2	0,05 (0,1)	0,96 (1,2)	-0,07 (-0,1)	-0,36 (-0,7)	-0,72 (-0,9)

TABLE 8.7 – Différences dosimétriques à l'organe traité au CyberKnife

Patient	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta V_{20}$	$\Delta V_5$
	Gy (%)	Gy (%)	%	%
1	-0,14 (-2,6)	0,86 (1,3)	-0,37	-0,70
2	-0,04 (-1,1)	-0,89 (-1,2)	-0,02	-0,32

TABLE 8.8 – Différences dosimétriques pour certains organes à risque au CyberKnife

Patient	Cœur		Œsophage		Moelle	
	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$	$\Delta D_{\text{moy}}$	$\Delta D_{\text{max}}$
	Gy (%)					
1	-0,05 (-1,6)	-0,65 (-4,4)	-0,13 (-5,0)	0,46 (4,2)	0,00 (0,0)	0,09 (2,0)
2	0,00 (0,0)	-0,19 (-3,0)	-0,01 (-1,4)	-0,14 (-1,4)	0,00 (0,0)	0,27 (-5,8)

La figure 8.24 présente les différences entre la dose planifiée et l'analyse 4D pour le patient no. 1 traité au CyberKnife. On observe en A) cette différence superposée à l'anatomie du patient, où le GTV+6 mm est contouré en vert. En B), ces variations sont exprimées en terme de pourcentage de la dose maximale. On constate que les différences de dose sont moins importantes qu'en IMRT. Les plus grandes variations ( $\pm 10\%$  de la dose maximale) sont situées principalement en superficie du patient. Sur la tranche présentée à la figure 8.24, les différences observées sont plutôt de l'ordre de  $\sim -6\%$  à  $3\%$ .

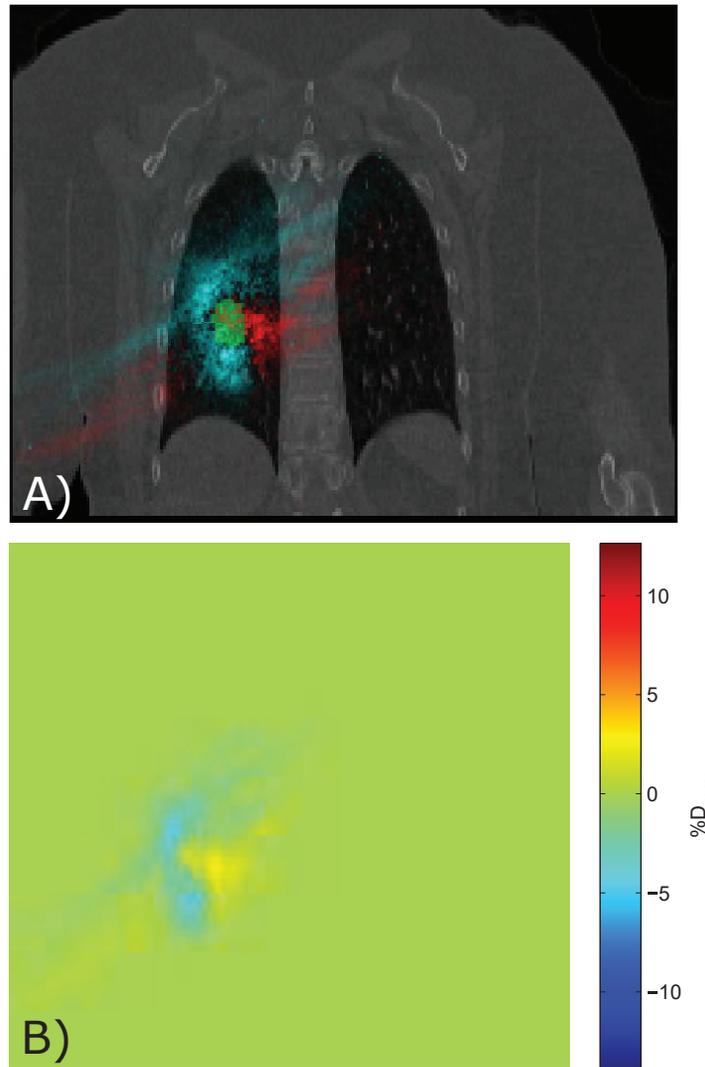


FIGURE 8.24 – Différences entre la dose planifiée et l'analyse 4D au CyberKnife pour le patient no. 1. On observe en A) ces différences superposées sur le volume du patient (différences positives en rouge et négatives en bleu). Le GTV+6 mm est représenté en vert. En B), ces différences sont quantifiées en terme de pourcentage de la dose maximale.

# Chapitre 9

## Discussion

La première partie des résultats portant sur la validation des algorithmes de recalage déformable et d'accumulation de dose en Monte Carlo a permis de démontrer que les outils utilisés apportent une erreur systématique minimale sur les données. Très peu de différences sont observables entre `defDOSXYZnrc` et `DOSXYZnrc`, ce qui a été confirmé par l'analyse gamma et le test de Kawrakow-Fippel. `DOSXYZnrc` a d'ailleurs été largement validé auparavant [38] et, comme mentionné au chapitre 5, est fréquemment utilisé comme référence pour le calcul de dose en Monte Carlo. L'algorithme de recalage déformable d'image provenant de la suite ANTs apporte quant à lui une erreur de positionnement de l'ordre de 1,3 mm, ce qui est moins élevé que la résolution utilisée ( $\sim 2$  mm). On fait l'hypothèse que l'effet de cette incertitude sur la dosimétrie est assez faible considérant que des marges d'incertitudes (sur le positionnement, par exemple) sont utilisées en clinique et que l'erreur de positionnement est de moins de un voxel.

Suite aux résultats présentés au chapitre précédent, on constate qu'il y a généralement peu de différences entre la planification standard et l'accumulation de dose en 4D au niveau de la couverture dosimétrique du traitement. On peut visualiser ceci en observant les DVHs où les courbes des deux méthodes sont pratiquement superposées. Pour les cas en IMRT, le GTV+6 mm et les organes à risque n'ont subi que très peu de variations de dose. On retrouve une légère augmentation de 1,44 Gy à la dose maximale au GTV+6 mm pour le patient no. 3 et de 1,69 Gy au patient no. 5. Pour ce dernier patient, on observe une différence de -1,27 Gy et -1,67 Gy au  $D_{99\%}$  et  $D_{1\%}$ , respectivement.

Autrement, aucun changement important n'a été détecté. Cela signifie que les marges ajoutées lors de la planification des traitements sont adéquates. Toutefois, on estime qu'une diminution de la taille de ces marges engendrerait des différences dosimétriques plus importantes. Par ailleurs, une planification en 4D pourrait permettre de diminuer ou ajuster ces marges. On obtient sensiblement les mêmes résultats au CyberKnife. On retrouve une différence de dose de -1,25 Gy au niveau du  $D_{99\%}$  pour le patient no. 1. Les organes à risque n'ont pas subi de variations dosimétriques importantes pouvant entraîner un effet négatif. Il est difficile d'évaluer l'impact clinique de ces différences considérant leur faible amplitude (moins de 2%). En pratique, la précision des traitements en radio-oncologie est influencée par de multiples facteurs : différences dans les techniques de contourage entre les médecins, variations du faisceau à la sortie du linac, erreurs sur le positionnement du patient, etc. Il y a donc une incertitude inhérente à la radiothérapie qui est supérieure à celle observée ici. Pour cette raison, on considère que les différences observées entre l'accumulation de dose en 4D et les plans statiques sont cliniquement sans conséquences. Néanmoins, on doit considérer que les limites de dose aux tissus sains du poumon sont relativement faibles selon QUANTEC [4] ( $\leq 20-23$  Gy pour la dose moyenne aux poumons par exemple) et varient selon la modalité du traitement ainsi que selon l'historique du patient. Il a été démontré que les complications résultantes de l'irradiation du poumon sont corrélées avec la dose moyenne reçue par le poumon [3]. Une meilleure connaissance du mouvement des structures internes permettraient d'ajuster les marges du traitement et de mieux évaluer la dose réelle reçue par le patient. Il serait donc possible de mieux optimiser les traitements pour diminuer la dose aux tissus sains et augmenter celle à la tumeur.

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres chercheurs tels que présentés à la section 6.5. Par exemple, Admiraal *et al.* [56] ont observé peu de différences entre la planification 4D et statique. Les doses prescrites ont été respectées sans compromettre les limites établies pour les organes à risques. Ehler *et al.* [57] ont quant à eux évalué des différences généralement inférieures à 1 Gy dans la dose équivalente uniforme au GTV. Dans un seul cas, la différence était d'environ 5 Gy. Flampouri *et al.* [60] ont quant à eux mesuré des différences de moins de 2%, sauf pour un patient ayant une grande amplitude de mouvement et plusieurs artéfacts de

mouvement dans le scan de planification. Des différences d'amplitude similaire sont rapportées par Glide-Hurst *et al.* [58], Huang *et al.* [64] et Mexner *et al.* [59]. Les prochains paragraphes discutent des sources d'erreurs potentielles aux résultats présentés dans ce travail.

Le plan initial sur un scan en respiration retenue a été rapporté sur la phase 50% pour simplifier la comparaison des doses. Les contours et le point focal des faisceaux ont été déplacés selon le décalage spatial entre les deux scans. Malgré que l'anatomie soit légèrement différente entre ces deux volumes, les contours concordent bien suite à la translation. On devrait toutefois les retracer sur la phase 50%, ce qui demande l'aide d'un expert. L'impact dosimétrique de cette approximation a été jugé faible considérant que les deux scans sont en fin-expiration et qu'une vérification visuelle a été effectuée.

Il est aussi possible que l'algorithme de suivi en temps réel utilisé ne soit pas parfait et apporte un décalage additionnel sur la distribution de dose. En effet, cette approche a été utilisée puisqu'elle permettait d'automatiser en partie la préparation des fichiers nécessaires à l'accumulation de dose. De plus, elle a l'avantage de suivre théoriquement la tumeur puisque cette dernière ainsi que les faisceaux sont tous les deux déplacés suivant le champ de déformation produit par la DIR. Elle diffère toutefois des approches conventionnelles basées sur les centres de masse et sur l'identification de marqueurs fiduciaux. On retrouve des écarts importants entre ces trois méthodes et une étude plus approfondie serait pertinente pour mieux évaluer ces différences et leurs impacts sur la dose.

Ce travail fait l'approximation que la respiration du patient est identique entre le moment de la planification et lors du traitement. Toutefois, ce n'est pas le cas en réalité et on peut observer de grande variations dans la façon de respirer en l'espace de quelque temps pour un même patient [3]. L'amplitude, la direction du mouvement de la tumeur et la vitesse de respiration peut différer d'une séance à l'autre. Il est toutefois difficile d'évaluer l'impact de ce phénomène puisqu'habituellement, un seul scan CT 4D est effectué représentant le cycle respiratoire sur un court intervalle de temps.

Un autre effet complexe n'ayant pas été abordé est l'effet d'*interplay* («interplay effect»). Cet effet est spécifique à l'IMRT qui utilise les MLCs comme «fenêtre» pour traiter la tumeur sur plusieurs positions. Or, il est possible que la tumeur sorte de cette fenêtre pendant un instant lors du traitement. Elle reçoit donc une dose qui est moindre que celle planifiée. L'effet d'interplay est intra-fractionnel (se produit pendant une séance de traitement) et diminue avec le nombre de champs utilisés et le nombre de fractions. Jiang *et al.* [72] ont évalué que l'effet d'interplay pouvait apporter une différence de dose de 1% à 2% sur 30 fractions. C'est donc une incertitude additionnelle sur la dose planifiée.

En plus des autres considérations mentionnées, il serait préférable d'analyser davantage de patients afin d'augmenter la statistique. Comme il a été mentionné précédemment, les patients traités au CyberKnife ayant un scan CT 4D complet sont plutôt rares. Par contre, il en existe une importante quantité qui ont reçu des scans CT 4D restreints, où seule une petite partie du thorax est visible. Présentement, il n'est toutefois par clair si l'utilisation de scans CT 4D restreints pour calculer le champ de déformation (et supposer que les parties non-visibles ne sont pas déformées) affecterait la dosimétrie. Une étude à ce sujet serait pertinente.

De plus, il est possible que des cas plus marginaux provoquent des changements dosimétriques plus importants. Ceci pourrait être le cas pour des tumeurs situées à proximité d'un ou plusieurs organes à risque. L'effet pourrait être d'autant plus marqué si la tumeur se situait juste au-dessus ou juste en dessous d'un organe, car c'est dans cette direction que le mouvement est le plus important. Il est aussi possible qu'une tumeur soit située au-dessus du diaphragme, ce qui est une situation extrême qui pourrait s'avérer problématique. En effet, en imageant un patient avec un CT moyen comme on le fait habituellement en clinique, on pourrait retrouver un flou de mouvement important dans cette région et la tumeur apparaîtrait «entrer» et «sortir» du diaphragme. Cet artéfact du CT moyen ajoute faussement des nombres HU qui ont le potentiel d'altérer le calcul de dose. Il serait donc intéressant d'évaluer l'impact dosimétrique d'un tel phénomène sur une tumeur se situant à proximité du diaphragme.

Un autre aspect à considérer est la résolution utilisée lors des calculs Monte Carlo. Celle-ci a été volontairement réduite d'un facteur 2 dans la direction  $x$  et  $y$  en IMRT et dans la direction  $x$ ,  $y$  et  $z$  au CyberKnife afin de réduire le temps de calcul et d'éviter des problèmes de mémoire vive. Des tests ont été effectués avec la résolution originale, ce qui a toutefois mené à des erreurs de mémoire et des temps de calcul prohibitifs. Les algorithmes de recalage déformable et d'accumulation de dose en Monte Carlo utilisés sont très demandants d'un point de vue computationnel. Une meilleure résolution permettrait d'obtenir un recalage et un calcul de dose plus précis. D'autres simplifications ou de meilleures ressources informatiques seraient nécessaires pour effectuer de tels calculs. Le recalage déformable prend environ 1 heure par phase en IMRT et 2 heures au CyberKnife. Le calcul de dose prend quant à lui environ 45 minutes par phase en IMRT (8 processeurs par faisceau, donc 6 heures sur un seul processeur) et 60 minutes par phase au CyberKnife (4 processeurs par faisceau). Au total, en incluant le recalage déformable, le calcul de dose Monte Carlo en 3D et en 4D, un patient traité en IMRT prend environ 20 heures de calcul alors qu'il en prend 36 heures pour un patient au CyberKnife (en excluant la préparation des fichiers et l'analyse des résultats).

Enfin, plusieurs autres facteurs peuvent affecter la dose calculée en 4D. En effet, on peut prévoir que le recalage déformable d'image affecte directement le calcul de dose en 4D. Un mauvais recalage pourrait déplacer faussement certaines structures et changer la dosimétrie. Les paramètres du recalage ont été les mêmes pour tous les patients, alors qu'ils devraient plutôt être évalués au cas par cas. La présence d'artéfacts est aussi une considération importante pour le recalage déformable d'image et le calcul de dose. Ils peuvent possiblement produire des erreurs plus importantes que le mouvement de la tumeur [60]. Pour cette étude, les scans choisis en étaient pratiquement exempts et donc leur effet est jugé négligeable. Certains algorithmes utilisent un modèle de la respiration pour diminuer ou retirer ces artéfacts dans les scans CT 4D [73]. Ce type d'approche pourrait être utilisé pour effectuer de l'accumulation de dose sur un plus grand bassin de patients.

Somme toute, tout porte à croire que les plans de traitement actuels sont correctement adaptés pour traiter une tumeur en mouvement puisque les différences dosimé-

triques entre la dose planifiée et l'analyse 4D sont minimales. Toutefois l'accumulation de dose en 4D pourrait être employée pour ajuster les marges du traitement. En connaissant avec une plus grande certitude la dose réelle reçue pendant le traitement, on pourrait réduire ces marges. Cela permettrait d'augmenter la dose à la tumeur sans surdoser les tissus sains et ainsi espérer obtenir un meilleur contrôle local des tissus tumoraux. Le temps de calcul pour la méthode utilisée est toutefois prohibitif et il serait difficile de l'utiliser quotidiennement. À cet effet, plusieurs approches simplifiées [61] [58] permettent d'estimer la dose réelle reçue considérant une anatomie en mouvement. Celles-ci sont plus rapides et offrent des résultats similaires à une accumulation de dose complète. Elles pourraient donc être implantées plus facilement en clinique.

# Chapitre 10

## Conclusion

Ce projet a mené au développement d'outils servant à l'accumulation de dose dans un cadre de radiothérapie du cancer pulmonaire. Ceux-ci peuvent alors servir aux physiciens médicaux afin d'évaluer la distribution de dose réelle reçue par le patient considérant une respiration libre. L'ajout de l'information temporelle dans le calcul de dose provient principalement du CT 4D qui permet d'observer l'évolution de l'anatomie du patient à travers son cycle respiratoire. Un tel scan produit dix volumes représentant chacun une phase respiratoire distincte. Ces volumes sont ensuite utilisés par ANTs, une suite d'algorithmes de recalage déformable d'image, pour estimer les champs de déformation permettant de transformer une phase respiratoire de référence vers toutes les autres phases. Ceci permet de déformer la géométrie du patient tout en conservant une correspondance de voxel à voxel. Les champs de vecteurs produits sont ensuite utilisés par `defDOSXYZnrc`, l'algorithme Monte Carlo de transport de radiation, afin de calculer la dose dans une géométrie déformée. En sommant la dose dans chacune des configurations (pour chaque phase), on effectue de l'accumulation de dose. On peut alors comparer cette dose avec celle qui était prévue et utilisée en clinique. Les objectifs initiaux établis au chapitre 1 ont donc été atteints.

L'algorithme de recalage déformable a été validé en évaluant la différence d'intensité entre l'image cible et l'image recalée, en calculant le déterminant du jacobien des champs de vecteurs et en mesurant la correspondance entre des points anatomiques identifiés sur l'ensemble des phases respiratoires. Il en est ressorti que les champs de

déformation ne produisent pas de repliement dans la grille de voxels et que l'erreur moyenne sur les points anatomiques sont de l'ordre de 1,3 mm, ce qui est en dessous de la résolution utilisée. Une inspection visuelle du recalage n'a pas révélé d'anomalie importante. De même, l'algorithme Monte Carlo de transport de radiation a aussi été validé par une inspection visuelle des distributions de dose, par l'analyse gamma et par la méthode de Kawrakow-Fippel. Aucune erreur systématique n'est apportée par l'utilisation de defDOSXYZnrc par rapport à DOSXYZnrc. Les distributions de dose résultantes de l'accumulation de dose à partir de champs de déformation 4D ont ensuite été comparées à celles initialement prévues par la planification standard. La plus importante variation détectée en IMRT est une augmentation de 1,69 Gy à la dose maximale de la tumeur, ce qui est thérapeutiquement sans conséquences. De même, on retrouve au CyberKnife une faible différence de -1,25 Gy au  $D_{99\%}$ . Certains aspects de la modélisation du CyberKnife doivent toutefois être validés avant de tirer des conclusions supplémentaires. Malgré tout, on en conclut que la méthode utilisée actuellement en clinique est une bonne approximation de la dose réellement reçue considérant une anatomie en mouvement. On pourrait éventuellement utiliser l'accumulation de dose en 4D pour diminuer ou réajuster la taille des marges lors de la planification afin d'optimiser davantage les traitements.

Plusieurs avenues de recherche ont été discutées au chapitre 9. Il serait pertinent d'analyser des cas marginaux (comme une tumeur située à proximité d'un organe à risque, par exemple) afin de valider les conclusions de ce travail. De même, plusieurs aspects de la modélisation du traitement au CyberKnife pourraient être améliorés ou repensés, comme l'algorithme de suivi en temps réel utilisé. Celui-ci devrait être comparé plus rigoureusement aux approches standards qui visent à déplacer manuellement les faisceaux en fonction de la position d'un ou plusieurs marqueurs fiduciaux implantés dans le patient ou en utilisant le centre de masse de la tumeur. De plus, l'utilisation de scans CT 4D «restreints» pourrait être envisagée si leur impact sur l'accumulation de dose est jugée négligeable en comparaison avec les scans CT 4D complets. Enfin, la planification 4D des traitements en radiothérapie semble de plus en plus possible. Le principal élément limitant est la difficulté à livrer le traitement en 4D en utilisant des technologies plus conventionnelles et moins onéreuses, comme l'IMRT, au

lieu d'autres appareils hautement spécialisés et peu accessibles, comme le CyberKnife. Plusieurs groupes se penchent actuellement sur le sujet du suivi en temps réel en IMRT [74] [75] [76] et une utilisation clinique de cette technologie est à prévoir dans un futur rapproché, ce qui pourrait mener à des développements prometteurs en physique médicale. Dans cette optique, le développement d'une planification 4D serait bénéfique pour l'optimisation des traitements en radio-oncologie.

# Bibliographie

- [1] Société canadienne du Cancer. Cancer du Poumon. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/statistics/?region=on>, 2015.
- [2] M. K. Martel, R. K. Ten Haken, M. B. Hazuka, M. L. Kessler, M. Strawderman, *et al.* Estimation of Tumor Control Probability Model Parameters from 3-D Dose Distributions of Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Lung Cancer Journal*, **24** (1), p. 31–37, 1999.
- [3] AAPM. The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology - Report of AAPM Task Group 76. Technical Report 91, 2006.
- [4] S. M. Bentzen, L. S. Constine, J. O. Deasy, A. Eisbruch, A. Jackson, *et al.* Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) : an Introduction to the Scientific Issues. *International Journal of Radiation Oncology*, **76** (3), p. 3–9, 2010.
- [5] H. E. Johns et J. R. Cunningham. *The Physics of Radiology*. 1983.
- [6] E. B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students*. 2005.
- [7] F. M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy - Third Edition*. 2003.
- [8] E. B. Podgorsak. *Radiation Physics for Medical Physicists*. 2006.
- [9] J. L. Prince et J. M. Links. *Medical Imaging Signals and Systems*. 2006.
- [10] U. Schneider, E. Pedroni, et A. Lomax. The Calibration of CT Hounsfield Units for Radiotherapy Treatment Planning. *Physics in Medicine and Biology*, **111** (41), p. 111–124, 1996.
- [11] B. Walters, I. Kawrakow, et D. W. O. Rogers. DOSXYZnrc Users Manual. Technical report, 2013.

- [12] Accuray. CyberKnife. <http://www.cyberknife.com/>, 2015.
- [13] K. K. Brock. *Image Processing in Radiation Therapy*. CRC Press, 2013.
- [14] P. J. Keall. 4-Dimensional Computed Tomography Imaging and Treatment Planning. *Seminars in Radiation Oncology*, **14** (1), p. 81–90, January 2004.
- [15] Y. Seppenwoolde, H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, J. V. Lebesque, et K. Miyasaka. Precise and Real-Time Measurement of 3D Tumor Motion in Lung Due to Breathing and Heartbeat, Measured During Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*, **53** (4), p. 822–834, 2002.
- [16] E. Rietzel, T. Pan, et G. T. Y. Chen. Four-Dimensional Computed Tomography : Image Formation and Clinical Protocol. *Medical Physics*, **32**, p. 874–889, 2005.
- [17] ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Report 62. Technical report, 1999.
- [18] A. F. Abdelnour, S. A. Nehmeh, T. Pan, J. L. Humm, P. Vernon, *et al.* Phase and Amplitude Binning for 4D-CT Imaging. *Physics in Medicine and Biology*, **52** (12), p. 3515–3529, 2007.
- [19] P. Hubbard, J. Callahan, J. Cramb, R. Budd, et T. Kron. Audit of Radiation Dose Delivered in Time-Resolved Four-Dimensional Computed Tomography in a Radiotherapy Department. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, **59** (3), p. 346–352, 2015.
- [20] M. Rosu et G. D. Hugo. Advances in 4D Radiation Therapy for Managing Respiration : Part II – 4D Treatment Planning. *Medical Physics*, **22** (804), p. 272–280, 2012.
- [21] T. Yamamoto, U. Langner, B. W. Loo Jr., J. Shen, et P. J. Keall. Retrospective Analysis of Artifacts in Four-Dimensional CT Images of 50 Abdominal and Thoracic Radiotherapy Patients. **72** (4), p. 1250–1258, 2009.
- [22] A. Sotiras, C. Davatzikos, et N. Paragios. Deformable Medical Image Registration : A Survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **32** (7), p. 1153–1190, 2013.
- [23] G. Song, N. Tustison, B. B. Avants, et J. C. Gee. Lung CT Image Registration Using Diffeomorphic Transformation Models. *EMPIRE10*, p. 23–32, 2010.

- [24] D. L. G. Hill, P. G. Batchelor, M. Holden, et D. J. Hawkes. Medical Image Registration. *Physics in Medicine and Biology*, **46**, p. 1–45, 2001.
- [25] J. Le Moigne, N. S. Netanyahu, et R. D. Eastman. *Image Registration for Remote Sensing*. Cambridge University Press, 2011.
- [26] M. H. Davis, A. Khotanzad, D. P. Flamig, et S. E. Harms. Elastic Body Splines : A Physics Based Approach to Coordinate Transformation in Medical Image Matching. *Eight IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*, p. 81–88, 1995.
- [27] D. Rueckert, L. I. Sonoda, C. Hayes, D. L. G. Hill, M. O. Leach, et D. J. Hawkes. Nonrigid Registration Using Free-Form Deformations : Application to Breast MR Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **18** (8), p. 712–721, 1999.
- [28] J.-P. Thirion. Image Matching as a Diffusion Process : an Analogy with Maxwell’s Demons. *Medical Image Analysis*, **2** (3), p. 243–260, 1998.
- [29] X. Gu, H. Pan, Y. Liang, R. Castillo, D. Yang, *et al.* Implementation and Evaluation of Various Demons Deformable Image Registration Algorithms on a GPU. *Physics in Medicine and Biology*, **55** (1), p. 207–219, January 2010.
- [30] M. F. Beg, M. I. Miller, A. Trouvé, et L. Younes. Computing Large Deformation Metric Mappings via Geodesic Flows of Diffeomorphisms. *International Journal of Computer Vision*, **61** (2), p. 139–157, 2005.
- [31] J. Ashburner. A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm. *NeuroImage*, **38** (1), p. 95–113, October 2007.
- [32] V. R. S. Mani et S. Arivazhagan. Survey of Medical Image Registration. *Journal of Biomedical Engineering and Technology*, **1** (2), p. 8–25, 2013.
- [33] T. Vercauteren, X. Pennec, A. Perchant, et N. Ayache. Diffeomorphic Demons : Efficient Non-Parametric Image Registration. *NeuroImage*, **45** (1), p. 61–72, 2009.
- [34] B. B. Avants, N. Tustison, et G. Song. Advanced Normalization Tools (ANTS). *Insight Journal*, p. 1–35, 2014.
- [35] K. Murphy, B. van Ginneken, J. M. Reinhardt, S. Kabus, K. Ding, *et al.* Evaluation of Registration Methods on Thoracic CT : The EMPIRE10 Challenge. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **30** (11), p. 1901–1920, 2011.

- [36] E. Heath et J. Seuntjens. A Direct Voxel Tracking Method for Four-Dimensional Monte Carlo Dose Calculations in Deforming Anatomy. *Medical Physics*, (33), p. 434–445, 2006.
- [37] B. B. Avants, C. L. Epstein, M. Grossman, et J. C. Gee. Symmetric Diffeomorphic Image Registration with Cross-Correlation : Evaluating Automated Labeling of Elderly and Neurodegenerative Brain. *Medical Image Analysis*, **12** (1), p. 26–41, 2008.
- [38] N. Reynaert, S. van der Marck, D. Schaart, W. van der Zee, M. Tomsej, *et al.* Monte Carlo Treatment Planning. Technical Report Report 16 of the Netherlands Commission on Radiation Dosimetry, 2006.
- [39] X-5 Monte Carlo Team. MCNP – A General N-Particle Transport Code, Version 5. Technical report, 2003.
- [40] Geant4 Collaboration. Geant4 User’s Guide for Application Developers. Technical report, 2014.
- [41] F. Salvat. PENELOPE-2014 : A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. Technical report, 2015.
- [42] J. Sempau, S. J. Wilderman, et A. F. Bielajew. DPM, a Fast, Accurate Monte Carlo Code Optimized for Photon and Electron Radiotherapy Treatment Planning Dose Calculations. *Physics in Medicine and Biology*, **45** (8), p. 2263–2291, 2000.
- [43] H. Neuenschwander et E. J. Born. A Macro Monte Carlo Method for Electron Beam Dose Calculations. *Physics in Medicine and Biology*, **37**, p. 107–125, 1992.
- [44] I. Kawrakow, M. Fippel, et K. Friedrich. 3D Electron Dose Calculations Using a Voxel Based Monte Carlo Algorithm (VMC). *Medical Physics*, **23**, p. 445–457, 1996.
- [45] Y. Kamio. Développement d’un Nouveau Critère pour Déterminer les Limites d’Utilisation des Détecteurs en Dosimétrie Non Standard. *Mémoire*, p. 1–132, 2013.
- [46] K. Z. Boukhal. Implantation et Validation d’un Modèle Monte Carlo du Cyberknife dans un Outil de Calcul de Dose Clinique. *Mémoire*, p. 1–73, 2013.
- [47] I. Kawrakow. On the De-Noising of Monte Carlo Calculated Dose Distributions. *Physics in Medicine and Biology*, **47**, p. 3087–3103, 2002.

- [48] J. Seco et F. Verhaegen. *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy*. CRC Press, 2013.
- [49] B. Schaly, J. A. Kempe, G. S. Bauman, J. J. Battista, et J. van Dyk. Tracking the Dose Distribution in Radiation Therapy by Accounting for Variable Anatomy. *Physics in Medicine and Biology*, **49** (5), p. 791–805, 2004.
- [50] M. Rosu, I. J. Chetty, J. M. Balter, M. L. Kessler, D. L. McShan, et R. K. Ten Haken. Dose Reconstruction in Deforming Lung Anatomy : Dose Grid Size Effects and Clinical Implications. *Medical Physics*, **32** (8), p. 2487–2495, 2005.
- [51] J. V. Siebers et H. Zhong. An Energy Transfer Method for 4D Monte Carlo Dose Calculation. *Medical Physics*, **35** (9), p. 4096–4105, 2008.
- [52] H. Zhong et J. V. Siebers. Monte Carlo Dose Mapping on Deforming Anatomy. *Physics in Medicine and Biology*, **54** (19), p. 5815–5830, 2009.
- [53] E. Heath, F. Tessier, et I. Kawrakow. Investigation of Voxel Warping and Energy Mapping Approaches for Fast 4D Monte Carlo Dose Calculations in Deformed Geometries Using VMC++. *Physics in Medicine and Biology*, (56), p. 5187–5202, August 2011.
- [54] M. Guckenberger, J. Wilbert, T. Krieger, A. Richter, K. Baier, J. Meyer, et M. Flentje. Four-Dimensional Treatment Planning for Stereotactic Body Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*, **69** (1), p. 276–285, 2007.
- [55] K. Matsugi, M. Nakamura, Y. Miyabe, C. Yamauchi, Y. Matsuo, T. Mizowaki, et M. Hiraoka. Evaluation of 4D Dose to a Moving Target with Monte Carlo Dose Calculation in Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Radiological Physics and Technology*, **6**, p. 233–240, 2013.
- [56] 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**, p. 55–60, 2008.
- [57] E. D. Ehler et W. A. Tomé. Lung 4D-IMRT Treatment Planning : An Evaluation of Three Methods Applied to Four-Dimensional Data Sets. *Radiotherapy and Oncology*, **88**, p. 319–325, 2008.

- [58] C. K. Glide-hurst, G. D. Hugo, J. Liang, et D. Yan. A Simplified Method of Four-Dimensional Dose Accumulation Using the Mean Patient Density Representation. *Medical Physics*, **12**, p. 5269–5277, 2008.
- [59] V. Mexner, J. W. H. Wolthaus, M. van Herk, E. M. F. Damen, et J.-J. Sonke. Effects of Respiration-Induced Density Variations on Dose Distributions in Radiotherapy of Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*, **74** (4), p. 1266–1275, 2009.
- [60] S. Flampouri, S. B. Jiang, G. C. Sharp, J. Wolfgang, A. A. Patel, et N. C. Choi. Estimation of the Delivered Patient Dose in Lung IMRT Treatment Based on Deformable Registration of 4D-CT Data and Monte Carlo Simulations. *Physics in Medicine and Biology*, **51**, p. 2763–2779, 2006.
- [61] J. W. H. Wolthaus, C. Schneider, J.-J. Sonke, M. van Herk, J. S. A. Belderbos, et al. Mid-Ventilation CT Scan Construction from Four-Dimensional Respiration-Correlated CT Scans for Radiotherapy Planning of Lung Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology*, **65** (5), p. 1560–1571, 2006.
- [62] M. Rosu, J. M. Balter, I. J. Chetty, M. L. Kessler, D. L. McShan, P. Balter, et R. K. Ten Haken. How Extensive of a 4D Dataset is Needed to Estimate Cumulative Dose Distribution Plan Evaluation Metrics in Conformal Lung Therapy? *Medical Physics*, **34**, p. 233–245, 2007.
- [63] H. S. Li, H. Zhong, J. Kim, C. Glide-hurst, M. Gulam, T. S. Nurushev, et I. J. Chetty. Direct Dose Mapping Versus Energy/Mass Transfer Mapping for 4D Dose Accumulation : Fundamental Differences and Dosimetric Consequences. *Physics in Medicine and Biology*, (59), p. 173–188, 2014.
- [64] T.-C. Huang, J.-A. Liang, T. Dilling, T.-H. Wu, et G. Zhang. Four-Dimensional Dosimetry Validation and Study in Lung Radiotherapy Using Deformable Image Registration and Monte Carlo Techniques. *Radiation Oncology*, **5** (45), p. 1–7, 2010.
- [65] A. Klein, J. Andersson, B. A. Ardekani, J. Ashburner, B. Avants, et al. Evaluation of 14 Nonlinear Deformation Algorithms Applied to Human Brain MRI Registration. *NeuroImage*, **46** (3), p. 786–802, 2009.

- [66] A. Leow, S.-C. Huang, A. Geng, J. Becker, et S. Davis. Inverse Consistent Mapping in 3D Deformable Image Registration : Its Construction and Statistical Properties. *Information Processing in Medical Imaging*, p. 493–503, 2005.
- [67] J. Vandemeulebroucke, D. Sarrut, et P. Clarysse. The POPI-Model, a Point-Validated Pixel-Based Breathing Thorax Model. *Proceedings of the XVth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR)*, p. 1–8, 2007.
- [68] J. Gardner, J. V. Siebers, et I. Kawrakow. Dose Calculation Validation of VMC++ for Photon Beams. *Medical Physics*, **34** (5), p. 1809–1918, 2007.
- [69] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, et J. A. Purdy. A Technique for the Quantitative Evaluation of Dose Distributions. *Medical Physics*, **25** (5), p. 656–661, 1998.
- [70] I. Kawrakow et M. Fippel. Investigation of Variance Reduction Techniques for Monte Carlo Photon Dose Calculation Using XVMC. *Physics in Medicine and Biology*, **45**, p. 2163–2183, 2000.
- [71] D. Sarrut et L. Guigues. Region-Oriented CT Image Representation for Reducing Computing Time of Monte Carlo Simulations. *Medical Physics*, **35** (4), p. 1452–1463, 2008.
- [72] S. B. Jiang, C. Pope, K. M. Al Jarrah, J. H. Kung, T. Bortfeld, et G. T. Y. Chen. An Experimental Investigation on Intra-Fractional Organ Motion Effects in Lung IMRT Treatments. *Physics in Medicine and Biology*, **48**, p. 1773–1784, 2003.
- [73] A. Hertanto, Q. Zhang, Y. C. Hu, O. Dzyubak, A. Rimner, et G. S. Mageras. Reduction of Irregular Breathing Artifacts in Respiration-Correlated CT Images Using a Respiratory Motion Model. *Medical Physics*, **39** (6), p. 3070–3079, 2012.
- [74] Y. Suh, W. Murray, et P. J. Keall. IMRT Treatment Planning on 4D Geometries for the Era of Dynamic MLC Tracking. *Technology in Cancer Research and Treatment*, **13** (6), p. 505–515, 2014.
- [75] B. Guo, X. G. Xu, et C. Shi. Real Time 4D IMRT Treatment Planning Based on a Dynamic Virtual Patient Model : Proof of Concept. *Medical Physics*, **38**, p. 2639–2650, 2011.

- [76] M. Falk, P. M. af Rosenschöld, P. J. Keall, H. Cattell, B. C. Cho, *et al.* Real-time Dynamic MLC Tracking for Inversely Optimized Arc Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **94**, p. 218–223, 2010.