



**HAL**  
open science

# Détection et analyse du mouvement respiratoire à partir d'images fluoroscopiques en radiothérapie

Louise Grezes-Beset

## ► To cite this version:

Louise Grezes-Beset. Détection et analyse du mouvement respiratoire à partir d'images fluoroscopiques en radiothérapie. Autre. INSA de Lyon, 2011. Français. NNT: 2011ISAL0145. tel-00735816

**HAL Id: tel-00735816**

**<https://theses.hal.science/tel-00735816>**

Submitted on 26 Sep 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE**

pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN INFORMATIQUE

présentée et soutenue publiquement par

**Louise Grezes-Besset**

le 9 DÉCEMBRE 2011

**Détection et analyse du mouvement respiratoire  
à partir d'images fluoroscopiques en  
radiothérapie**

**COMPOSITION DU JURY**

Mme	Jocelyne Troccaz	Directeur de Recherche CNRS	Rapporteur
M.	Jean-Yves Boire	Professeur des Universités	Rapporteur
Mme	Catherine Mennessier	Enseignant Chercheur	Examinatrice
M.	Albert Lisbona	Physicien Médical	Examinateur
M.	Patrick Clarysse	Directeur de Recherche CNRS	Directeur de thèse
M.	David Sarrut	Chargé de Recherche CNRS	Co-Directeur de thèse
M.	Loïc Dibout	Ingénieur d'Application Elekta SAS	Invité



## Résumé

Le principe de la radiothérapie est de délivrer le maximum de dose de rayons X à la tumeur en épargnant au mieux les tissus sains environnants pour limiter les toxicités induites. Dans le cas du cancer du poumon, les mouvements respiratoires représentent une difficulté majeure dans le traitement car ils entraînent une incertitude balistique. Les risques potentiels sont un sous-dosage de la tumeur et un sur-dosage des tissus sains.

Imager la tumeur et les organes à risque juste avant la séance de radiothérapie permet d'améliorer la planification et la réalisation du traitement. Ainsi, l'imagerie tomodynamométrique (TDM) 4D fournit des informations de mouvement spécifique à chaque patient qui peuvent servir de base pour la construction de modèles de mouvement respiratoire préalable au traitement de la radiothérapie. Un tel modèle peut notamment servir à estimer l'amplitude et l'allure du mouvement tumoral afin d'optimiser la planification. La disponibilité dans les salles de traitement d'imageurs tomographiques embarqués sur les accélérateurs linéaires permet une estimation directe du mouvement et offre des informations plus précises. Un tel système d'imagerie est principalement utilisé pour ses capacités 3D lors d'une rotation de la tête de l'accélérateur mais permet également d'acquérir des images fluoroscopiques : un ensemble de projections radiographiques 2D acquises au cours du temps et sous le même angle de vue.

Notre approche s'intègre dans des systèmes de synchronisation de l'irradiation avec la respiration (ou *gating*). Actuellement, cette technique existe en utilisant pour signal de synchronisation soit un signal externe tel que le suivi des mouvements apparents du thorax, soit un signal interne issu du mouvement de marqueurs implantés autour de la tumeur suivi sur des séquences fluoroscopiques. A contrario, notre approche permet d'obtenir un signal de synchronisation obtenu à partir de données internes sans marqueurs implantés. Dans ce cadre, nous avons expérimenté, développé puis évalué différentes méthodes de détection du mouvement à partir de séquences fluoroscopiques. Trois problématiques se sont alors posées: comment extraire le mouvement respiratoire sur ce type de données? Comment varie spatialement ce type de signal? Enfin, comment estimer la position 3D de la tumeur à partir de telles informations?

A partir de séquences fluoroscopiques acquises sur des patients traités par radiothérapie et sur des données simulées, nous avons tenté de répondre à ces questions. Dans un premier temps, nous avons confronté 3 méthodes d'extraction automatique d'un signal respiratoire sur ce type de données internes, après les avoir évaluées individuellement. Ces méthodes sont basées respectivement sur la variation de l'intensité, l'extraction de la hauteur du diaphragme et le suivi de blocs autour d'un point d'intérêt. Les signaux respiratoires obtenus avec chacune de ces méthodes sont globalement en phase (décalage d'environ 20 ms pour 2 méthodes et 130 ms pour la 3ème) et corrélés en amplitude (en moyenne,  $r=0.92$ ) avec le signal de référence. A partir d'un algorithme de mise en correspondance de blocs, nous avons étudié l'homogénéité du mouvement apparent et déterminé, sans *a priori* géométrique, des régions où le mouvement est uniforme. Nous avons ensuite étudié la corrélation entre le signal interne extrait sur des séquences fluoroscopiques, et un signal extrait d'une vidéo-caméra synchronisée aux séquences fluoroscopiques, filmant une cible positionnée sur le thorax du patient, assimilable à un signal externe. Enfin, dans une dernière partie, nous proposons d'estimer le mouvement 3D de la tumeur à partir d'un modèle de mouvement *a priori* élaboré dans une étape de pré-traitement à l'aide d'images TDM 4D et du signal respiratoire acquis dans la salle de traitement.

L'intérêt de notre approche est qu'elle ne nécessite pas de marqueurs implantés ce qui la rend

---

moins invasive que de nombreuses autres techniques. D'autre part, nous proposons un suivi 2D donc potentiellement rapide, mais basé sur un modèle 3D sous-jacent permettant ainsi de retrouver le maximum d'information. Cliniquement, notre approche permettrait de réaliser une adaptation quotidienne aux mouvements inter-sessions.

Une des limites de notre approche est qu'elle nécessite une prise d'images ionisantes en continue, ajoutant ainsi de la dose au patient. Un système hybride basée sur la combinaison d'un signal interne et d'un signal externe permettrait de limiter la dose additionnelle. Des efforts supplémentaires sur la réduction du temps de calcul sont encore nécessaires pour espérer guider un traitement par une telle approche.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Contexte médical</b>	<b>17</b>
1.1	Le cancer du poumon . . . . .	18
1.1.1	Épidémiologie . . . . .	18
1.1.2	Histoire naturelle du cancer du poumon, origine et diagnostic . . . . .	18
1.1.3	Différents types de traitement du CBNPC . . . . .	20
1.2	La radiothérapie . . . . .	21
1.2.1	Historique . . . . .	21
1.2.2	Principe et étapes du traitement par radiothérapie . . . . .	23
1.2.3	La radiothérapie guidée par l'image . . . . .	24
1.3	La problématique du mouvement . . . . .	26
1.3.1	Définition des directions du mouvement . . . . .	27
1.3.2	Le poumon . . . . .	27
1.3.3	Le mécanisme de la respiration . . . . .	27
1.3.4	Les effets du mouvement respiratoire en radiothérapie . . . . .	28
1.4	Les techniques actuelles de prise en compte du mouvement respiratoire . . . . .	29
1.4.1	Une dosimétrie adaptée . . . . .	29
1.4.2	Les traitements en respiration contrôlée . . . . .	30
1.4.2.1	Blocage volontaire . . . . .	30
1.4.2.2	Blocage actif . . . . .	30
1.4.2.3	Le traitement synchronisé : <i>gating</i> . . . . .	31
1.4.3	Traitements en respiration libre . . . . .	32
1.4.3.1	Contentions . . . . .	32
1.4.3.2	Le système Cyberknife . . . . .	34
1.5	Conclusion . . . . .	35
<b>2</b>	<b>Contexte Scientifique</b>	<b>37</b>
2.1	Introduction . . . . .	38
2.2	État de l'art : Détection et prise en compte du mouvement respiratoire dans la salle de traitement . . . . .	40
2.2.1	Méthodes indirectes utilisant des mesures externes . . . . .	40
2.2.2	Méthodes directes et hybrides avec marqueurs implantés . . . . .	42
2.2.2.1	Méthodes directes . . . . .	42
2.2.2.2	Méthodes hybrides . . . . .	43
2.2.2.3	Discussion . . . . .	44
2.2.3	Méthodes directes et hybrides sans marqueur implanté . . . . .	44
2.2.3.1	Méthodes directes . . . . .	44
2.2.3.2	Méthodes hybrides . . . . .	46
2.3	Notre approche . . . . .	47
2.3.1	Objectif . . . . .	47
2.3.2	Les principales étapes de notre approche . . . . .	47
2.3.2.1	Un modèle de mouvement <i>a priori</i> . . . . .	48
2.3.2.2	Des informations disponibles en salle de traitement . . . . .	48

2.3.2.3	Estimation du mouvement de la tumeur . . . . .	49
2.3.3	Contenu du manuscrit . . . . .	51
<b>3</b>	<b>Données expérimentales et simulées</b>	<b>53</b>
3.1	Introduction . . . . .	54
3.2	Données réelles internes . . . . .	54
3.2.1	Séquences fluoroscopiques . . . . .	54
3.2.1.1	Définition . . . . .	54
3.2.1.2	Caractéristiques du tomographe utilisé . . . . .	55
3.2.1.3	Paramètres et protocole d'acquisition des séquences fluorosco- piques . . . . .	56
3.2.1.4	Dose d'une séquence fluoroscopique . . . . .	56
3.2.1.5	Utilisation dans le cadre de la thèse . . . . .	57
3.2.2	Images tomodensitométriques 4D : TDM 4D . . . . .	58
3.2.2.1	Principe . . . . .	58
3.2.2.2	Synchronisation respiratoire . . . . .	58
3.2.2.3	Avantages et limites de l'imagerie TDM 4D . . . . .	62
3.2.2.4	Caractéristiques du tomographe utilisé et protocole d'acquisition	62
3.2.2.5	Exploitation des images TDM4D dans le cadre de la thèse . . .	62
3.3	Données réelles externes . . . . .	64
3.3.1	Introduction . . . . .	64
3.3.2	Principe . . . . .	64
3.3.3	Synchronisation avec l'acquisition d'une séquence fluoroscopique . . . .	64
3.3.4	Intérêts et limites . . . . .	65
3.4	Proposition d'une méthode d'extraction de paramètres d'un signal respiratoire . .	66
3.4.1	Introduction . . . . .	66
3.4.2	Les méthodes d'analyses de signaux respiratoires . . . . .	66
3.4.3	Extraction des extrema d'un signal respiratoire . . . . .	66
3.4.4	Extraction de la phase d'un signal respiratoire . . . . .	67
3.4.5	Extraction de l'amplitude d'un signal respiratoire . . . . .	68
3.4.6	Limites . . . . .	71
3.5	Données de simulation . . . . .	71
3.5.1	Introduction . . . . .	71
3.5.2	Simulation de signaux respiratoires . . . . .	71
3.5.2.1	État de l'art . . . . .	71
3.5.2.2	Simulation de signaux réguliers et irréguliers . . . . .	73
3.5.3	Simulation de séquences fluoroscopiques réalistes . . . . .	73
3.5.3.1	Principe . . . . .	73
3.5.3.2	Modèle de mouvement . . . . .	73
3.5.3.3	Projection d'un volume 3D . . . . .	75
3.6	Conclusion . . . . .	77
<b>4</b>	<b>Méthodes d'extraction d'un signal respiratoire</b>	<b>79</b>
4.1	Introduction . . . . .	80
4.2	Extraction d'un signal interne sur une séquence fluoroscopique . . . . .	80
4.2.1	Données de validation . . . . .	80
4.2.2	Méthodologie d'évaluation . . . . .	81
4.2.3	Méthode basée sur la variation d'intensité . . . . .	83
4.2.3.1	Introduction . . . . .	83
4.2.3.2	Méthodologie . . . . .	83
4.2.3.3	Paramétrage : taille et position de la région d'intérêt . . . . .	84
4.2.3.4	Résultats et Analyse . . . . .	86

4.2.3.5	Conclusion . . . . .	88
4.2.4	Méthode basée sur le mouvement du diaphragme : 'Amsterdam Shroud' . . . . .	90
4.2.4.1	Introduction . . . . .	90
4.2.4.2	Méthodologie . . . . .	90
4.2.4.3	Résultats et Analyse . . . . .	92
4.2.4.4	Conclusion . . . . .	92
4.2.5	Méthode basée sur le suivi de structures dans la séquence . . . . .	94
4.2.5.1	Introduction . . . . .	94
4.2.5.2	Suivi de trajectoire . . . . .	94
4.2.5.3	Paramétrage . . . . .	95
4.2.5.4	Filtrage préalable . . . . .	96
4.2.5.5	Résultats . . . . .	97
4.2.5.6	Analyse . . . . .	97
4.2.5.7	Conclusion . . . . .	101
4.3	Extraction d'un signal externe sur le VRPM . . . . .	104
4.3.1	Méthodologie : algorithme de mise en correspondance de blocs . . . . .	104
4.3.2	Résultats . . . . .	105
4.3.3	Analyse et conclusion . . . . .	105
4.4	Conclusion . . . . .	107
<b>5</b>	<b>Analyse des signaux extraits et estimation du mouvement tumoral</b>	<b>109</b>
5.1	Introduction . . . . .	110
5.2	Analyse comparative des méthodes d'extraction d'un signal respiratoire sur des séquences fluoroscopiques . . . . .	110
5.2.1	Méthodologie . . . . .	110
5.2.2	Résultats . . . . .	111
5.2.2.1	Comparaison des signaux normalisés . . . . .	111
5.2.2.2	Comparaison des phases . . . . .	111
5.2.2.3	Comparaison des amplitudes . . . . .	111
5.2.3	Analyse . . . . .	113
5.2.4	Conclusion . . . . .	114
5.3	Classification du mouvement sur l'ensemble du poumon par la méthode k-means++	115
5.3.1	Introduction . . . . .	115
5.3.1.1	Principe du partitionnement de données . . . . .	115
5.3.1.2	Application aux trajectoires . . . . .	116
5.3.2	Méthodologie . . . . .	118
5.3.2.1	Segmentation manuelle du poumon . . . . .	118
5.3.2.2	Paramètres . . . . .	119
5.3.2.3	Méthode d'évaluation qualitative de la classification . . . . .	121
5.3.2.4	Méthode d'évaluation quantitative de la classification . . . . .	123
5.3.2.5	Résumé . . . . .	123
5.3.3	Résultats . . . . .	123
5.3.3.1	Résultats à l'issue du 1 <sup>er</sup> <i>Kmeans</i> . . . . .	123
5.3.3.2	Patient 1 . . . . .	125
5.3.3.3	Patient 2 . . . . .	128
5.3.3.4	Patient 3 . . . . .	131
5.3.4	Analyse et conclusion . . . . .	134
5.4	Analyse de la corrélation entre un signal externe et un signal interne . . . . .	135
5.4.1	Introduction . . . . .	135
5.4.2	Etude quantitative . . . . .	135
5.4.2.1	Méthodologie . . . . .	135
5.4.2.2	Résultats et analyse . . . . .	136



5.4.3	Cartographie de la corrélation . . . . .	138
5.4.3.1	Méthodologie . . . . .	138
5.4.3.2	Résultats et analyse . . . . .	138
5.4.4	Conclusion . . . . .	141
5.5	Proposition d'un modèle pour estimer le mouvement tridimensionnel de la tumeur	141
5.5.1	Introduction . . . . .	141
5.5.2	Méthodologie . . . . .	141
5.5.2.1	Description du modèle . . . . .	141
5.5.2.2	Données de simulation . . . . .	143
5.5.3	Résultats . . . . .	143
5.5.3.1	Expérimentation 1 . . . . .	143
5.5.3.2	Expérimentation 2 . . . . .	145
5.6	Conclusion . . . . .	146
<b>6</b>	<b>Conclusion et Perspectives</b>	<b>149</b>

## Table des figures

1.1	Estimation de l'incidence et de la mortalité des cancers les plus fréquents chez les hommes et chez les femmes (2008). Taux standardisé sur l'âge (mondial) par 100 000 . . . . .	19
1.2	Estimation de l'incidence du cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes en France. Taux standardisé sur l'âge (mondial) par 100 000 . . . . .	19
1.3	Les différentes chirurgies du poumon . . . . .	20
1.4	A gauche : Wihlhelm Conrad Roentgen (1845-1923). A droite : "Le traitement des cancers par rayons X " De Georges Chicotot, radiothérapeute et peintre (1868-1921)	21
1.5	Le chromoradiomètre, développé par le Docteur Léonard Bordier (Lyon, 1906). Dispositif basé sur la modification de couleur d'une solution chimique basique . . . . .	22
1.6	Les différentes étapes du pré-traitement par radiothérapie . . . . .	25
1.7	Collimateur multilames . . . . .	26
1.8	Schéma illustrant la double fonction de la source de faisceaux en tomothérapie: à la fois pour traiter, mais également pour permettre un repérage précis du patient . . . . .	26
1.9	Dénominations choisies pour la description du mouvement . . . . .	27
1.10	Représentation schématique de l'anatomie du thorax . . . . .	28
1.11	Mécanisme d'inspiration et d'expiration, extrait de [Shirato et al. 2004] . . . . .	28
1.12	Représentation schématique de différentes techniques de définition des marges de sécurité pour le traitement des tumeurs mobiles, extrait de [Wolthaus et al. 2008]. Parmi les volumes représentés, le GTV est en bleu, le CTV est en jaune, le PTV est en orange et l'ITV est en rouge . . . . .	30
1.13	A gauche : spiromètre et lunette nécessaires au blocage volontaire. A droite : le blocage respiratoire initié par le patient déclenche automatiquement l'irradiation (zone verte) . . . . .	31
1.14	A gauche : patient traité à l'aide de l'appareil ABC. A droite : blocage respiratoire activé dans la zone verte coïncidant avec le déclenchement de l'irradiation . . . . .	31
1.15	Deux modes d'obtention du signal de synchronisation, en utilisant l'interface du système RPM de la société Varian : a- basé de l'amplitude : le seuil est fixé en fonction de l'amplitude du signal, b- basé de la phase : le seuil est fixé en fonction des instants respiratoires. Figure extrait de [Jiang 2006]. . . . .	32
1.16	Les différents composants du système RPM : <i>en haut à gauche</i> : le boîtier radio-transparent équipé de 2 réflecteurs, <i>en haut à droite</i> : la caméra émettrice d'une lumière infrarouge et réceptrice du signal réfléchi par les réflecteurs, <i>en bas</i> : le logiciel asservissant l'acquisition d'images et l'accélérateur . . . . .	33
1.17	Cadre stéréotaxique avec plaque de compression abdominale ( <b>Stereotactic Body Frame</b> ) . . . . .	33
1.18	Les principaux éléments du système <i>Cyberknife</i> . A gauche : <i>A</i> : caméra de synchronisation, <i>B</i> : tubes à rayons X, <i>C</i> : accélérateur linéaire, <i>D</i> : détecteurs à rayons X pour l'imagerie. En haut à droite : veste munie de capteurs optiques nécessaires à la synchronisation respiratoire dans le cas de traitements de cancers pulmonaires. En bas à droite : illustration de la prise d'images radiographiques . . . . .	34

2.1	Évolution du nombre de références indexées dans Medline avec une recherche utilisant les termes suivant : “ <i>tumor tracking radiotherapy lung</i> ” . . . . .	39
2.2	Les limites du traitement synchronisé avec la respiration se basant sur un signal externe. Il s’agit d’une comparaison entre le mouvement externe ( <i>Marker Motion</i> ) d’un patient et le mouvement du volume cible à irradier ( <i>Tumor Motion</i> ) dans un cas où il n’y a pas de décalage de phase (a) et dans un cas où il y a un décalage de phase (b). Le signal de synchronisation est non nul lorsque le signal issu du mouvement des marqueurs (courbe verte) se trouve entre les 2 lignes en pointillées. Les instants d’irradiation sont surlignés en rouge sur la courbe du mouvement du volume cible. Extrait de [Keall et al. 2006] . . . . .	42
2.3	Description du système RTRT. A gauche, schéma du système RTRT, extrait de [Shirato et al. 2000]. A droite, photographie du système RTRT extrait de [Jiang 2006] . . . . .	43
2.4	<i>Abréviation : Expi = Expiration. Inspi = Inspiration.</i> Illustration de la méthode de Berbeco <i>et al.</i> . Courbe : Moyenne des intensités relatives sur une région d’intérêt (ROI), au cours du temps. En haut à droite : image de référence correspondant à la moyenne des images dont l’intensité relative au cours du temps se trouve en dessous d’un certain seuil. En bas : Illustration de la variation d’intensité sur une ROI à différents instants du cycle respiratoire (Extrait de [Berbeco et al. 2005]). .	45
2.5	Schéma bloc illustrant le principe de la méthode de Berbeco <i>et al.</i> , de l’apprentissage à la génération du signal de synchronisation (inspiré de [Cui et al. 2007b]). .	45
2.6	Exemple de mesures du mouvement de la tumeur (en haut à gauche) et de la partie inférieure du poumon (en bas à gauche) à partir des séquences fluoroscopiques ainsi que du signal externe avec le Gate CT (à droite). La surface acquise sur l’image en haut à droite correspond au thorax. La courbe rouge en bas à droite correspond au déplacement de la région d’intérêt sélectionnée (en vert sur l’image de surface) au cours du temps. Sur chacune des courbes, l’axe horizontal correspond au temps, l’axe vertical correspond à l’amplitude du déplacement (Extrait de [Glide-Hurst et al. 2011]). . . . .	47
2.7	Représentation schématique du modèle proposé par Vandemeulebroucke, extrait de [Vandemeulebroucke et al. 2009]. Les petites ellipses en pointillés représentent les différentes phases respiratoires au cours d’un cycle complet (grande ellipse en gras). <i>A gauche</i> : Obtention de l’image de position moyenne $\bar{f}$ correspondant à l’ellipse rouge au centre. <i>A droite</i> : Étant donné une position $x$ dans l’image de position moyenne $\bar{f}$ , sa position dans l’état $\alpha, \vartheta$ est estimée par interpolation de <i>B-splines</i> selon l’équation (2.5). . . . .	49
2.8	Illustration des différentes étapes de notre approche . . . . .	50
3.1	Système <i>Synergy</i> d’Elekta dont l’imagerie kV a été utilisée dans le cadre de cette thèse. . . . .	55
3.2	Schéma du <i>Synergy</i> , extrait de sa documentation. 1: Source de rayons X kV. 2: Capteur plan. 3: Axe de référence, perpendiculaire au capteur et passant par l’isocentre. . . . .	55
3.3	Schéma représentant une séquence fluoroscopique comme un ensemble de projection 2D acquises à angle fixe au cours du temps . . . . .	56
3.4	Représentation de la Dose/mAs en mode fluoroscopique en fonction de la profondeur, extrait de [Islam et al. 2006] . . . . .	57
3.5	Représentation schématique de la position de l’accélérateur linéaire et de la source de rayons X (source kV) pour une acquisition avec un angle de $0^\circ$ . . . . .	58
3.6	Projections extraites de 3 séquences fluoroscopiques différentes, acquises sur le patient 4, sous 3 angles d’incidence: $90^\circ$ , $0^\circ$ et $45^\circ$ . . . . .	59

3.7	Projections extraites de séquences fluoroscopiques acquises sur les 4 patients avec un angle d'incidence de 90°. Sur les projections des patients 1, 2 et 3, les dispositifs utilisés pour limiter le mouvement sont visibles. . . . .	60
3.8	Effet "nid d'abeille" visible sur les projections, dû au dispositif utilisé pendant le traitement pour limiter le mouvement respiratoire. . . . .	61
3.9	Représentation schématique du principe d'obtention d'une image TDM 4D [Rit 2007]. . . . .	61
3.10	Le scanner Philips Brilliance CT Big Bore . . . . .	63
3.11	Coupes transversales issues de la reconstruction d'une acquisition 4D synchronisée avec la respiration montrant la position de la tumeur (cercle vert sur la coupe de la phase 0) au cours du cycle respiratoire du patient par rapport à une position de référence (trait rouge) . . . . .	63
3.12	Champ de vue de la caméra du système vidéo VRPM. . . . .	65
3.13	Signal de synchronisation obtenu avec le capteur externe de rayons X. . . . .	65
3.14	Représentation schématique du système VRPM : le patient est allongé sur la table de traitement. Une cible est positionnée sur son abdomen. Une caméra filme simultanément l'écran de l'ordinateur relié à un capteur de radiation et la cible . . . . .	66
3.15	Soit le signal respiratoire $s(t)$ en vert et la moyenne $M$ de $s(t)$ en bleu. Les croix bleues représentent les instants $t_{M_i}$ où $s(t) = M$ . Les croix rouges représentent les extrema $E_i$ extraits. . . . .	68
3.16	Différentes étapes de l'extraction du signal $\varphi(t)$ à partir d'un signal respiratoire $s(t)$ . . . . .	69
3.17	Différentes étapes de l'extraction du signal $\alpha(t)$ à partir d'un signal respiratoire. . . . .	70
3.18	a-Mauvaise détection des extrema pour un signal irrégulier avec $M$ le moyenne de $s(t)$ , b-Bonne détection des extrema pour un signal irrégulier avec une valeur de $M$ attribuée manuellement. . . . .	72
3.19	Position du diaphragme pendant la respiration, observée par fluoroscopie (triangles) et modélisée mathématiquement (ligne continue); extrait de [Lujan et al. 1999] . . . . .	73
3.20	Deux signaux respiratoires simulés sur 20 secondes avec les paramètres suivants : $s_1(t) = \cos^4(\frac{2\pi t}{4})$ et $s_2(t) = \pm 0.07 + (1 \pm 0.07) * \cos^4(\frac{2\pi t}{4 \pm 0.5})$ . . . . .	74
3.21	Représentation schématique du principe d'estimation des champs de vecteurs calculés par recalage non rigide entre l'image TDM 3D de référence et les autres images TDM 3D de l'image TDM 4D . . . . .	74
3.22	Superposition des coupes axiale, sagittale et coronale de l'image TDM 3D de la position moyenne sur la phase de fin d'inspiration du TDM 4D. Le vert (respectivement le violet) correspond à une sur-estimation (respectivement sous-estimation) en terme de niveau de gris de l'image de la position moyenne (respectivement l'image de la fin d'inspiration du TDM 3D). L'image TDM 3D est utilisée comme image de référence pour le calcul du champ spatio-temporel de déformation . . . . .	75
3.23	Représentation d'un champ de vecteur sur chacune des coupe - coronale ( <i>en haut</i> ), axiale ( <i>en bas à gauche</i> ) et sagittale ( <i>en bas à droite</i> ) - d'un instant d'une image TDM 4D . . . . .	76
3.24	Deux images de projection du même patient depuis le même angle de vue, celle de gauche est une image simulée et celle de droite et une radiographie réelle. . . . .	76
4.1	Trois points sont repérés par l'expert sur chacune des images de la séquence fluoroscopique sous les 3 angles d'acquisition. a) angle d'acquisition de 90°. b) angle d'acquisition de 0°. c) angle d'acquisition de 45° . . . . .	82

4.2	Illustration des différentes tailles de régions d'intérêt testées pour un patient : la grande ROI correspond à la plus grande région rectangulaire incluse dans le poumon ne contenant ni le mouvement du diaphragme ni celui du cœur : 100x210 pixels ici, la ROI moyenne correspondant à une région rectangulaire de taille moyenne incluse dans le poumon : 90x100 pixels ici, trois plus petites régions rectangulaires de tailles respectives 70x70 pixels, 40x40 pixels et 20x20 pixels. . . . .	84
4.3	Comparaison entre les signaux obtenus par la méthode de variation d'intensité, pour différentes tailles de région d'intérêt. La quantité mesurée correspond à une intensité relative et n'a donc pas d'unité. . . . .	85
4.4	Comparaison des phases, pour différentes tailles de région d'intérêt. L'axe des ordonnées correspond à la proportion d'un cycle respiratoire : $\phi = 0.5$ correspond à la fin d'inspiration, $\phi = 0$ correspond à la fin d'expiration. . . . .	85
4.5	Comparaison des amplitudes relatives (sans unité), pour différentes tailles de région d'intérêt. . . . .	86
4.6	Comparaison des amplitudes relatives (sans unité), pour différentes positions de la région d'intérêt . . . . .	87
4.7	Exemple de région d'intérêt à trois instants d'une séquence fluoroscopique. La ROI est fixe ; la moyenne des niveaux de gris dans la ROI change à chaque instant. . . . .	87
4.8	Intensité relative (courbe rouge $s_{intensité}$ ) et mouvement relatif de la hauteur du diaphragme (courbe bleue $expert$ ) au cours du temps. Pour chaque cycle respiratoire, la fin d'expiration correspond au minimum des courbes. La quantité mesurée correspond à une grandeur relative et n'a donc pas d'unité. . . . .	88
4.9	Histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal $s_{intensité}$ , pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 image, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrema du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec la méthode de la variation d'intensité. . . . .	89
4.10	Variation d'amplitude relative (sans unité) du signal obtenue avec de la méthode de variation d'intensité (courbe rouge $Alpha s_{intensité}$ ) et du mouvement de la hauteur du diaphragme (courbe bleue $Alpha Expert$ ) au cours du temps. . . . .	89
4.11	Projection d'un instant d'une séquence fluoroscopique dans la direction latérale, consistant ainsi une colonne de l'image <i>Amsterdam Shroud</i> . . . . .	91
4.12	L' <i>Amsterdam Shroud</i> . Chaque colonne correspond à la projection d'une image composant une séquence fluoroscopique . . . . .	91
4.13	Signal $s_{shroud}$ (rouge) et signal expert (bleu) extrait pour chacun des patients. . . . .	92
4.14	Histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal $s_{shroud}$ , pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 image, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrema du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec la méthode de la variation d'intensité. . . . .	93
4.15	Amplitude relative $s_{shroud}$ (rouge) et expert (bleu) pour les patients 2 et 4. La grandeur mesurée est relative et n'a donc pas d'unité. . . . .	93
4.16	Définition des grandeurs pour l'algorithme de mise en correspondance de blocs appliqué à une séquence fluoroscopique : $P_i$ est une projection de la séquence fluoroscopique, $M_i(x_i, y_i)$ est le point d'intérêt, centre du bloc $B_i$ et la zone de recherche est $V$ . . . . .	95

4.17	Illustration de la méthode de recherche : considérons 2 images consécutives $a$ et $b$ ; $M_r$ et $B_r$ sont respectivement le point d'intérêt de référence et le bloc de référence, $V_a$ est la zone de recherche dans l'image $a$ , centrée sur $M_r$ . L'algorithme MCB commence à calculer la mesure de similarité entre $B_r$ et $B_a^0$ , jusqu'à $B_a^N$ si $N$ est le nombre total de points dans $V_a$ . $M_a^f$ et $B_a^f$ sont respectivement le point d'intérêt final et le bloc final de l'image $a$ . Admettons que $B_a^f$ ait été trouvé. Dans l'image $b$ , le voisinage $V_b$ sera alors une zone centrée sur $M_a^f$ . L'algorithme MCB recommencera à calculer la mesure de similarité entre $B_b^0$ et $B_r$ , jusqu'à $B_b^N$ . . . . .	96
4.18	a) Projection lors d'un traitement en compression abdominale. b) Résultat du filtre	97
4.19	Illustration de la nécessité de filtrer les images pour les patients traités en compression abdominale. La courbe verte donne le résultat de l'algorithme MCB sans filtrage dans la direction du mouvement principal (direction cranio-caudale). La courbe bleue est obtenue de la même façon que la courbe verte mais avec filtrage au préalable des images : la trajectoire de la structure suivi avec l'algorithme MCB correspond à la trajectoire réelle de cette structure (courbe rouge). . . . .	98
4.20	La courbe verte donne le résultat de l'algorithme MCB sans filtrage dans la direction du mouvement principal (direction cranio-caudale). La courbe bleue est obtenue de la même façon que la courbe verte mais avec filtrage au préalable des images. La courbe rouge correspond au mouvement réelle de la trajectoire suivie	98
4.21	Comparaison entre le signal obtenu avec l'algorithme MCB (courbes rouges) et les données expert (courbes bleues), dans la direction latérale. Dans l'ordre, les colonnes illustrent les résultats obtenus avec un angle de projection de $90^\circ$ , $0^\circ$ et $45^\circ$ . Dans l'ordre, les lignes représentent les résultats obtenus avec les points 1, 2 et 3. . . . .	99
4.22	Comparaison entre le signal obtenu avec l'algorithme MCB (courbes rouges) et les données expert (courbes bleues), dans la direction cranio-caudale. Dans l'ordre, les colonnes illustrent les résultats obtenus avec un angle de projection de $90^\circ$ , $0^\circ$ et $45^\circ$ . Dans l'ordre, les lignes représentent les résultats obtenus avec les points 1, 2 et 3. . . . .	100
4.23	Histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal MCB, pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 image, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrema du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec l'algorithme MCB. . . . .	102
4.24	Exemple de phases extraites, dans un cas où l'erreur entre les phases est la plus élevée (a- Point 2 $0^\circ$ ), dans l'autre cas où elle est la plus faible (b- Point 1 $90^\circ$ ). . .	102
4.25	Exemple d'amplitudes relatives extraites, dans un cas où l'erreur entre les phases est élevée (a- Point 2 $0^\circ$ ), dans l'autre cas où elle est faible (b- Point 3 $45^\circ$ ). . . .	103
4.26	Pré-traitement de la vidéo avant d'appliquer l'algorithme MCB. La structure suivie est le "zéro" de la cible. La croix verte (image de droite) illustre la validation visuelle de l'algorithme. . . . .	104
4.27	Exemple de signal issu du système VRPM . . . . .	105
4.28	Système VisionRT installé dans une salle de traitement au centre Léon Bérard. . .	106
4.29	Un des boitiers du système VisionRT. . . . .	106
4.30	Acquisition et reconstruction d'une surface d'un patient avec le système VisionRT.	107
5.1	Comparaison des différentes méthodes d'extraction d'un signal respiratoire à partir de données internes ( $s_{intensity}$ , $s_{shroud}$ et $s_{MCB}$ ). Pour une meilleure visualisation, les signaux présentés sont normalisés pour les 4 cas. . . . .	112

5.2	Histogramme des décalages des extrema entre le signal de validation et les signaux interne $s_{intensite}$ (bleu), $s_{shroud}$ (vert), $s_{MCB}$ (rouge), pour l'ensemble des données des 4 cas. Au total, 67 extrema sont comparés pour chacune des méthodes. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 projection, soit 182.57 millisecondes, entre l'extremum du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal analysé. . . . .	113
5.3	A droite, trajectoires extraites à partir de 4 points différents avec l'algorithme de mise en correspondance de blocs. A gauche, la position de ces points dans une projection de la séquence fluoroscopique. . . . .	114
5.4	A gauche, trajectoires extraites à partir de 4 points différents avec l'algorithme de mise en correspondance de blocs. A droite, signaux extraits à partir de ROI centrées sur les 4 mêmes points avec la méthode de la variation d'intensité . . . .	115
5.5	Mouvement des points sur une grille sous-échantillonnée pour une zone d'intérêt par rapport à l'image, pour les 15 premières images d'une séquence fluoroscopique acquise sur le patient 3. L'image centrale tout en haut permet de localiser cette zone d'intérêt dans le poumon et correspond à la première image de la séquence. . . . .	118
5.6	A gauche : une image de la séquence fluoroscopique pour le patient 3. La barre de contention est visible. A droite : exemple de région d'intérêt segmenté pour le patient 3. . . . .	119
5.7	Détermination du nombre d'itérations dans l'algorithme des $k-means++$ : pour 39 des 100 itérations l'énergie minimale constatée a été atteinte et pour les 61 une autre non. . . . .	120
5.8	Détermination du nombre de classes dans l'algorithme des $k-means++$ . . . .	120
5.9	Résultat du 1 <sup>er</sup> $k-means++$ avec $k = 8$ : seulement 2 classes sont significatives (en rouge et en gris sur l'image). A droite : représentation en "xy" du mouvement des centroïdes de chacune des classes: seul le mouvement des centroïdes des 2 classes significatives ( $c_1$ en rouge et $c_3$ en gris) a une amplitude réaliste pouvant correspondre à des mouvements dans le poumon (<60 pixels dans les 2 directions). . . . .	121
5.10	Détermination du nombre de classes $k'$ pour le 2 <sup>ème</sup> $k-means$ . Nous testons différentes valeurs de 2 à 20 et gardons celle à partir de laquelle le nombre de classes significatives n'augmente plus. Ici, pour $k' = 5, 6$ et $8$ la classification est similaire, nous retenons donc $k' = 5$ . . . . .	122
5.11	Illustration géométrique de l'analyse en composante principale. Le nuage $\nu$ de l'espace $P$ est représenté par des points noirs. Le centre de gravité $g$ est repéré par un point rouge. Le sous-espace $H$ est une droite passant par $g$ , minimisant $\sum_{i=1}^n \ p_i - h_i\ ^2$ et donc maximisant $\sum_{i=1}^n \ h_i - g\ ^2$ . . . . .	123
5.12	Différentes étapes de la méthodologie suivie pour déterminer des régions dans le poumon où le mouvement apparent est homogène . . . . .	124
5.13	Illustration pour chaque patient d'une image de la séquence d'origine (1 <sup>ère</sup> ligne), le masque segmenté manuellement servant de région d'intérêt (2 <sup>ème</sup> ligne) et le résultat du filtrage à l'issue du 1 <sup>er</sup> $k-means++$ avec $k = 20$ et $L = 7$ (3 <sup>ème</sup> ligne). Sur cette dernière ligne, on ne garde que les trajectoires des régions blanches. . . . .	125
5.14	Patient 1. Les graphiques représentent les trajectoires des 4 premiers vecteurs propres. En haut à gauche : représentation des vecteurs dans les directions gauche-droite et cranio-caudale au court du temps. En haut à droite : représentation des vecteurs dans la direction principale (cranio-caudale) au cours du temps. Les cartes du bas représentent chacune des coefficients de l'ACP. . . . .	126

5.15	Patient 1. Résultat de la classification avec l'algorithme des $k - means ++$ obtenue avec $k' = 5$ . 4 classes sont significatives : c_1 en bleue, c_2 en orange, c_3 en vert et c_4 en rouge. La tumeur se trouve dans la région c_4 et sa position approximative est représentée par la croix. Le graphique en haut à droite montre pour chacun des centroïdes le mouvement gauche-droite en fonction du mouvement cranio-caudal. L'unité des axes est le pixel. Le graphique en bas à droite représente pour chacun des centroïdes le mouvement dans la direction cranio-caudale (en pixel) en fonction du temps (l'unité de l'axe horizontal est le numéro de l'image dans la séquence fluoroscopique). . . . .	127
5.16	Patient 1. Pour chacune des régions déterminées précédemment, ces cartes représentent le coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. Globalement, la corrélation est proche de 1 dans la direction cranio-caudale. . . . .	128
5.17	Patient 2. Les graphiques représentent les trajectoires des 4 premiers vecteurs propres. En haut à gauche : représentation des vecteurs dans les directions gauche-droite et cranio-caudale au court du temps. En haut à droite : représentation des vecteurs dans la direction principale (cranio-caudale) au cours du temps. Les cartes représentent chacune des coefficients de l'ACP. . . . .	129
5.18	Patient 2. Résultat de la classification avec l'algorithme des $k - means ++$ obtenue avec $k' = 4$ . 3 classes sont significatives : c_1 en bleue, c_2 en vert et c_3 en rouge. La tumeur se trouve dans la région c_3 et sa position approximative est représentée par la croix. Le graphique en haut à droite montre pour chacun des centroïdes le mouvement gauche-droite en fonction du mouvement cranio-caudal. L'unité des axes est le pixel. Le graphique en bas à droite représente pour chacun des centroïdes le mouvement dans la direction cranio-caudale (en pixel) en fonction du temps (l'unité de l'axe horizontal est le numéro de l'image dans la séquence fluoroscopique). . . . .	130
5.19	Patient 2. Pour chacune des régions déterminées précédemment, ces cartes représentent le coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. La corrélation est proche de 1 dans la direction cranio-caudale. . . . .	131
5.20	Patient 3. Les graphiques représentent les trajectoires des 4 premiers vecteurs propres. En haut à gauche : représentation des vecteurs dans les directions gauche-droite et cranio-caudale au court du temps. En haut à droite : représentation des vecteurs dans la direction principale (cranio-caudale) au cours du temps. Les cartes représentent chacune des coefficients de l'ACP. . . . .	132
5.21	Patient 3. Résultat de la classification avec l'algorithme des $k - means ++$ obtenue avec $k' = 4$ . 2 classes sont significatives : c_1 en vert et c_2 en rouge. La tumeur se trouve dans la région c_2 et sa position approximative est représentée par la croix. Le graphique en haut à droite montre pour chacun des centroïdes le mouvement gauche-droite en fonction du mouvement cranio-caudal (en pixels). Le graphique en bas à droite représente pour chacun des centroïdes le mouvement dans la direction cranio-caudale (en pixel) en fonction du temps (l'unité de l'axe horizontal est le numéro de l'image dans la séquence fluoroscopique). . . . .	133
5.22	Patient 3. Pour chacune des régions déterminées précédemment, ces cartes représentent le coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. La corrélation est proche de 1 dans la direction cranio-caudale pour les 2 classes. . .	134



5.23	<i>A gauche</i> : Résultat du ré-échantillonnage du signal $s_{VRPM}$ (courbe bleue) afin d'obtenir à chaque instant où une image fluoroscopique est acquise une valeur du signal $s_{VRPM}$ . <i>A droite</i> : $t_{externe_1}$ et $t_{externe_2}$ encadrent l'instant d'acquisition d'une image de la séquence fluoroscopique $t_{interne}$ , la valeur du signal $s_{VRPM}$ à l'instant $t_{interne}$ est obtenue par interpolation linéaire. . . . .	136
5.24	L'ensemble des signaux extraits normalisés $s_{intensite}$ (bleu), $s_{shroud}$ (vert), $s_{MCB}$ (rouge), $s_{VRPM}$ (violet) et $s_{expert}$ (jaune) pour le patient 2. Toutes les courbes se superposent. . . . .	137
5.25	Histogramme des décalages des extrema entre le signal de validation et les signaux extraits $s_{intensite}$ (bleu), $s_{shroud}$ (vert), $s_{MCB}$ (rouge), $s_{VRPM}$ (violet) pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 projection, soit 182.57 millisecondes, entre l'extremum du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal analysé. . . . .	137
5.26	<i>Patient 1</i> : cartographie de la corrélation entre le signal externe $s_{VRPM}$ et le mouvement cranio-caudal interne. Sur l'image en haut à gauche, la corrélation a été calculée sur la région issue de la 1 <sup>ère</sup> classification. Les plus petites images autour correspondent aux 4 classes déterminées suite à la 2 <sup>ème</sup> classification. La tumeur est contenue dans la région $c_4$ . . . . .	139
5.27	<i>Patient 2</i> : cartographie de la corrélation entre le signal externe $s_{VRPM}$ et le mouvement cranio-caudal interne. Sur l'image de gauche, la corrélation a été calculée sur la région issue de la 1 <sup>ère</sup> classification. Les plus petites images à droite correspondent aux 3 classes déterminées suite à la 2 <sup>ème</sup> classification. La tumeur est contenue dans la région $c_3$ . . . . .	140
5.28	Illustration des différentes étapes de notre approche . . . . .	142
5.29	Estimation de l'amplitude $alphaEst$ (à gauche) et de la phase $PhiEst$ (à droite) à partir des séquences initiales ( $alphaIni$ , $PhiIni$ ) et extraites ( $alphaExt$ , $PhiExt$ ). Pour la phase, la séquence initiale et la séquence estimée sont parfaitement corrélées : les 2 courbes sont confondues. . . . .	144
5.30	Trajectoire 3D réelle de la tumeur (rouge) et trajectoire 3D estimée (bleue) pour chacune des directions : (de haut en bas) gauche-droite, antéro-postérieure, cranio-caudale. Les échelles des axes verticaux sont différentes pour les 3 graphiques. . . . .	144
5.31	Estimation de l'amplitude $Alpha estimé$ (en haut, courbe bleue) et de la phase $Phi estimé$ (en bas, courbe bleue) à partir des séquences initiales ( $Alpha initial$ , $Phi initial$ ) (en rouge) . . . . .	145
5.32	Trajectoire réelle de la tumeur (rouge) et trajectoire estimée (bleue) pour chacune des directions : (de haut en bas) gauche-droite, antéro-postérieure, cranio-caudale. Les échelles des axes verticaux sont différentes pour les 3 graphiques. . . . .	146

# 1

## Contexte médical

### Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Le cancer du poumon</b>	<b>18</b>
1.1.1	Épidémiologie	18
1.1.2	Histoire naturelle du cancer du poumon, origine et diagnostic	18
1.1.3	Différents types de traitement du CBNPC	20
<b>1.2</b>	<b>La radiothérapie</b>	<b>21</b>
1.2.1	Historique	21
1.2.2	Principe et étapes du traitement par radiothérapie	23
1.2.3	La radiothérapie guidée par l'image	24
<b>1.3</b>	<b>La problématique du mouvement</b>	<b>26</b>
1.3.1	Définition des directions du mouvement	27
1.3.2	Le poumon	27
1.3.3	Le mécanisme de la respiration	27
1.3.4	Les effets du mouvement respiratoire en radiothérapie	28
<b>1.4</b>	<b>Les techniques actuelles de prise en compte du mouvement respiratoire</b>	<b>29</b>
1.4.1	Une dosimétrie adaptée	29
1.4.2	Les traitements en respiration contrôlée	30
1.4.3	Traitements en respiration libre	32
<b>1.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>35</b>

Le contexte médical de cette thèse est le traitement par radiothérapie du cancer du poumon. Ce chapitre a pour but de donner les éléments nécessaires à la bonne compréhension de ce contexte. La première partie du chapitre est consacrée à la description biologique et épidémiologique du cancer du poumon ainsi qu'à sa prise en charge thérapeutique. Nous présenterons ensuite le traitement par radiothérapie ainsi que ses évolutions récentes. Dans une troisième partie, nous introduirons la problématique du mouvement respiratoire. Enfin, nous décrirons en dernière partie les techniques actuelles permettant de prendre en compte ce mouvement.

## 1.1 Le cancer du poumon

### 1.1.1 Épidémiologie

Les données mondiales sur le cancer sont disponibles auprès du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC<sup>1</sup>). Cette agence intergouvernementale de recherche sur le cancer, située à Lyon et créée en 1965 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a pour but de diriger et coordonner la recherche sur les causes du cancer. Le CIRC effectue notamment des études épidémiologiques sur l'incidence du cancer à travers le monde. Concernant les données épidémiologiques de la France, celles-ci sont disponibles auprès de l'institut de veille sanitaire (INVS<sup>2</sup>), établissement public dont la mission générale est de surveiller en permanence, l'état de santé de la population et son évolution.

De par l'importance du nombre de personnes qu'il atteint, le cancer constitue un problème majeur de santé publique. En 2008, 12.6 millions de nouveaux cas de cancer (tous types confondus) ont été détectés dans le monde et le nombre de décès s'élevait à 7.6 millions. Le cancer du poumon, en terme d'incidence (nombre de nouveau cas) et de mortalité, est parmi les cancers les plus fréquents dans le monde, comme l'illustre la figure 1.1. Le taux de survie est faible : 5-10% après 5 ans [Boyle and Levin 2008].

En France, parmi les cancers les plus fréquents, le cancer du poumon est la première cause de décès chez les hommes (29.6%) et la deuxième cause chez les femmes (11.4%) après le cancer du sein. On note une importante différence d'incidence entre l'homme et la femme (figure 1.2). Cependant, alors que l'incidence diminue chez l'homme, elle augmente chez la femme.

### 1.1.2 Histoire naturelle du cancer du poumon, origine et diagnostic

Le cancer semble être dû au dérèglement de la division de quelques unes des milliards de cellules qui constituent les êtres pluricellulaires (végétaux et animaux). Le corps humain est constitué d'une multitude de cellules hiérarchisées, issues de la première cellule embryonnaire. De multiples divisions cellulaires et des différenciations spécifiques ont permis la constitution des divers organes aux fonctions variées mais bien définies. Continuellement, un certain nombre de cellules disparaissent et sont remplacées par de nouvelles cellules. Ainsi, chaque année, un homme synthétise de 200 à 300 kg de cellules sanguines nécessaires pour maintenir l'homéostasie<sup>3</sup>. Un dérèglement minime peut donc entraîner rapidement soit une prolifération excessive soit au contraire une déplétion cellulaire. Le cancer correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules normales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. Ces cellules deviennent alors capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases.

Le cancer du poumon se situe parmi les cancers les plus courants, tant chez l'homme que chez la femme et est celui qui a le taux de mortalité le plus élevé. Il existe deux types de cancer du poumon :

---

<sup>1</sup><http://www.iarc.fr>

<sup>2</sup><http://www.invs.sante.fr>

<sup>3</sup>Homéostasie : capacité que peut avoir un système quelconque (ouvert ou fermé) à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures.

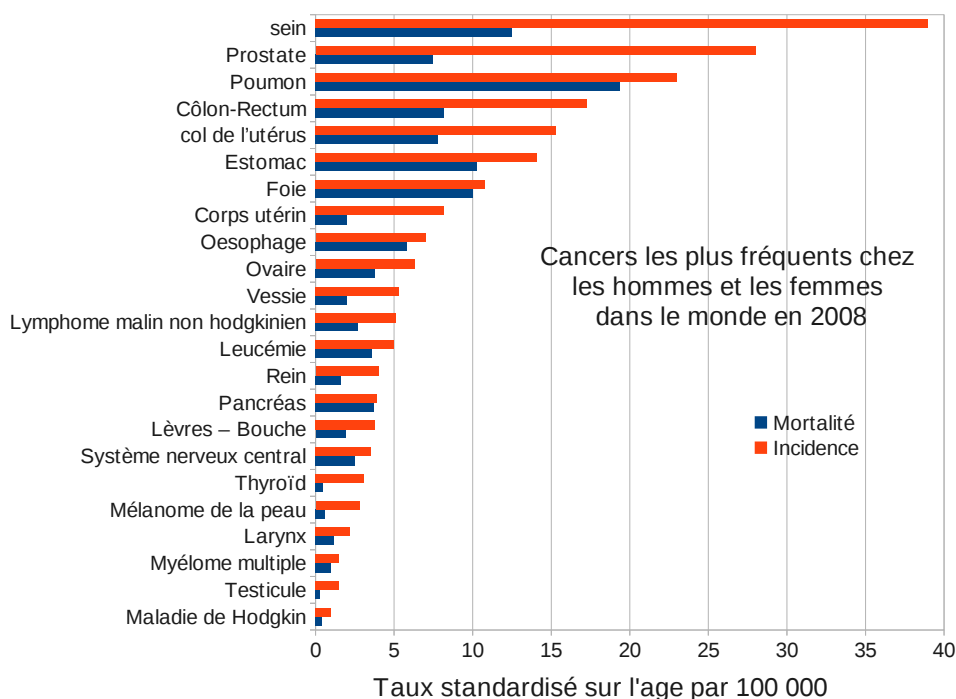


FIG. 1.1 – Estimation de l'incidence et de la mortalité des cancers les plus fréquents chez les hommes et chez les femmes (2008). Taux standardisé sur l'âge (mondial) par 100 000

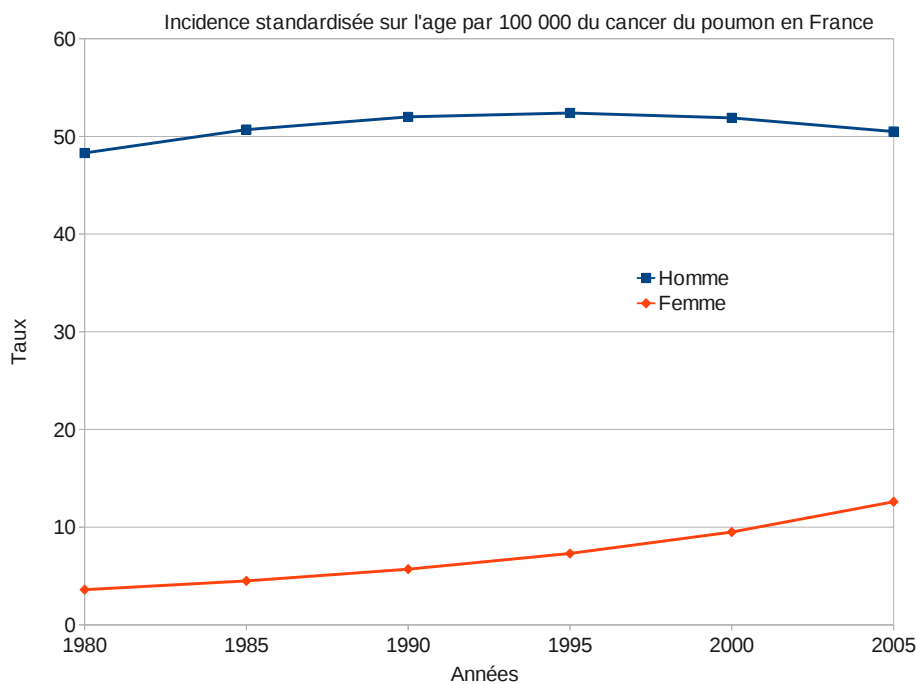


FIG. 1.2 – Estimation de l'incidence du cancer du poumon chez les hommes et chez les femmes en France. Taux standardisé sur l'âge (mondial) par 100 000

- le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), 20% des cas, tumeurs neuro-endocrines à prolifération très rapide,
- le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), 80% des cas, tumeurs épidermoïdes (cancer d'un épithélium de revêtement) ou adénocarcinomes (cancer d'un tissu glandulaire).

Ce sont des cancers fondamentalement différents sur le plan de la biologie tumorale et n'ont donc pas du tout la même approche thérapeutique. Nous nous concentrerons dans cette thèse sur le CBNPC.

Outre un diagnostic souvent trop tardif, le tabac représente le principal facteur de risque du cancer du poumon (estimé à 85% des cas). Certains cancers du poumon sont liés dans la cadre professionnel à l'exposition à des cancérigènes : amiante, goudrons, arsenic (environ 10% des cas). Il est également vraisemblable qu'un facteur génétique joue un rôle, ce qui pourrait expliquer que des fumeurs ne soient jamais atteints ou que des non-fumeurs le soient.

Le cancer bronchique peut être vu sur les radiographies pulmonaires et le scanner à rayons X. Dans le cas d'une radiographie anormale, les examens de référence effectués sont : la fibroscopie bronchique généralement couplée à une biopsie, la tomodensitométrie (TDM) et de plus en plus souvent la tomographie par émission de positons (TEP). La haute résolution des scanners de dernière génération a d'ailleurs contribué à la détection de stades précoces de la maladie. Le diagnostic est ensuite confirmé par une étude microscopique de tissus tumoraux préalablement prélevés. Le traitement et le pronostic dépendent du type histologique du cancer, de son stade (degré de dissémination), et de l'état général de santé du patient.

### 1.1.3 Différents types de traitement du CBNPC

Les 3 principaux traitements du CBNPC sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, dont le niveau d'association dépend du stade de la maladie, de la topographie de la tumeur primitive et de l'état général du patient.

La chirurgie est pratiquée dès que cela est possible (seulement 25% des cas), sous réserve des comorbidités du patient. L'intervention chirurgicale (figure 1.3) consiste en une exérèse d'au moins un lobe pulmonaire (lobectomie), parfois 2 (bilobectomie) voire tout le poumon (pneumonectomie) assorti d'un curage ganglionnaire médiastino-hilaire.

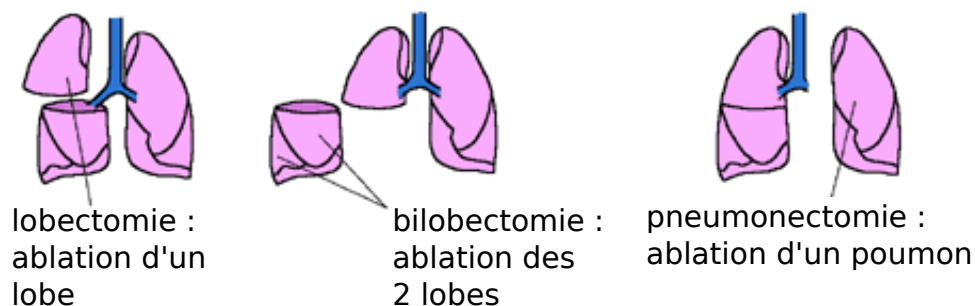


FIG. 1.3 – Les différentes chirurgies du poumon

La radiothérapie au même titre que la chirurgie, est un traitement loco-régional qui occupe une place très importante dans le traitement des cancers. Elle peut être prescrite pour traiter tous les types de cancer, seule ou en complément d'un autre traitement. Elle permet de tuer les cellules cancéreuses avec des radiations de haute énergie. La radiothérapie peut aussi être mise à profit dans les traitements palliatifs dans le cas des cancers métastatiques afin d'améliorer la qualité de vie du patient (notamment pour diminuer la douleur). Nous décrivons plus précisément le traitement par radiothérapie dans la section suivante.

La chimiothérapie est utilisée pour limiter le risque de dissémination métastatique. Le premier critère qui la justifie est l'atteinte ganglionnaire. Elle est indiquée en adjuvant dans les formes

opérées avec atteintes ganglionnaires, ou dans les formes localement avancées inopérables en association avec la radiothérapie, ou seule en situation métastatique. Ces traitements, que l'on appelle systémiques parce qu'ils intéressent le corps tout entier, sont administrés par cures répétées, séparées les unes des autres par un intervalle libre de tout traitement de 3 à 4 semaines pour que les tissus sains puissent "récupérer". La particularité de ces drogues en effet est qu'elles sont toxiques sur toutes les cellules capables de se diviser. Les chimiothérapies bloquent la prolifération des cellules cancéreuses tout comme des autres, en empêchant la synthèse d'ADN indispensable à la duplication des cellules et en détruisant les fibres de la trame cellulaire (qui structurent la cellule). Ces traitements s'appliquent particulièrement au cancer à petites cellules, pour lesquels il est commun de supposer une extension du cancer à d'autres organes même si cette extension n'est pas localisée avec précision.

## 1.2 La radiothérapie

### 1.2.1 Historique

La découverte des rayons X par le physicien allemand W.C.Roentgen (1845-1923), en 1895 puis celle de la radioactivité naturelle par H. Becquerel en 1896 ont rapidement représenté un intérêt pour les applications médicales des rayonnements ionisants sur le plan thérapeutique. En 1896, un an après la découverte des rayons X, Victor Despeignes les utilise pour la première fois pour soigner un cancer. C'est le début de la radiothérapie (figure 1.4). Parallèlement, dès 1903, année du prix Nobel de Pierre et Marie Curie, la description des actions bénéfiques des rayons du radium sur les tumeurs cancéreuses marque la naissance de la curiethérapie.

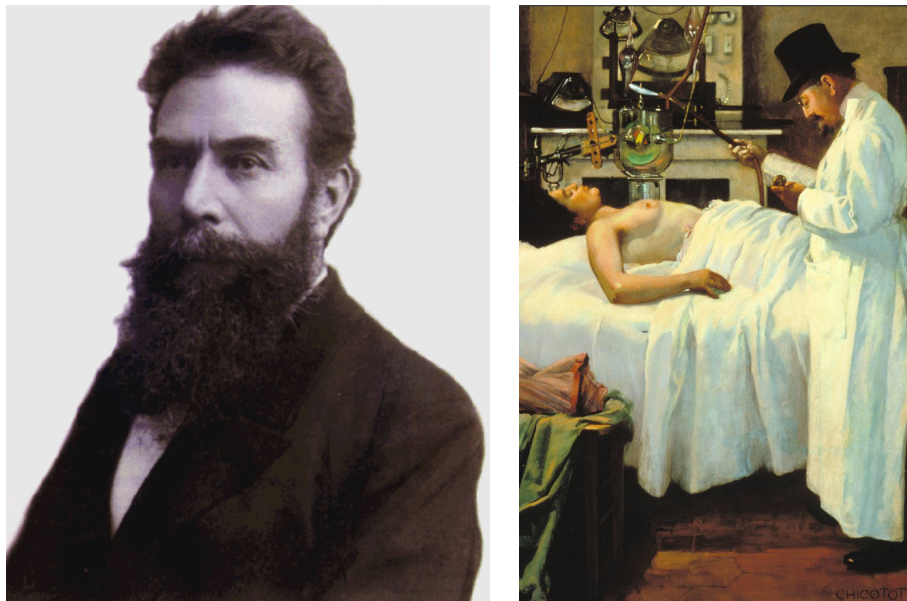


FIG. 1.4 – A gauche : Wilhelm Conrad Roentgen (1845-1923). A droite : “Le traitement des cancers par rayons X ” De Georges Chicotot, radiothérapeute et peintre (1868-1921)

Le but clinique de la radiothérapie a toujours été d'obtenir le contrôle local de la tumeur en limitant au mieux la toxicité des tissus sains. Pour cela, la recherche technologique tente depuis plus de 100 ans de distribuer une dose optimale dans le volume cible et une dose aussi faible que possible dans les tissus sains. Dans cette quête permanente d'une escalade de dose dans les tumeurs, le facteur limitant constant restera la tolérance des tissus sains et donc le ciblage optimal de l'irradiation. De ce point de vue, les travaux de Gérard *et al.* [Gérard et al. 2010] permettent de distinguer trois grandes périodes dans l'histoire de la radiothérapie. À chacune de ces périodes, une

frontière a été franchie permettant d'augmenter les doses dans les volumes cibles et d'améliorer le contrôle local, mais laissant parfois émerger, surtout au début de ces ruptures technologiques, de nouvelles toxicités:

**1900 - 1939** : la période du “kilovoltage” et du radium a permis de contrôler des tumeurs superficielles, accessibles ou très radiosensibles. Les générateurs de rayons X ont évolué du tube de Crookes au tube de Coolidge atteignant des énergies de 100 puis 200 kV. Les phénomènes biologiques inhérents à l'irradiation ainsi que les effets indésirables demeuraient encore inconnus. De même, les méthodes de mesure étaient des plus rudimentaires : la montre était utilisée pour fixer le temps d'exposition et le chromoradiomètre pour étalonner la dose (figure 1.5). Ce ne fut qu'en 1928 que la communauté scientifique internationale décida de la définition de la dose, et en 1937 de son unité (le Roetgen).

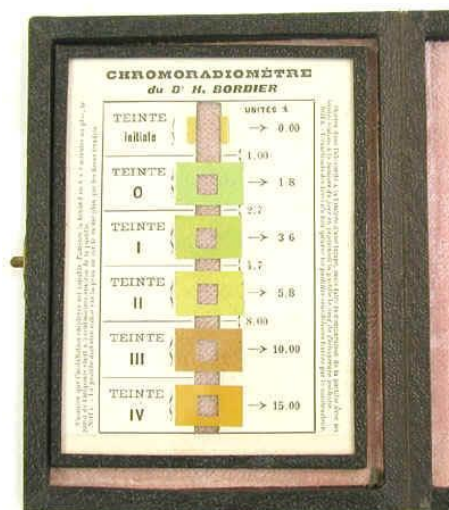


FIG. 1.5 – Le chromoradiomètre, développé par le Docteur Léonard Bordier (Lyon, 1906). Dispositif basé sur la modification de couleur d'une solution chimique basique

**1950 - 1995** : la période du mégavoltage avec le télécobalt et les accélérateurs linéaires produisant des rayons X de 6 MV puis 15 MV (voire 25 MV) a permis de distribuer des doses efficaces dans tout l'organisme. La notion de dose évolua encore pour finalement devenir le gray (Gy) traduisant une énergie cédée à un volume de matière. Les premiers logiciels de dosimétrie : les TPS (en anglais *Treatment Planning System*) permettent de tracer les isodoses de façon automatique. Les électrons viennent compléter la gamme des particules disponibles et sont bien adaptés aux volumes superficiels. La curiethérapie va également bénéficier de progrès spectaculaires: le radium est progressivement abandonné pour des problèmes de radioprotection et est remplacé par l'iridium 192. La radiothérapie à hautes énergies devient un traitement majeur des cancers. Cette période coïncide également avec l'émergence de l'oncologie médicale qui va bouleverser le traitement des leucémies et des lymphomes. La chimiothérapie devient rapidement le partenaire incontournable de la radiothérapie. Au cours des années 1980, la radiothérapie apparaît en France sur le plan médical et universitaire comme une discipline autonome. Elle s'individualise par la création en 1985 de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO)

**1995 - Présent** : la radiothérapie assistée par ordinateur avec la révolution du numérique (informatique, imagerie moderne, robotisation des appareils) et les collimateurs multilames, a conduit à une optimisation des volumes d'irradiation en trois dimensions, permettant de conformer les isodoses aux volumes cibles et de réduire la dose aux organes à risque (voir section 1.2.3).

### 1.2.2 Principe et étapes du traitement par radiothérapie

Le principe de la radiothérapie est de délivrer le maximum de dose de rayons X à la tumeur en épargnant au mieux les tissus sains environnants pour limiter les toxicités induites. Le but d'une telle irradiation est de causer des dommages irréparables à l'ADN. Il existe 3 techniques de radiothérapie :

- la radiothérapie externe où un rayonnement de l'ordre du mégavolt est délivré par un accélérateur linéaire
- la curiethérapie où une source radioactive est placée pendant une durée limitée ou définitivement, à l'intérieur du malade, dans la tumeur ou dans une cavité à son contact
- la radiothérapie métabolique vectorielle où la source radioactive est liquide, injectable, non scellée, et va se fixer sur les cellules cibles

Nous nous focaliserons uniquement sur la radiothérapie externe.

La dose prescrite par le radiothérapeute dépend du type et de l'avancement du cancer à traiter. Dans le cas de la radiothérapie curative, elle varie de 60 à 80 Gy. La durée totale du traitement est définie en fonction de la dose prescrite. Il a été démontré d'une part que les tissus sains ont un pouvoir de régénération supérieur aux cellules tumorales, d'autre part que la survie cellulaire est plus petite lorsque l'on délivre une dose en une seule séance d'irradiation que lorsque l'on délivre la même dose en plusieurs séances d'irradiations. Ainsi, afin de préserver les tissus sains, la dose est administrée en plusieurs séances (fractions). Une prescription typique pour le cancer du poumon est donnée dans le tableau 1.1 :

Dose prescrite	minimum 60 Gy
Fractionnement	35 séances
Etalement	7 semaines
Nombre de séances par semaine	5
Dose par fraction	2 Gy

TAB. 1.1 – Exemple de prescription pour le cancer du poumon

Grâce aux avancées des techniques de contrôle de la position de la tumeur, il est de plus en plus fréquent de prescrire des traitements hypofractionnés où le nombre de séances programmées est nettement réduit (jusqu'à environ 5 séances) et la dose délivrée beaucoup plus forte (7 à 20 Gy).

Le traitement par radiothérapie se déroule en deux étapes : une phase de planification puis une phase de délivrance de la dose. La phase de planification consiste à l'élaboration d'un plan de traitement. La tomodynamométrie (TDM) est alors l'imagerie de référence. Elle est exploitée pour deux raisons majeures : son excellent contraste air / graisse / os et la corrélation du niveau de gris (unité Hounsfield) avec la densité électronique nécessaire au calcul de la dose dans le volume d'intérêt. Le radiothérapeute va alors délimiter le volume cible, appelé *Gross Tumor Volume* (GTV). Pour plus de précisions physiologiques, le radiothérapeute peut également s'aider d'une imagerie de tomographie par émission de positons (TEP). Une marge pour la diffusion microscopique est ensuite ajoutée au GTV, obtenant ainsi le volume à irradier appelé *Clinical Target Volume* (CTV). Afin de tenir compte des incertitudes géométriques associées au traitement, les médecins vont ensuite élargir le CTV et obtenir le *Planning Target Volume* (PTV). Les images acquises sont utilisées pour choisir le nombre, la forme de la collimation, la balistique et l'énergie des faisceaux à délivrer en fonction des prescriptions de dose. Le radiothérapeute délimite également les volumes correspondants aux organes à risque (OAR), susceptibles d'être atteints par les faisceaux, et prescrit une dose à ne pas dépasser dans ces OAR. Dans le cas du cancer du poumon, la moelle épinière et le poumon sain sont des organes à risque. Enfin, le plan de traitement est validé en utilisant le système de planimétrie grâce à un calcul théorique de dose déposée en chaque point de l'image du patient.



La seconde phase est l'administration de la dose. Le patient est repositionné dans la salle de traitement. Afin de corriger la mise en place du patient, des images de contrôle sont prises dans la salle de traitement. La nature de ces images est variable et dépendante des moyens du centre de radiothérapie : gammagraphie, image portale numérique, image planaire scopique, voire acquisition 3D du tomographe à géométrie conique (ou *Cone-Beam*). La concordance des radiographies numériques reconstruites (DRR) issues de la dosimétrie prévisionnelle avec les images de mise en traitement est vérifiée. La figure 1.6 illustre les différentes étapes du traitement par radiothérapie.

### 1.2.3 La radiothérapie guidée par l'image

Au cours des dernières décennies, les évolutions technologiques ont permis le développement de nouvelles techniques de radiothérapie, rendant le traitement plus efficace en réduisant les marges tout en augmentant la dose au volume cible. L'imagerie joue alors un rôle indispensable dans la précision balistique. On parle de radiothérapie guidée par l'image (IGRT, en anglais *Image-Guided Radiation Therapy*).

Van Herk [van Herk 2007] définit ainsi l'IGRT : *augmenter la précision en imageant régulièrement la cible et/ou les tissus sains juste avant le traitement puis se baser sur ces images pour adapter le traitement*. L'IGRT englobe les techniques d'aide à la thérapie par rayonnement basée sur l'imagerie. Parmi les évolutions actuelles, on peut citer les suivantes :

- **IMRT**: la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (en anglais *Intensity-Modulated Radiation Therapy*) est une méthode de traitement de haute précision balistique qui s'adapte à la forme du volume cible. Cette technique utilise des accélérateurs linéaires munis de collimateurs multilames, permettant ainsi de collimater le faisceau d'irradiation au contour projectif de la tumeur (figure 1.7). Le système de planimétrie utilisé simule l'irradiation en 3D. Le collimateur est asservi à la console de dosimétrie et permet, en faisant varier la disposition des lames, l'adaptation optimale du champ d'irradiation à la forme de la tumeur. Le principal intérêt est de pouvoir conformer les isodoses à des volumes concaves [Nutting et al. 2000].
- **IMAT** : l'arc thérapie (en anglais *Intensity Modulated Arc Therapy*) est une évolution de l'IMRT. L'accélérateur tourne pendant l'irradiation, de manière concomitante au déplacement des lames (comme en IMRT). Ce concept permet des irradiations homogènes d'un volume cible relativement large entouré par un organe à risque. L'arc thérapie volumétrique avec modulation d'intensité (VMAT) [Otto 2008], commercialisée par la société Elekta<sup>4</sup>, permet d'appliquer en clinique la combinaison d'une IMRT à une rotation de bras afin d'optimiser à la fois le dépôt de dose et la durée d'une séance d'irradiation. Le traitement est délivré en faisant varier quatre paramètres dynamiques : le débit de dose, la vitesse de rotation du bras, la forme et la vitesse de déplacement des lames du collimateur au cours de la rotation du bras. Il en résulte une diminution du temps d'irradiation d'un facteur de 2 à 5 et du nombre d'unités moniteur (UM), tout en épargnant aussi bien voire mieux les tissus sains pour une même couverture du volume cible (PTV) dans la majorité des cas cliniques [Wu et al. 2009] [Tang et al. 2010]. Le système VMAT est composé d'un accélérateur linéaire Synergy (description dans la section 3.2.1.2) équipé d'une imagerie 3D *Cone-Beam* ainsi que d'une table à 6° de libertés (nommée *HexaPODr*) permettant d'appliquer les corrections en translation et en rotation détectées lors de l'imagerie. Pour la modalité VMAT, le traitement est précédé d'une acquisition au *Cone-Beam* qui est comparée aux images du scanner de planification. Le système *RapidArc* commercialisé par la société Varian<sup>5</sup> est comparable au VMAT.
- **ART** : la radiothérapie adaptative (en anglais *Adaptive Radiation Therapy*) consiste à adapter le plan de traitement initial au cours du traitement. Il s'agit d'effectuer un suivi des

---

<sup>4</sup><http://www.elekta.com> - Stockholme - Suède

<sup>5</sup><http://www.varian.com> - Paolo Alto - Californie (USA)

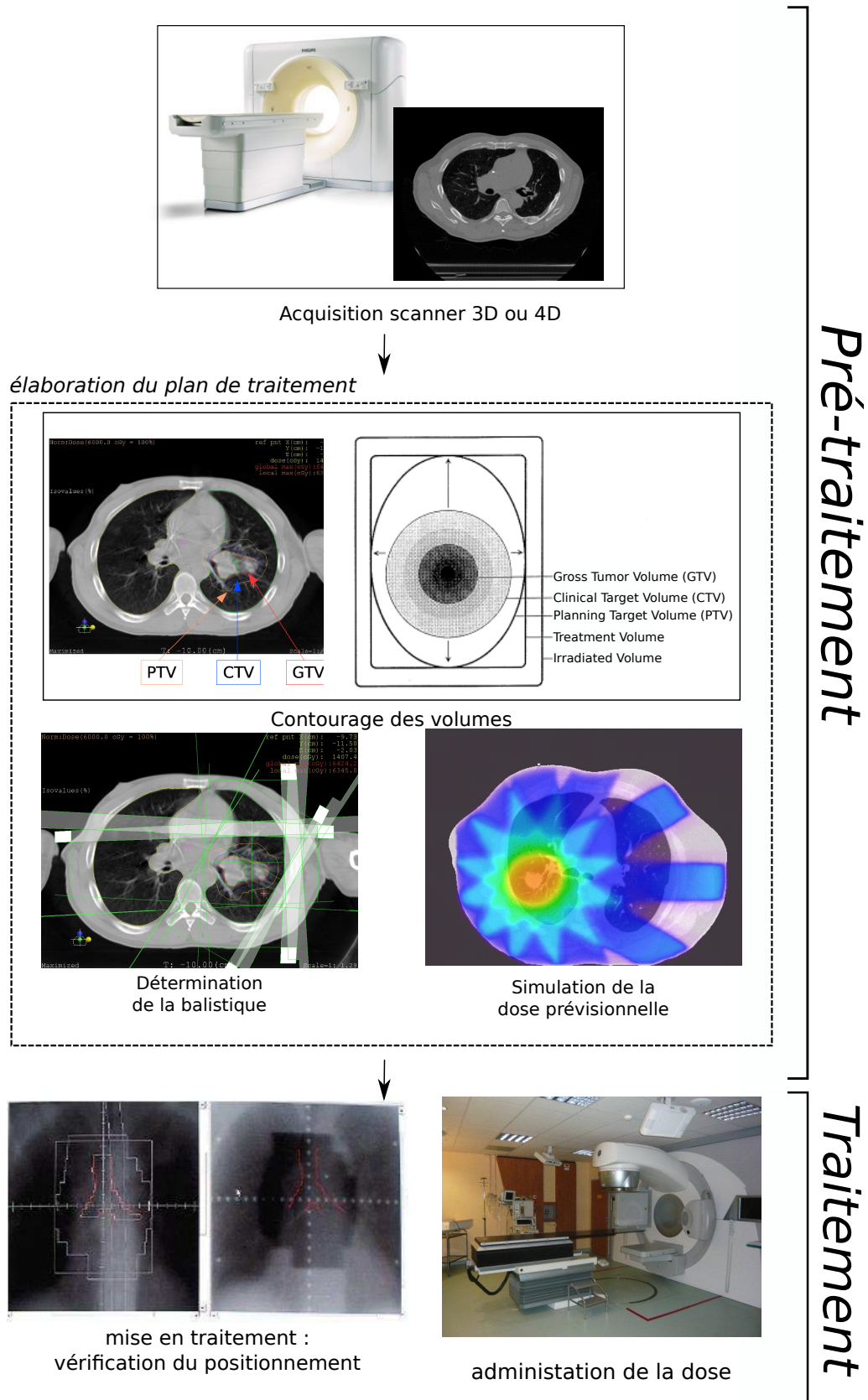


FIG. 1.6 – Les différentes étapes du pré-traitement par radiothérapie

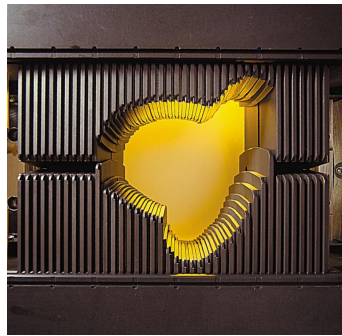


FIG. 1.7 – Collimateur multilames

séances d'irradiation puis, en fonction d'une évolution observée (par exemple une modification anatomique suite à une perte de poids, sur- ou sous-réaction de la zone irradiée), de faire évoluer le plan de traitement initial.

- **Tomothérapie.** La radiothérapie hélicoïdale ou tomothérapie, associe un accélérateur linéaire de petite dimension, de faible énergie (6 MV), délivrant une irradiation avec modulation d'intensité et une fonction scanner intégrée (figure 1.8).

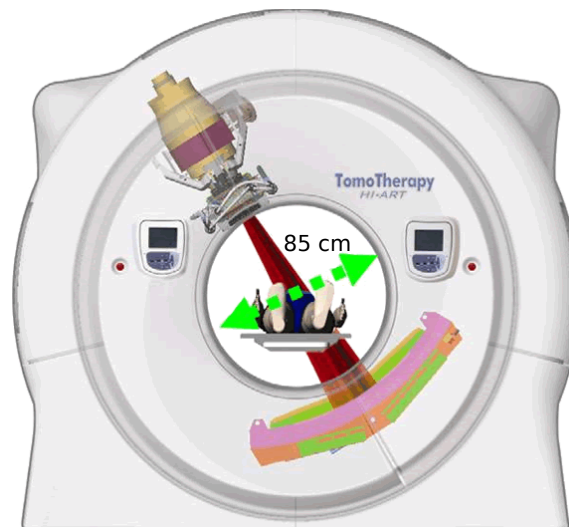


FIG. 1.8 – Schéma illustrant la double fonction de la source de faisceaux en tomothérapie: à la fois pour traiter, mais également pour permettre un repérage précis du patient

- **Cyberknife**<sup>6</sup> : Ce système récent est un bras de robot articulé à l'extrémité duquel se positionne un accélérateur linéaire miniaturisé (6 MV) permettant de délivrer des faisceaux d'irradiation sur 1200 angles avec une très grande précision grâce à son dispositif d'imagerie qui permet de suivre la tumeur tout au long de la séance de traitement. Nous rentrerons davantage dans les détails de ce système dans la section 1.4.3.2.

### 1.3 La problématique du mouvement

Le mouvement des organes dû à la respiration est une source d'incertitude dans le traitement des cancers du poumon [Goitein 2004]. En effet, la tumeur bronchique située sur le poumon bouge avec la respiration entraînant de ce fait une incertitude balistique. Les risques potentiels sont un sous-dosage de la tumeur et un sur-dosage des tissus sains. Afin de mieux comprendre la problé-

<sup>6</sup>Accuray Incorporated - <http://accuray.com/> - Sunnyvale - Californie (USA)

matique du mouvement respiratoire dans le cadre de la radiothérapie du poumon, nous présentons dans cette partie la physiologie du poumon ainsi que le mécanisme de la respiration, avant d'aborder les effets du mouvement respiratoire en radiothérapie.

### 1.3.1 Définition des directions du mouvement

Avant d'entrer dans la description du mouvement respiratoire, définissons les termes suivant pour décrire les directions du mouvement :

- la direction antéro-postérieure (AP) correspond à un axe allant de la partie avant (poitrine) à la partie arrière (dos)
- la direction crano-caudale (CC) correspond à un axe allant de la tête au pied
- la direction gauche-droite correspond comme son nom l'indique à un axe allant de la gauche vers la droite.

La figure 1.9 illustre ces dénominations.

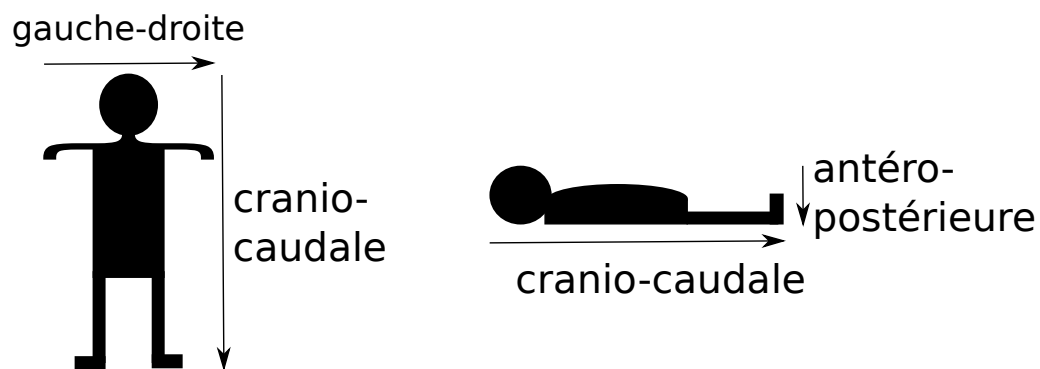


FIG. 1.9 – Dénominations choisies pour la description du mouvement

### 1.3.2 Le poumon

Les poumons constituent le siège des échanges gazeux entre l'oxygène inhalé et le gaz carbonique expiré. L'air est apporté au moyen de la trachée. Celle-ci se divise au niveau des poumons en deux bronches souches, puis en bronche alimentant chaque lobe pulmonaire. Chaque poumon comporte des lobes distincts : trois à droite et deux à gauche. Les poumons sont posés sur le diaphragme, muscle principal de la respiration. Lorsque le diaphragme se contracte, il s'aplatit, créant ainsi un vide dans la cavité thoracique en exerçant une pression dans la cavité abdominale. Les poumons sont protégés par la cage thoracique composée de dix paires de côtes reliées au sternum et de deux paires de côtes flottantes. La plèvre est une mince membrane à deux feuillets, dont l'un tapisse la paroi intérieure du thorax et l'autre enveloppe les poumons. Entre les deux feuillets, une petite quantité de liquide permet aux poumons de glisser à l'intérieur de la cage thoracique. La figure 1.10 montre un schéma des principaux éléments du thorax.

### 1.3.3 Le mécanisme de la respiration

Le mouvement respiratoire est complexe et variable d'un patient à l'autre et d'un cycle à l'autre, suivant l'état et la volonté du patient. Les coupes diaphragmatiques assurent un mouvement crano-caudal qui entraîne à la fois les poumons et les organes abdominaux. La cage thoracique a un mouvement principalement dans la direction antéro-postérieure. Suivant l'action relative des muscles, on observe une variabilité du cycle respiratoire. On peut ainsi distinguer la respiration thoracique de la respiration abdominale. La ventilation pulmonaire est assurée par un mouvement cyclique appelé cycle respiratoire. Au repos, un adulte sain a besoin de 12 à 15 cycles respiratoires par minute pour l'approvisionnement en oxygène et l'élimination du gaz carbonique

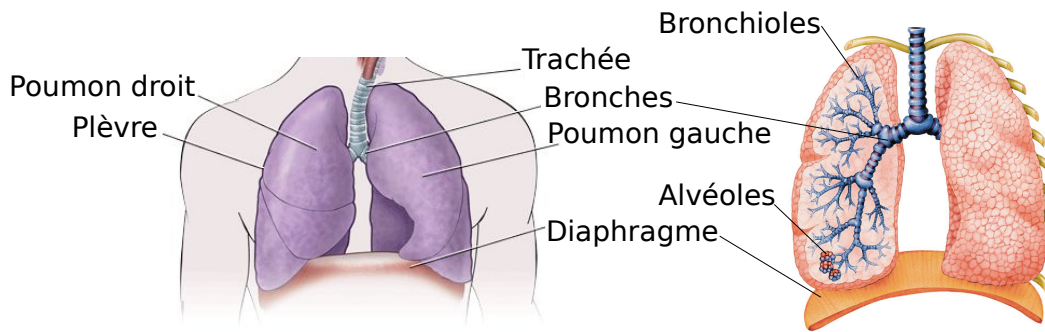


FIG. 1.10 – Représentation schématique de l'anatomie du thorax

[Shirato et al. 2004]. Cependant, en présence de pathologies pulmonaires, cette fréquence peut augmenter.

Le cycle respiratoire comprend deux phases : l'inspiration et l'expiration. Lors de la phase d'inspiration, le diaphragme se contracte en poussant le centre tendineux vers le bas. Cette descente agrandit la cage thoracique, ce qui provoque une expansion du thorax dans la direction antéro-postérieure. Cela induit, par l'intermédiaire de la plèvre, l'expansion des poumons qui se remplissent d'air. Lors de la phase d'expiration, le diaphragme se relâche induisant une poussée du centre tendineux vers le haut par la pression intra-abdominale. En effet, l'énergie produite lors de l'inspiration permet à la cage thoracique et au poumon de revenir à leurs positions initiales. La figure 1.11 illustre le mécanisme d'inspiration et d'expiration.

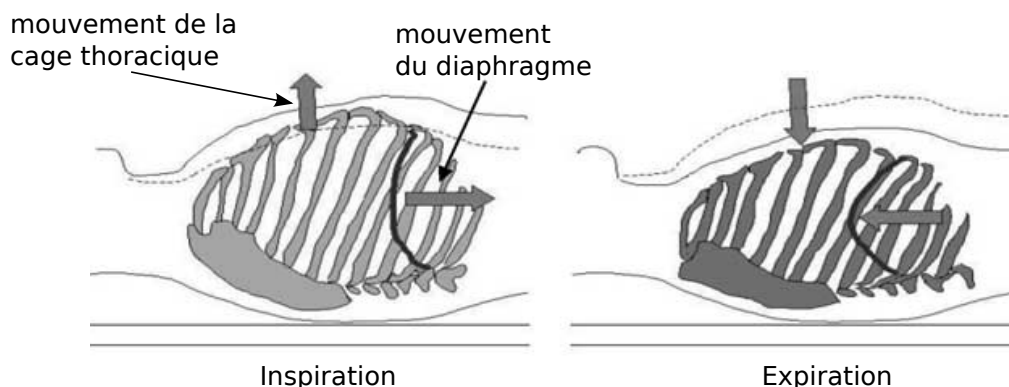


FIG. 1.11 – Mécanisme d'inspiration et d'expiration, extrait de [Shirato et al. 2004]

### 1.3.4 Les effets du mouvement respiratoire en radiothérapie

De nombreux organes tels que les poumons, l'oesophage, le foie, la prostate, les reins bougent avec la respiration [Keall et al. 2006]. En se concentrant sur le mouvement pulmonaire, les travaux de Seppenwoolde *et al.* [Seppenwoolde et al. 2002] ou encore de Plathow *et al.* [Plathow et al. 2004] ont montré que des tumeurs situées dans le bas du poumon ont un mouvement plus important que celui des tumeurs situées dans la partie supérieure. Dans le rapport de l'AAPM<sup>7</sup> [Keall et al. 2006], Keall *et al.* regroupent dans un tableau les mesures d'amplitude de tumeurs dans les 3 directions : antéro-postérieure, gauche-droite et cranio-caudale. Dans le cas général, les tumeurs ont un déplacement important dans la direction cranio-caudale pouvant aller jusqu'à 18.5 mm en

<sup>7</sup> Association américaine des physiciens médicaux, (en anglais : *American Association of Physicists in Medicine*)

moyenne dans cette direction. Au niveau temporel, Georges *et al.* [George et al. 2005] estiment une période moyenne entre 2 et 6 secondes pour un cycle respiratoire, avec une variabilité importante de cette période pendant le traitement.

Ce mouvement induit des incertitudes à tous les stades du traitement par radiothérapie : au cours de la prise d'images tomodensitométriques (TDM), lors de l'élaboration du plan de traitement et également au cours de la délivrance du traitement. En effet, lors de l'acquisition d'images TDM3D, le mouvement respiratoire introduit des artefacts significatifs sur l'image reconstruite [van Herk 2004] lorsqu'il y a interférence entre le mouvement de la tumeur et le déplacement rapide de la table du scanner ainsi qu'une grande vitesse de rotation du tube à rayons X. En ce qui concerne le plan de traitement, celui-ci est élaboré à partir d'images statiques. Nous verrons dans la section suivante (1.4.1) comment les marges sont adaptées pour tenir compte au mieux du mouvement. S'il n'est pas pris en compte, le mouvement des organes dû à la respiration peut mener à un sous-dosage de la tumeur lors du traitement et un sur-dosage des tissus environnants [Keall et al. 2006].

## 1.4 Les techniques actuelles de prise en compte du mouvement respiratoire

Différentes techniques permettant de compenser le mouvement respiratoire dans le traitement des cancers pulmonaires peuvent être actuellement mises en place. Nous pouvons les classer en trois types :

- les méthodes basées sur une dosimétrie adaptée en appliquant des marges en fonction du mouvement,
- les méthodes où la respiration du patient est contrôlée et le traitement adapté en fonction,
- les méthodes où le traitement est synchronisé avec la respiration non contrôlée du patient.

Cette partie se veut principalement descriptive. Nous donnerons un regard critique sur ces techniques en nous appuyant sur la littérature dans le chapitre suivant.

### 1.4.1 Une dosimétrie adaptée

Comme nous l'avons présenté précédemment, différentes marges de sécurité sont définies autour du volume tumoral à irradier (GTV, CTV, PTV). Afin de prendre en compte les mouvements et les déformations de la tumeur pendant l'irradiation, le rapport ICRU<sup>8</sup> 62 définit le volume cible interne (ITV) à partir du CTV. Le PTV, prenant en compte les modalités thérapeutiques (les éventuelles erreurs de positionnement du patient sur la table de traitement, les erreurs mécaniques liées à l'accélérateur et les erreurs dosimétriques), est ensuite calculé à partir de l'ITV. De nombreuses études ont tenté de proposer des méthodes de calcul des marges pour définir le volume cible prévisionnel (PTV) en radiothérapie [van Herk 2004]. La méthode décrite dans les travaux de van Herk *et al.* [van Herk et al. 2000] est largement employée. Cette méthode repose sur une analyse statistique des erreurs géométriques pouvant survenir aussi bien au cours de la préparation des traitements que de leur exécution. Deux composantes sont ainsi distinguées : les erreurs aléatoires et les erreurs systématiques.

En 2008, Wolthaus *et al.* [Wolthaus et al. 2008] ont proposé une nouvelle stratégie de définition des marges appelées " irradiation en position moyenne temporelle" (ou en anglais *Mid-position*). Cette technique robuste permet une réduction importante des marges de sécurité tout en restant simple à mettre en oeuvre. La position moyenne correspond à la position moyenne temporelle de la tumeur au cours du cycle respiratoire. Via un recalage déformable, la méthode de reconstruction de l'image de position moyenne consiste donc à calculer la position moyenne de la tumeur parmi toutes les phases du cycle respiratoire équi-reparties dans le temps. La figure 1.12 illustre les

<sup>8</sup>International Commission on Radiation Units - <http://www.icru.org>

différentes techniques de définition des marges de sécurité pour le traitement des tumeurs mobiles.

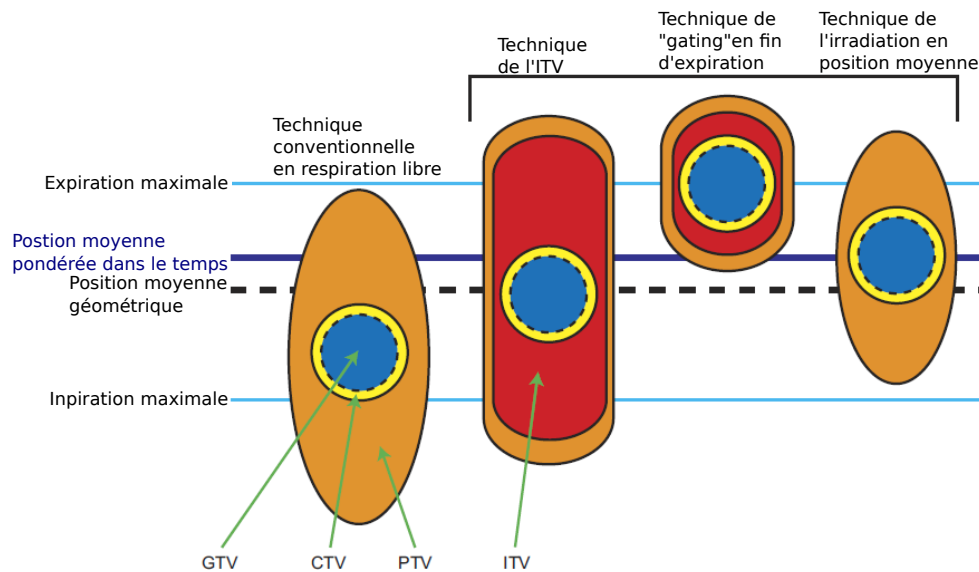


FIG. 1.12 – Représentation schématique de différentes techniques de définition des marges de sécurité pour le traitement des tumeurs mobiles, extrait de [Wolthaus et al. 2008]. Parmi les volumes représentés, le GTV est en bleu, le CTV est en jaune, le PTV est en orange et l'ITV est en rouge

## 1.4.2 Les traitements en respiration contrôlée

Certaines techniques nécessitent de contrôler la respiration du patient au cours du traitement. On parle alors d'asservissement respiratoire. Ces techniques ont pour objectif de contraindre la respiration du patient et donc de réduire les mouvements tumoraux. Nous décrivons ci-dessous les techniques les plus fréquemment employées dans les centres de radiothérapie, à savoir le blocage respiratoire passif (blocage volontaire de la part du patient) ou actif (à l'aide d'un appareil) ainsi que le traitement synchronisé avec la respiration (ou *gating*).

### 1.4.2.1 Blocage volontaire

Le blocage respiratoire (en anglais *DIBH* : *Deep Inspiration Breath Hold*) consiste à demander au patient de retenir sa respiration en fin d'inspiration profonde. En effet, à cet instant, l'augmentation du volume pulmonaire induit une diminution de densité des tissus pulmonaires et donc une diminution du pourcentage de tissus sains irradiés. Le patient visualise le signal respiratoire dans des lunettes. Il doit volontairement inspirer modérément pour atteindre un seuil et maintenir sa respiration. Au-delà du seuil, l'irradiation a lieu (figure 1.13). Le contrôle du signal respiratoire se fait par un spiromètre (mesure en temps réel de la quantité d'air inspirée et expirée). De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de ce système [Barnes et al. 2001], [Chapet 2007].

### 1.4.2.2 Blocage actif

Une autre technique d'asservissement respiratoire s'appelle l'*Active Breathing Coordinator* (ABC) [Wong et al. 1999], commercialisée par Elekta. Cette fois-ci, le blocage est réalisée de manière active. Le patient respire dans un module de circulation du flux d'air relié à un spiromètre. Un pince nez empêche le patient de respirer par le nez. Les mesures des flux sont détectées par le spiromètre et sont ensuite envoyées au système de gestion de l'appareil : le servo-ventilateur.

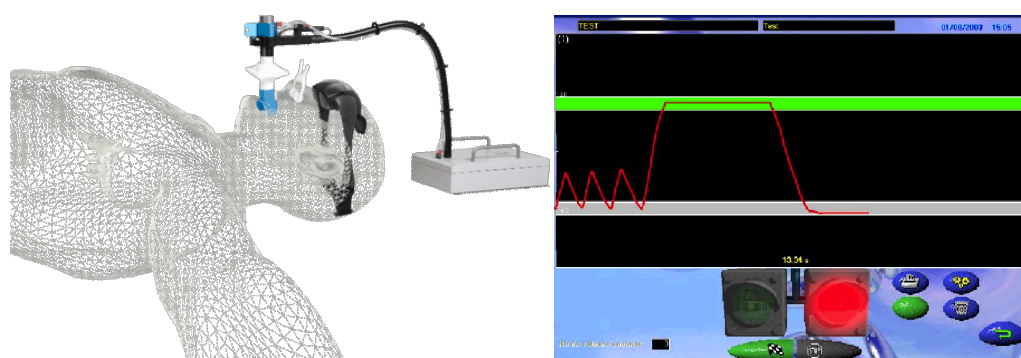


FIG. 1.13 – A gauche : spiromètre et lunette nécessaires au blocage volontaire. A droite : le blocage respiratoire initié par le patient déclenche automatiquement l'irradiation (zone verte)

Celui-ci effectue des corrections du signal et affiche la courbe de respiration sur un écran que le patient peut visualiser. Une fois que la respiration est régulière, le patient active le système en appuyant sur la poignée prévue à cet effet et passe à une phase d'inspiration forcée (figure 1.14). L'irradiation est déclenchée dès qu'un seuil est atteint. Contrairement à la technique DIBH où le patient contrôle ses apnées inspiratoires, l'ABC comporte une valve obstructive qui bloque la respiration du patient (contrôle actif du blocage). Quand l'opérateur active le système, le patient doit effectuer une inspiration profonde jusqu'à atteindre le seuil déterminé. La valve (ou ailette) est alors stoppée pendant un temps prédéfini, entraînant le blocage inspiratoire.

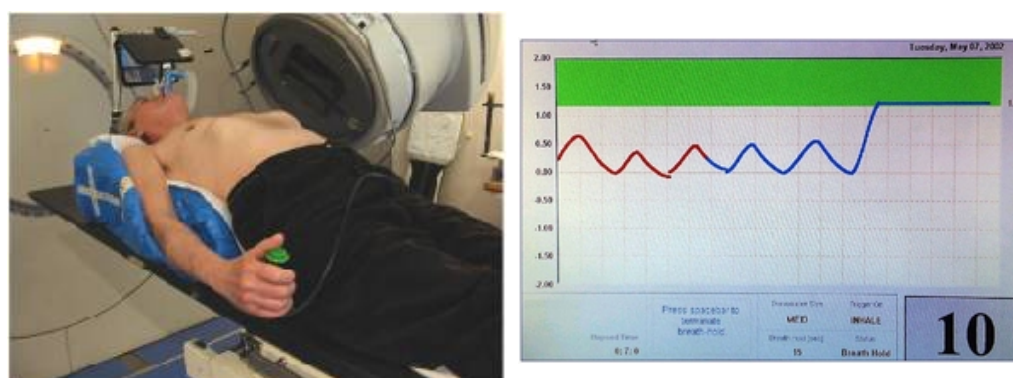


FIG. 1.14 – A gauche : patient traité à l'aide de l'appareil ABC. A droite : blocage respiratoire activé dans la zone verte coïncidant avec le déclenchement de l'irradiation

### 1.4.2.3 Le traitement synchronisé : *gating*

Le *gating* consiste à contrôler la respiration libre du patient et à irradier la tumeur dans une phase stable du cycle respiratoire [Kubo and Hill 1996]. Jiang [Jiang 2006] présente de façon détaillée les concepts relatifs au traitement par *gating*. Le signal respiratoire du patient est mesuré en temps réel. A partir de ce signal, le signal de synchronisation, basé soit sur la phase, soit sur l'amplitude, est généré. Il s'agit d'un signal binaire alternant les instants à 0 et les instants à 1. Lorsque le signal de synchronisation est à 1, l'irradiation est autorisée. La figure 1.15 illustre les deux types d'obtention du signal de synchronisation.

Le signal respiratoire peut être obtenu par différentes méthodes (voir section 2.2). La plus répandue utilise le système RPM (en anglais *Real time position Management*) développé par la société Varian. Le RPM se compose d'un cube radio-transparent équipé de 2 réflecteurs, d'une caméra CCD émettrice d'une lumière infrarouge et réceptrice du signal réfléchi par les réflecteurs et d'un logiciel associé asservissant une acquisition d'images et l'accélérateur à la position choisie



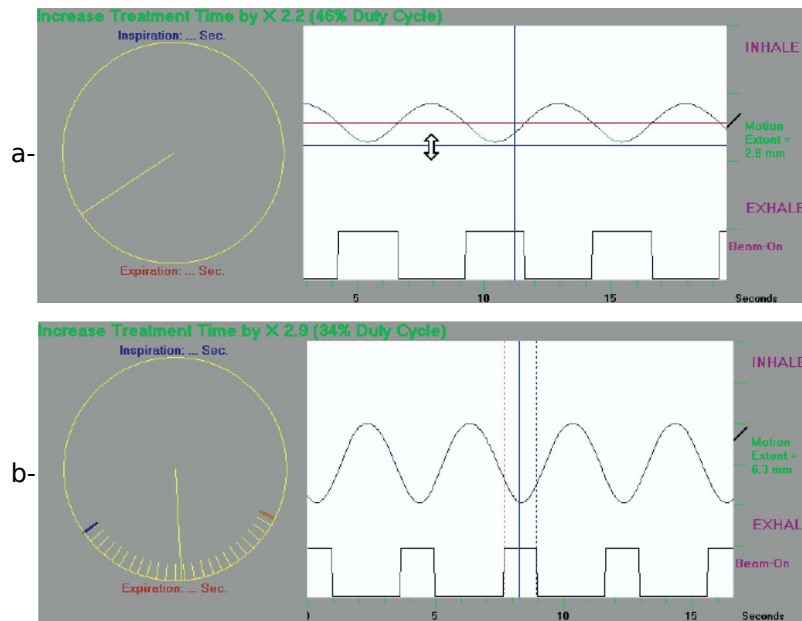


FIG. 1.15 – Deux modes d’obtention du signal de synchronisation, en utilisant l’interface du système RPM de la société Varian : a- basé de l’amplitude : le seuil est fixé en fonction de l’amplitude du signal, b- basé de la phase : le seuil est fixé en fonction des instants respiratoires. Figure extrait de [Jiang 2006].

du réflecteur (figure 1.16). Le système RPM permet de mesurer les déplacements en amplitude de la cage thoracique en suivant les mouvements du boîtier avec la caméra. Le boîtier est posé sur le thorax du patient. Ses réflecteurs renvoient la lumière d’un illuminateur infrarouge sur la caméra qui recueille en temps réel les données de positionnement du capteur. Vedam *et al.* [Vedam et al. 2001] ont déterminé les paramètres optimaux ainsi que la démarche à suivre afin de procéder à un traitement synchronisé de qualité. Il a ainsi été déterminé que la phase optimale dans le cycle respiratoire est l’expiration puisque elle correspond à une position relativement stable et reproductible de la tumeur.

### 1.4.3 Traitements en respiration libre

Parmi les techniques de prise en compte du mouvement respiratoire au cours du traitement par radiothérapie pour les cancers pulmonaires, celles présentées dans cette section ne requiert aucun contrôle de la respiration pour le patient. Le mouvement respiratoire est appréhendé sans chercher à le supprimer.

#### 1.4.3.1 Contentions

Pour les traitements en hypofractionnement, appelés stéréotaxie extracrânienne, la dose délivrée à chaque séance (7 à 20 Gy) est beaucoup plus élevée que celles délivrée en traitement conventionnel (2 Gy) et le nombre de séances fortement réduites (environ 5 séances contre 35). Contrairement aux traitements à fractionnement classique, il nécessite une très grande précision balistique. Une contention particulière est alors utilisée afin d’assurer un repositionnement optimal et une limitation des mouvements respiratoires : un cadre stéréotaxique associé à un système de compression diaphragmatique développé par la société Elekta. Le patient est installé dans le cadre stéréotaxique (SBF pour le terme anglais *Stereotactic Body Frame*). Une vis de serrage sur une plaque posée sur l’abdomen (au niveau du diaphragme) permet de limiter l’amplitude respiratoire (figure 1.17).

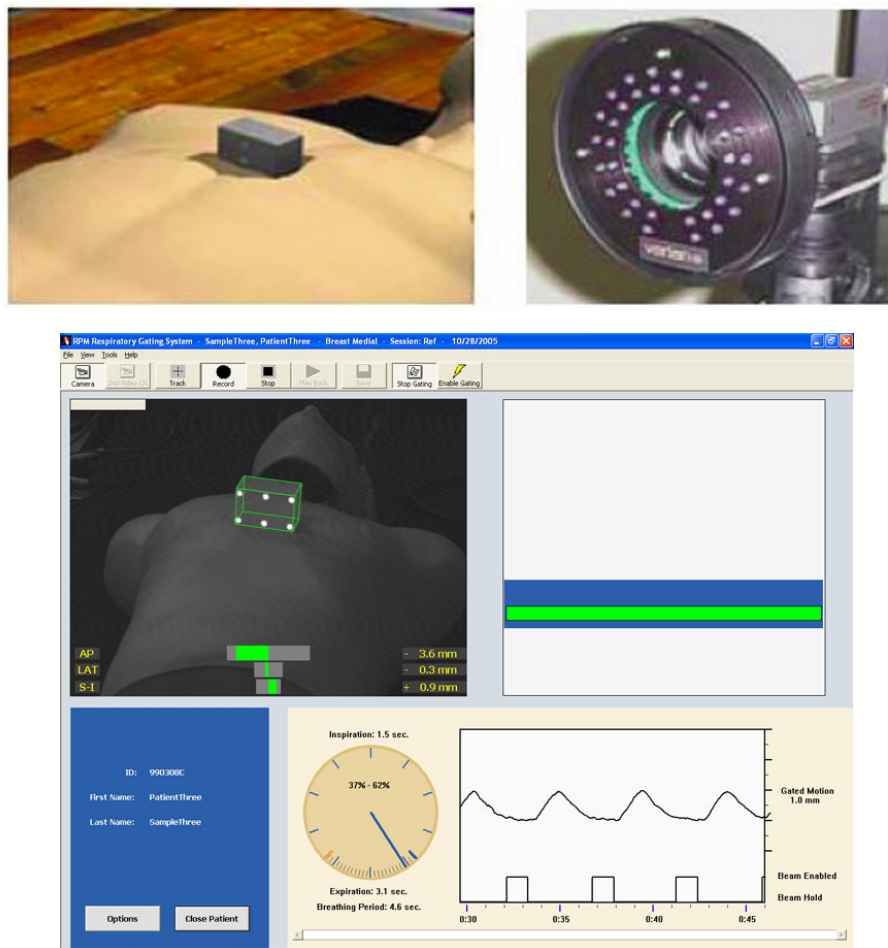


FIG. 1.16 – Les différents composants du système RPM : *en haut à gauche* : le boîtier radio-transparent équipé de 2 réflecteurs, *en haut à droite* : la caméra émettrice d'une lumière infrarouge et réceptrice du signal réfléchi par les réflecteurs, *en bas* : le logiciel asservissant l'acquisition d'images et l'accélérateur



FIG. 1.17 – Cadre stéréotaxique avec plaque de compression abdominale (Stereotactic **B**ody **F**rame)

### 1.4.3.2 Le système Cyberknife

Le terme *tracking* est un terme général regroupant les techniques de suivi tumoral au cours de la respiration. Le seul système commercialisé et utilisé en clinique à l'heure actuelle faisant du *tracking* est le *Cyberknife*. La première version de ce système est apparue il y a une vingtaine d'année [Guthrie and Adler 1992] et sa toute dernière version a été commercialisée en Avril 2010. Ce robot, décrit dans de nombreux rapports techniques au cours des années 1990 [Adler et al. 1997] [Adler et al. 1999] [Schweikard and Adler 1997], rassemble à la fois les propriétés de la stéréotaxie et du *tracking*. En effet, cette technique apparentée à la radiochirurgie, a la capacité d'irradier avec un fin pinceau de faisceaux (photons de 6 MV) des petites lésions pulmonaires en synchronisation respiratoire. L'accélérateur linéaire est montée sur une tête robotisée à 6° de liberté permettant ainsi d'atteindre de nombreuses cibles indépendantes (non-isocentriques) et d'effectuer des traitements non-coplanaires de hautes précisions. Deux radiographies par rayons X sont prises orthogonalement pour mesurer les erreurs en translation et en rotation. Ces radiographies sont comparées aux images reconstruites (communément appelées DRR : *digitally reconstructed radiographs*) issues du scanner de planification. La structure de l'appareil permet d'apporter des corrections sur les trois translations et les trois rotations. Ce procédé est très rapide (quelques secondes) et permet de suivre et de corriger le traitement en fonction des mouvements de la tumeur pendant le traitement.

Dans le cas du traitement du cancer pulmonaire, le suivi tumoral est réalisé à l'aide d'une veste composée de nombreux marqueurs optiques repérés par un système de caméra stéréo. Un modèle de mouvement faisant la corrélation entre le mouvement externe du patient (veste) et le mouvement de la tumeur est intégré au logiciel *Synchrony* qui fournit alors le suivi en temps réel des tumeurs mobiles. Des clichés radiographiques pris régulièrement au cours du traitement permettent de s'assurer que la corrélation est toujours valide. L'article de [Kilby et al. 2010] fournit une description technique complète du système *Cyberknife*. La figure 1.18 illustre les principaux éléments de ce système.

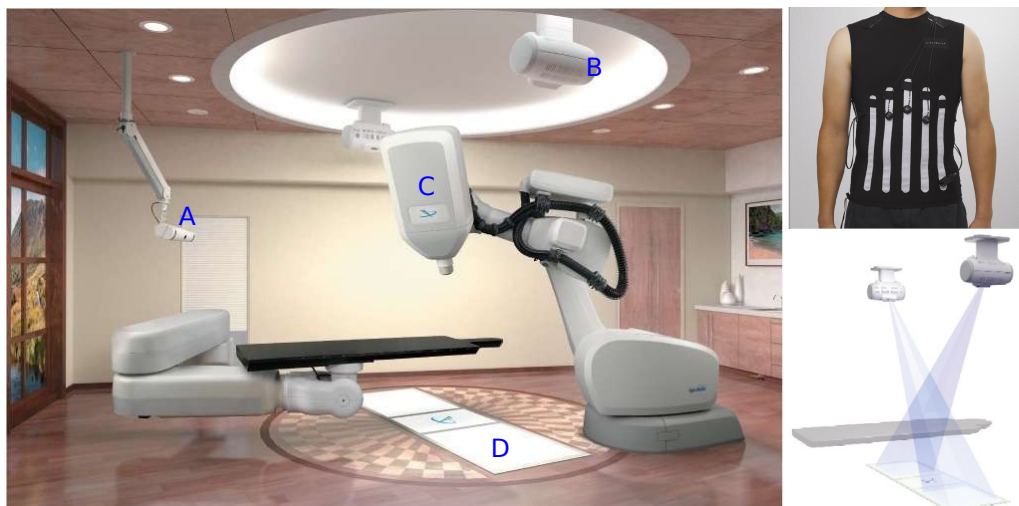


FIG. 1.18 – Les principaux éléments du système *Cyberknife*. A gauche : A : caméra de synchronisation, B : tubes à rayons X, C : accélérateur linéaire, D : détecteurs à rayons X pour l'imagerie. En haut à droite : veste munie de capteurs optiques nécessaires à la synchronisation respiratoire dans le cas de traitements de cancers pulmonaires. En bas à droite : illustration de la prise d'images radiographiques

## 1.5 Conclusion

Nous venons de dresser le contexte médical de nos travaux de recherche à travers la description du traitement des cancers bronchiques non à petites cellules par radiothérapie. Nous avons abordé la problématique du mouvement respiratoire pour ce type de cancer. Ce mouvement doit impérativement être pris en compte afin d'éviter un surdosage des tissus sains et un sous-dosage de la tumeur. Nous avons présenté en dernière partie de ce chapitre les techniques actuelles de compensation de mouvement. Le chapitre suivant fera l'objet d'un état de l'art sur ces techniques ainsi que celles en cours de développement, permettant ainsi de positionner nos travaux de recherches par rapport à la littérature.



# 2

## Contexte Scientifique

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>38</b>
<b>2.2</b>	<b>État de l'art : Détection et prise en compte du mouvement respiratoire dans la salle de traitement</b>	<b>40</b>
2.2.1	Méthodes indirectes utilisant des mesures externes	40
2.2.2	Méthodes directes et hybrides avec marqueurs implantés	42
2.2.3	Méthodes directes et hybrides sans marqueur implanté	44
<b>2.3</b>	<b>Notre approche</b>	<b>47</b>
2.3.1	Objectif	47
2.3.2	Les principales étapes de notre approche	47
2.3.3	Contenu du manuscrit	51

## 2.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons établi le contexte médical de nos travaux : le traitement par radiothérapie du cancer du poumon. Nous avons ainsi vu la problématique que pose le mouvement respiratoire et les techniques actuellement mises en place en clinique pour l’appréhender. L’objectif de ce chapitre est de situer nos travaux dans leur contexte scientifique à travers un état de l’art non-exhaustif sur la prise en compte du mouvement respiratoire dans la salle de traitement dans le cadre de la radiothérapie du poumon.

Le but de la radiothérapie est de délivrer le maximum de dose à la tumeur tout en épargnant au mieux les tissus sains. Dans le cas de tumeurs pulmonaires, le mouvement entraîné par la respiration complexifie grandement le traitement. Plusieurs études ont permis d’améliorer la compréhension du mouvement [Shirato et al. 2004], [Goitein 2004], [Keall et al. 2006], [Rit et al. 2011]. Le mouvement de la tumeur est tri-dimensionnel, la position moyenne de la tumeur peut dériver, sa période et son amplitude intra- et inter-séances peuvent évoluer. Un système idéal de traitement doit pouvoir adapter dynamiquement la distribution de la dose aux changements de position de la tumeur.

Comme nous l’avons vu dans la dernière partie du chapitre précédent (section 1.4), différentes techniques sont actuellement mises en oeuvre en clinique pour compenser le mouvement respiratoire. Pour certaines de ces méthodes, telles que le DIBH ou l’ABC, l’irradiation n’est déclenchée que lorsque le patient est en apnée. Le mouvement de la tumeur étant significativement réduit dans de telles situations, ces méthodes sont particulièrement intéressantes dans le cas des tumeurs pulmonaires. Cependant, ces approches peuvent être fatigantes pour les patients, parfois stressantes et ne sont pas applicables à tout le monde (personnes très âgées, insuffisants respiratoires). De plus, ces techniques nécessitent un entraînement pour le patient et sont souvent contraignantes.

Nous avons également présenté les techniques utilisant des compressions abdominales visant à limiter les mouvements respiratoires. Les récents travaux de Bouilhol *et al.* [Bouilhol et al. 2011] ont cependant montré que pour les patients ayant des tumeurs situées dans les lobes supérieurs ou médians, la compression abdominale n’apporte pas d’améliorations cliniquement pertinentes tant sur le plan de la diminution de l’amplitude du mouvement de la tumeur que sur le plan dosimétrique. En effet, pour les patients inclus dans l’étude, Bouilhol *et al.* ont montré qu’avec l’utilisation de la compression, l’amplitude du mouvement est réduite en moyenne de 3.5 mm pour celles situées dans le lobe inférieur du poumon mais uniquement de 0.8 mm pour celles situées dans les lobes supérieurs et médians. Le volume de l’ITV n’a quasiment pas diminué malgré l’utilisation de la compression pour les tumeurs situées dans les lobes médians et supérieurs.

Les techniques telles que le *gating* où la dose est délivrée uniquement lorsque la respiration du patient se trouve dans une fenêtre temporelle prédéfinie du cycle respiratoire (typiquement la fin d’expiration), ou encore les techniques de suivi de la tumeur au cours du traitement (mieux connues sous le terme anglais *tracking*) sont prometteuses car elles permettent de réduire les complications sur les tissus sains et d’améliorer le contrôle local de la tumeur, tout en ne contraignant pas le patient. Le *gating* est une technique considérée comme fiable, plus accessible qu’avant avec les nouveaux systèmes vendus, mais reste difficile à mettre en oeuvre et n’est pas encore largement répandu. Le *tracking* est potentiellement la meilleure des techniques pour les traitements en stéréotaxie extracrânienne grâce à sa potentielle efficacité et grande précision mais reste encore un défi technique. En faisant une recherche bibliographique dans *MEDLINE*<sup>1</sup> avec les termes “*tumor tracking radiotherapy lung*”<sup>2</sup>, on peut constater que le nombre de références sur ces thèmes est passé de 1 en 1998 à plus de 30 à partir de 2008 (figure 2.1).

Le *gating* et le *tracking* sont des techniques indépendantes et peuvent coexister. Ces méthodes reposent sur la détection et le suivi de la respiration au cours du traitement. Dieterich *et al.* [Die-

---

<sup>1</sup>MEDLINE est une base de données bibliographiques qui couvre tous les domaines médicaux de l’année 1966 à nos jours

<sup>2</sup>En français : tumor=tumeur, tracking = terme général qui désigne le suivi tumoral, radiotherapy = radiothérapie, lung = poumon

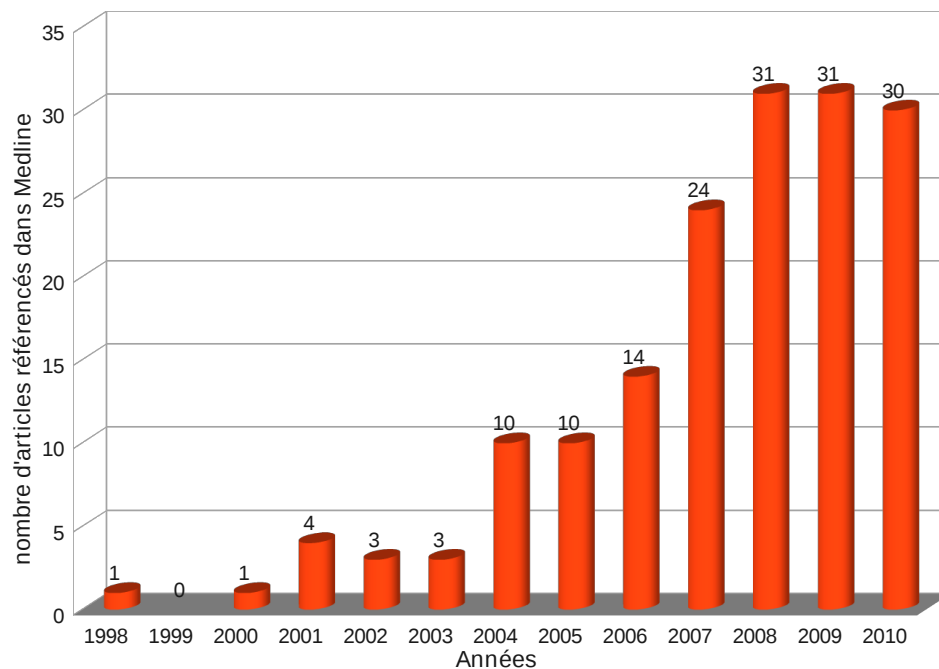


FIG. 2.1 – Évolution du nombre de références indexées dans Medline avec une recherche utilisant les termes suivant : “*tumor tracking radiotherapy lung*”

terich et al. 2008] ont imaginé un système idéal de localisation. Ce système devrait posséder les capacités suivantes :

- effectuer des mesures en temps réel,
- imager parallèlement l’anatomie des structures et les fonctionnalités physiologiques (par exemple des inflammations),
- posséder un grand champ de vue de façon à pouvoir imager en même temps le volume cible et les structures environnantes,
- être non-invasif.

Bien que ce système idéal n’ait pas encore été conçu, de nombreuses méthodes de suivi dynamique ont été proposées dans la littératures et sont généralement regroupées en trois classes:

- *indirectes* : le mouvement respiratoire est mesuré à partir d’éléments externes au patient (spiromètre, ceinture abdominale, hauteur du thorax),
- *directes* : le mouvement respiratoire est détecté à partir d’images radiographiques (kilovolt), typiquement des séquences fluoroscopiques (ensemble de projections 2D acquises au cours du temps, décrit dans la section 3.2.1), à l’aide ou non de marqueurs implantés dans le poumon, autour de la tumeur,
- *hybrides* : il s’agit d’une combinaison des méthodes directes et indirectes où le suivi respiratoire est effectué alternativement avec des informations externes et internes.

A travers l’état de l’art que nous proposons dans la section suivante, nous passons en revue ces différentes méthodes de détection ayant pour finalité le *gating* ou le *tracking*. Comme nous le verrons, le *tracking* passe également par une étape de prédiction de la position de la tumeur. Nous avons choisi de présenter ces techniques de la façon suivante : les méthodes indirectes dans un premier temps, puis les méthodes directes et hybrides nécessitant l’implantation de marqueurs dans ou autour de la tumeur, et enfin les méthodes directes et hybrides sans marqueur implanté.

Nous introduirons nos travaux dans la dernière section et les situerons par rapport à cet état de



l'art.

## 2.2 État de l'art : Détection et prise en compte du mouvement respiratoire dans la salle de traitement

### 2.2.1 Méthodes indirectes utilisant des mesures externes

Les méthodes utilisant des informations externes pour mesurer et prendre en compte le mouvement respiratoire au cours du traitement ont pour finalité les traitements en *gating*. Kubo et Hill [Kubo and Hill 1996] ont été les pionniers dans le développement de l'idée de synchroniser le traitement à l'aide de capteurs externes : capteurs de températures, ceinture abdominale mesurant la variation du diamètre de l'abdomen, spiromètre. Le système le plus répandu pour synchroniser le traitement avec un signal externe est le RPM (section 1.4.2.3) mesurant les variations de la hauteur de l'abdomen et dont les capacités ont largement été étudiées [Ramsey et al. 1999], [Vedam et al. 2001], [Mageras et al. 2001], [Jiang 2006].

L'utilisation d'informations externes pour synchroniser le traitement avec la respiration est basée sur l'hypothèse que la corrélation entre le signal externe et le mouvement de la tumeur est stable au cours du traitement, ce qui peut ne pas être vrai. Cette hypothèse a fait l'objet de nombreuses études. Vedam *et al.* ont étudié la corrélation entre le mouvement de la surface abdominale et le mouvement cranio-caudal de la hauteur du diaphragme; et ont observé des variations de cette corrélation [Vedam et al. 2003]. Hoisak *et al.* ont montré une corrélation variable entre la position de la tumeur et des mesures issues de capteurs externes (volume d'air inspiré et hauteur de l'abdomen) [Hoisak et al. 2004]. Tsunashima et al. ont trouvé que la forme du signal respiratoire ne correspondait pas précisément au mouvement 3D de la tumeur [Tsunashima et al. 2004]. Ahn *et al.* ont montré que cette corrélation varie en fonction de la localisation de la tumeur dans le poumon et de la direction du mouvement (antéro-postérieure ou cranio-caudale) [Ahn et al. 2004]. Mageras *et al.* ont observé pour un patient un décalage de 0.7 secondes entre la phase du mouvement du diaphragme et celles de capteurs externes [Mageras et al. 2001]. Ionascu *et al.* ont montré que globalement la corrélation interne-externe était bonne [Ionascu et al. 2007]. Ils ont cependant relevé des décalages temporels imprévisibles entre 0.4 et 0.6 secondes entraînant des discordances d'amplitude de 2.5 à 4.7 mm.

Le tableau 2.1, inspiré de [Keall et al. 2006] et réactualisé avec les publications parues ultérieurement, récapitule les observations des articles traitant de la corrélation du mouvement de la tumeur ou des organes et d'un signal externe.

La figure 2.2 extraite de [Keall et al. 2006] illustre les fenêtres temporelles de 2 traitements en *gating* basé sur un signal externe et les différences qu'il y aurait avec un traitement basé sur le mouvement exacte de la tumeur. Dans un premier cas (image de gauche), le mouvement interne et le signal externe sont bien corrélés, les fenêtres temporelles où l'irradiation a lieu correspondent bien à des instants où la tumeur se trouve spatialement dans une situation stable (correspondant à la fin d'expiration). Dans le deuxième cas (image de droite), les signaux interne et externe ne sont pas exactement en phase : le mouvement externe mesuré est en avance sur le mouvement de la tumeur. Ainsi, lors des instants d'irradiation établis à partir du signal externe, la tumeur se trouve au milieu de son parcours et non à une extrémité. Il risque alors d'y avoir un sous-dosage de la tumeur et un sur-dosage des tissus sains.

organe (direction de la mesure) <i>source</i>	signal respiratoire	N patients (mesures)	Coefficient de corrélation	Décalage de phase	Sources
Diaphragme (CC) <i>fluoroscopie</i>	déplacement abdominal	5 (60)	0.82-0.95	x	[Vedam et al. 2003]
Tumeur et diaphragme <i>fluoroscopie</i>	déplacement abdominal	43	0.41-0.94	faible décalage	[Ahn et al. 2004]
Tumeur (CC) <i>fluoroscopie</i>	Spiromètre et déplacement abdominal	11(23)	0.39-0.99	-0.65 - 0.5 s	[Hoisak et al. 2004]
Tumeur (3D) 2 <i>fluoroscopies</i> <i>orthogonales</i>	déplacement abdominal	26	Le signal respiratoire ne correspond pas toujours précisément au mouvement 3D de la tumeur	Principalement entre 0 - 0.3 s parfois >1s	[Tsunashima et al. 2004]
vaisseau du poumon <i>IRM cine</i>	déplacement abdominal	4	CC : 0.87±0.23 AP : 0.44±0.27	x	[Koch et al. 2004]
Diaphragme <i>fluoroscopie</i>	déplacement abdominal	6	4 patients : 0.95 patient 2 : 0.66 patient 5 : 0.53	4 patients: x patient 2 : 0.5s patient 5 : 0.7s	[Mageras et al. 2001]
Tumeur (3D) <i>fluoroscopie</i>	déplacement abdominal	10	CC : >0.9 AP : 0.2-0.9	CC : <0.2s AP : -0.5 - 0.2 s	[Ionascu et al. 2007]

Abréviation : CC=cranio-caudal, AP=antéro-postérieure

TAB. 2.1 – Observations sur la corrélation du mouvement de la tumeur ou des organes et d'un signal externe dans la littérature

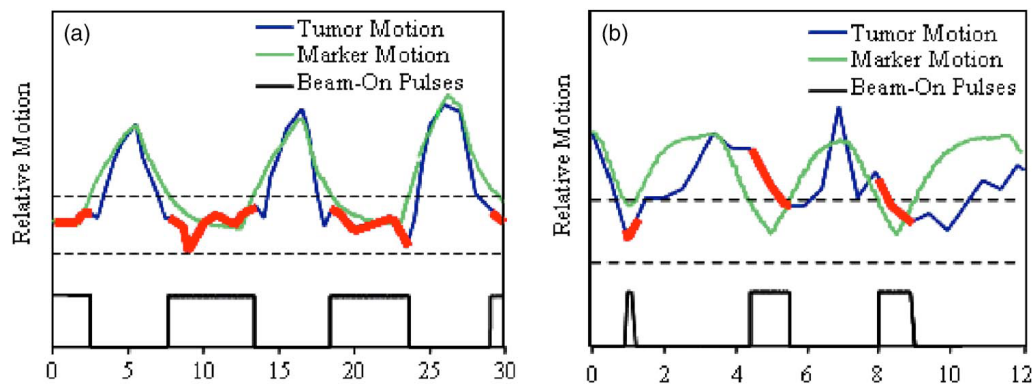


FIG. 2.2 – Les limites du traitement synchronisé avec la respiration se basant sur un signal externe. Il s’agit d’une comparaison entre le mouvement externe (*Marker Motion*) d’un patient et le mouvement du volume cible à irradier (*Tumor Motion*) dans un cas où il n’y a pas de décalage de phase (a) et dans un cas où il y a un décalage de phase (b). Le signal de synchronisation est non nul lorsque le signal issu du mouvement des marqueurs (courbe verte) se trouve entre les 2 lignes en pointillées. Les instants d’irradiation sont surlignés en rouge sur la courbe du mouvement du volume cible. Extrait de [Keall et al. 2006]

Yan *et al.* [Yan et al. 2006] ont étudié la corrélation entre le mouvement interne de la tumeur et le mouvement de plusieurs marqueurs externes positionnés sur le thorax. Cette étude conclut que la corrélation interne-externe est variable et complexe mais peut-être améliorée en utilisant non pas un mais la combinaison de plusieurs marqueurs externes.

Pour conclure cette partie, nous pouvons retenir que le grand avantage d’un signal de synchronisation issu d’informations externes est qu’il est non-invasif, relativement facile à acquérir et ne requiert aucune dose d’irradiation supplémentaire pour imager. Ce signal externe n’est cependant pas équivalent au mouvement de la tumeur et faire confiance aveuglément aux informations externes peut-être source d’erreurs. Plus particulièrement, la corrélation entre le mouvement de la tumeur et le signal issu de capteurs externes peut changer au cours du temps.

## 2.2.2 Méthodes directes et hybrides avec marqueurs implantés

### 2.2.2.1 Méthodes directes

Dans cette section, nous nous intéressons au système de suivi tumoral en temps réel RTRT (en anglais *Real Time Tumor Tracking*) développé conjointement par l’université d’Hokkaido au Japon et la société Mitsubishi, mais qui n’a finalement pas été commercialisé. Ce système de *tracking* est basé sur la détection par radiographie de marqueurs implantés pour délivrer un signal de synchronisation. La description du système RTRT a été publiée à travers un grand nombre d’articles au début des années 2000 [Shirato et al. 2000], [Seppenwoolde et al. 2002], [Shirato et al. 2003], [Harada et al. 2002], [Shirato et al. 2004]. Comme le présente la figure 2.3, le système d’imagerie du RTRT est composé de 4 couples imageur à rayons X / amplificateur de brillance. Les imageurs à rayons-X sont disposés dans le sol alors que les amplificateurs de brillance sont au plafond. A un temps donné au cours du traitement, en fonction de l’angle de l’accélérateur linéaire, 2 des 4 imageurs acquièrent des séquences fluoroscopiques. Pour localiser la tumeur, une bille en or de 2 mm de diamètre est implantée à l’intérieur ou autour de la tumeur. La position 3D du marqueur, visible à l’imagerie X, est directement repérée sur les séquences fluoroscopiques dont la fréquence d’acquisition est de 30 images par seconde [Shirato et al. 2000]. L’accélérateur linéaire est synchronisé de sorte à n’irradier la tumeur que lorsque les coordonnées du marqueur correspondent bien à la position planifiée, avec une marge d’erreur pouvant aller de  $\pm 1$  à  $\pm 3$  mm d’erreurs [Shimizu et al. 2001]. Le système RTRT image en continu les marqueurs à une fréquence élevée, ajoutant ainsi une dose non négligeable au traitement (la dose estimée à la surface de la peau par

un des imageurs peut aller jusqu'à 1200 mGy/h) [Shirato et al. 2004].

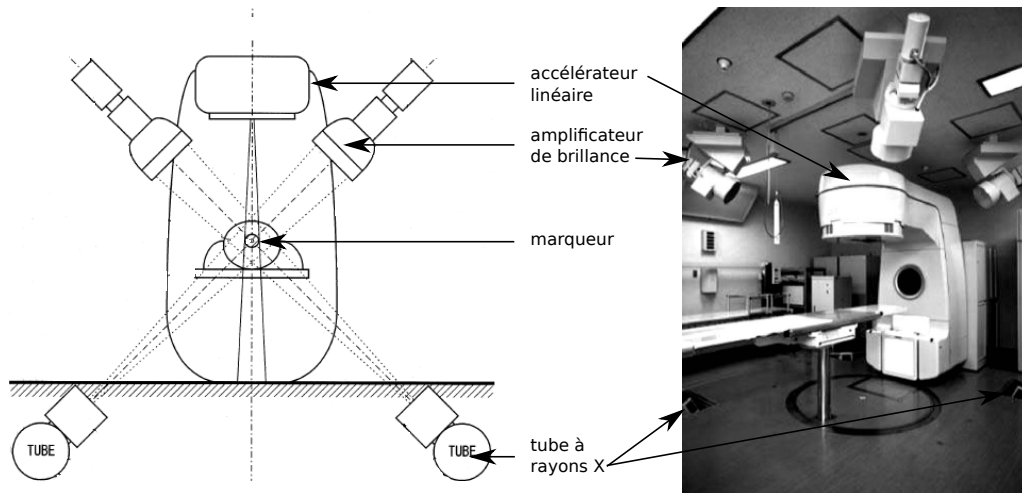


FIG. 2.3 – Description du système RTRT. A gauche, schéma du système RTRT, extrait de [Shirato et al. 2000]. A droite, photographie du système RTRT extrait de [Jiang 2006]

### 2.2.2.2 Méthodes hybrides

Afin de limiter la dose supplémentaire due à l'imagerie, plusieurs méthodes hybrides combinant le suivi respiratoire avec un capteur externe et un système d'imagerie ont été proposées [Schweikard et al. 2004], [Wu et al. 2008], [Cho et al. 2008]. Le principe est le suivant :

- apprentissage de la relation entre les capteurs externes et le(s) marqueur(s) interne(s),
- suivi respiratoire effectué en continu avec les capteurs externes à partir desquels la position de la tumeur est estimée,
- acquisition à intervalle régulier de la position du marqueur interne à l'aide d'une imagerie à rayons X, permettant de re-calibrer la corrélation entre le mouvement interne de la tumeur et le mouvement des marqueurs externes [Schweikard et al. 2006].

Les systèmes *Cyberknife* et RTRT sont basés sur ce principe [Murphy 2004], [Schweikard et al. 2000]. Des marqueurs sur l'abdomen du patient sont constamment suivis et utilisés pour estimer la position de la tumeur. Des images à rayons X permettant de détecter le ou les marqueurs implantés sont acquises périodiquement (toutes les 30 ou 60 secondes) afin de mettre à jour la corrélation interne/externe. Seppenwoolde *et al.* [Seppenwoolde et al. 2007] ont proposé un modèle linéaire et un modèle polynomial pour relier la position 1D des marqueurs externes  $r$  et les coordonnées 3D des marqueurs implantés  $X$  selon les équations (2.1) et (2.2):

$$X = Ar + B \quad (2.1)$$

et

$$X = Ar^2 + Br + c \quad (2.2)$$

où  $A$ ,  $B$  et  $C$  sont les paramètres du modèle. Ceux-ci sont déterminés juste avant le traitement, lors de la mise en place du patient. Au cours du traitement, à chaque nouvelle acquisition d'images, les paramètres sont mis à jour sur le principe d'une fenêtre glissante : les données les plus anciennes sont laissées de côté au profit des nouvelles données. Kanoulas *et al.* ont étudié différentes possibilités de mettre à jour le modèle linéaire établi dans la phase d'apprentissage [Kanoulas et al. 2007]. Ils ont ainsi montré qu'en imposant à la droite de corrélation linéaire de passer exactement par le dernier point acquis, le système est plus précis.

Wu *et al.* ont proposé une méthode permettant d'améliorer le traitement en *gating* avec le système RTRT [Wu et al. 2008]. Dans cette méthode, le signal externe est acquis en continu à haute

fréquence. Le signal interne en revanche est acquis à intervalle irrégulier à basse fréquence (0.5 Hz ou moins) à l'approche de la fenêtre temporelle d'irradiation. La corrélation interne/externe basée sur l'amplitude du mouvement est dans un premier temps établie juste avant le traitement. Au cours du traitement, la corrélation interne/externe est mise à jour à partir d'un modèle basée cette fois-ci sur la phase.

Pour toutes ces méthodes, le système d'imagerie utilisé est stéréoscopique (avec 2 imageurs kV) permettant ainsi d'obtenir les coordonnées 3D du marqueur implanté. Cho *et al.* ont montré qu'il était également possible d'obtenir des résultats similaires dans le cadre de traitement en *tracking*, alternant signal externe et localisation des marqueurs implantés à partir d'un système d'imagerie monoscopique, comme c'est le cas pour plusieurs constructeurs (Varian, Elekta, Siemens) [Cho et al. 2008], [Cho et al. 2010].

### 2.2.2.3 Discussion

L'implantation de marqueurs permet de localiser précisément la tumeur [Chen et al. 2001]. Cependant, de nombreuses études ont montré qu'une telle implantation dans le poumon pouvait entraîner des pneumothorax [Topal and Ediz 2003], [Laurent et al. 2000a], [Laurent et al. 2000b]. Il a également été montré que les marqueurs pouvaient migrer au bout de 2 semaines, changeant ainsi la planification prévue [Imura et al. 2005].

Le système *Cyberknife* est le seul système de *tracking* actuellement utilisé en clinique. A l'origine, l'utilisation de marqueurs implantés était systématique avec cette technique. Cette approche restant invasive, les recherches s'orientent vers des approches alternatives moins invasives. Ainsi, la dernière version du *Cyberknife* propose de n'avoir recourt à des marqueurs implantés que pour des cibles à tissus mous qui ne sont fixées ni au crâne ni à la colonne vertébrale (par exemple la prostate, le pancréas, le foie). Pour le poumon, lorsque la tumeur est visible sur les images radiographiques (dans le cas contraire, le système préconise l'implantation de marqueurs), une nouvelle méthode de traitement intitulée *Xsight Lung Tracking* a été proposée [Kilby et al. 2010]. Cette approche commence par un alignement global du patient en utilisant la région de la colonne vertébrale la plus proche de la tumeur. Cet alignement n'a lieu qu'une seule fois en début de traitement. Le suivi en temps réel de la tumeur est ensuite effectué par recalage d'images de la région de la tumeur entre les images issues de la planification et les radiographies acquises au cours du traitement. Cette méthode n'est cependant possible que si la tumeur est visible sur les radiographies, soit dans environ 50% des cas. L'algorithme de suivi de la tumeur pour cette technique est plus efficace pour des tumeurs dont le diamètre dépasse 15 millimètre et qui sont situées à proximité du diaphragme.

## 2.2.3 Méthodes directes et hybrides sans marqueur implanté

### 2.2.3.1 Méthodes directes

La faisabilité de synchroniser le traitement du cancer du poumon en se basant directement sur les séquences fluoroscopiques, sans l'implantation de marqueurs a commencé à faire l'objet d'études à partir de 2005 avec l'équipe du MGH<sup>3</sup> à Boston [Berbeco et al. 2005]. La méthode qu'ils proposent est basée sur la fluctuation de l'intensité, sur des séquences fluoroscopiques, due à la variation d'air dans le poumon et donne ainsi une information relative à la phase respiratoire. Un signal de synchronisation est généré en calculant le coefficient de corrélation entre une image de référence construite juste avant le traitement à partir d'une séquence fluoroscopique d'apprentissage (figure 2.4) et les images acquises pendant le traitement. L'image de référence correspond à la moyenne des images de la séquence fluoroscopique d'apprentissage dont l'intensité relative au cours du temps se trouve en dessous d'un certain seuil. Pour chacune des images acquises avant ou

---

<sup>3</sup>Massachusetts General Hospital, Boston, États-Unis

pendant le traitement, un filtre permettant de réhausser le mouvement est appliqué en soustrayant à chaque pixel de l'image, l'intensité moyenne temporelle de ce pixel.

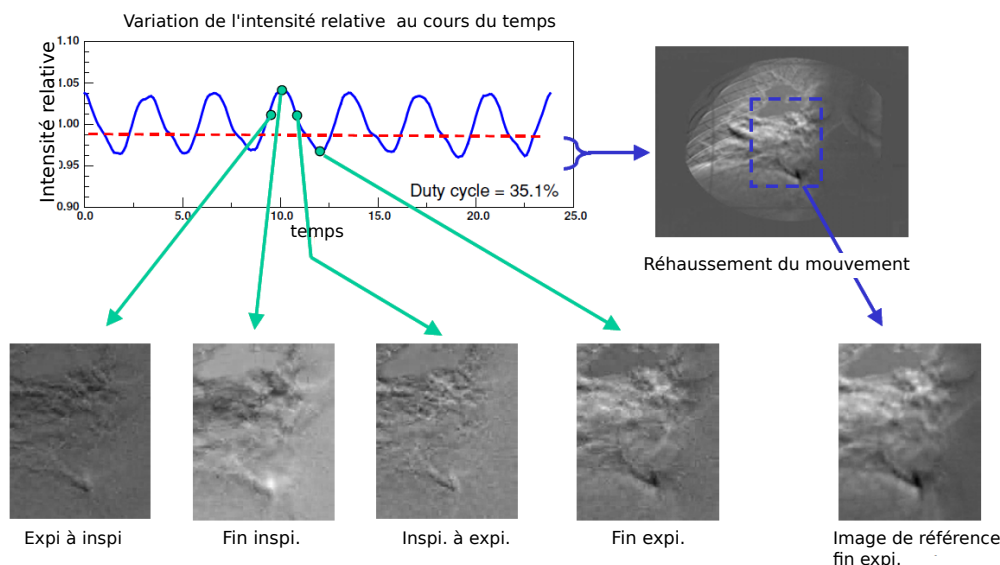


FIG. 2.4 – Abréviations : Expi = Expiration. Inspi = Inspiration. Illustration de la méthode de Berbeco *et al.*. Courbe : Moyenne des intensités relatives sur une région d'intérêt (ROI), au cours du temps. En haut à droite : image de référence correspondant à la moyenne des images dont l'intensité relative au cours du temps se trouve en dessous d'un certain seuil. En bas : Illustration de la variation d'intensité sur une ROI à différents instants du cycle respiratoire (Extrait de [Berbeco *et al.* 2005]).

Cette équipe a par la suite proposé différentes méthodes pour générer le signal de synchronisation [Cui *et al.* 2007b], [Cui *et al.* 2007a], [Cui *et al.* 2008]. Le schéma bloc de la figure 2.5 illustre le principe de base d'obtention du signal de synchronisation.

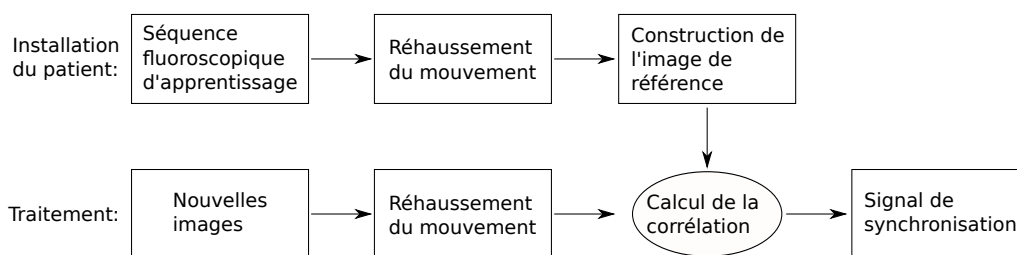


FIG. 2.5 – Schéma bloc illustrant le principe de la méthode de Berbeco *et al.*, de l'apprentissage à la génération du signal de synchronisation (inspiré de [Cui *et al.* 2007b]).

L'équipe de S.B. Jiang à San Diego en Californie a également proposé plusieurs méthodes pour détecter le mouvement respiratoire à partir de séquences fluoroscopiques. Ainsi, Xu *et al.* proposent de suivre la tumeur à partir d'un modèle de forme [Xu *et al.* 2007]. L'initialisation de ce modèle passe par une phase d'apprentissage où la tumeur est manuellement contourée à 9 instants différents du cycle respiratoire. Xu *et al.* ont ensuite proposé une nouvelle méthode basée sur un algorithme de flux optique (selon la méthode de Horn *and* Schunck [Horn *and* Schunck 1981]) pour déterminer le déplacement de la tumeur, puis affinée par un algorithme de mise en correspondance de blocs pour déterminer la position exacte [Xu *et al.* 2008]. L'erreur annoncée sur la localisation de la tumeur est de 1.4 pixels dans 95% des cas. Toujours dans l'équipe de San Diego, Lin *et al.* ont proposé une méthode basée sur la corrélation entre le mouvement de la tumeur et la position des structures environnantes dont la représentation paramétrique du mouvement est

déterminée au préalable à l'aide d'une analyse en composante principale [Lin et al. 2009a], [Lin et al. 2009b]. La position de la tumeur est ensuite prédite avec différentes méthodes de régression (réseaux de neurones, régression polynomiale, machines à vecteurs de support). L'erreur moyenne obtenue est de 2.1 pixels. Les méthodes présentées à l'instant nécessitent toute un apprentissage au préalable à l'aide d'une séquence fluoroscopique acquise pré-traitement. Li *et al.* de l'équipe de San Diego ont proposé de baser leur apprentissage à partir de données issues de l'imagerie tomodensitométrie 4D acquise lors de la planification du traitement [Li et al. 2009]. Cervino *et al.* ont montré la possibilité d'utiliser le diaphragme comme indicateur du mouvement de la tumeur en établissant un modèle linéaire reliant ces 2 mouvements [Cerviño et al. 2009].

Enfin, nous pouvons citer les travaux de Moser *et al.* en Allemagne sur la détection du mouvement respiratoire dans des séquences fluoroscopiques sans marqueur implanté [Moser et al. 2008]. Leur méthode est basée sur la similarité entre une image de référence et les images de la séquence fluoroscopique en calculant le coefficient d'information mutuelle.

En terme de validation concernant la détection du mouvement tumoral, Berbeco *et al.* ont comparé le signal de synchronisation qu'ils ont obtenu avec celui issu du mouvement externe de la hauteur de l'abdomen [Berbeco et al. 2005]. Dans l'équipe de San Diego, la validation est faite en comparant le mouvement extrait par les différentes méthodes avec le mouvement réel de la tumeur repéré manuellement par des cliniciens. Enfin, [Moser et al. 2008] ont validé leur technique d'après des études sur fantôme. Plusieurs de ces techniques, telles celles de [Cui et al. 2007a] ou [Xu et al. 2007] sont prometteuses mais sont cependant dépendantes de la qualité de l'image acquise, ce qui est souvent problématique avec les séquences fluoroscopiques. Notamment les méthodes proposant un suivi du centroïde de la tumeur à partir des contours de celles-ci sont compromises si la tumeur est difficile à visualiser.

En ce qui concerne la dose supplémentaire due à l'imagerie ionisante, le principal risque engendré par la prise d'images fluoroscopiques de façon prolongée concerne des brûlures au niveau de la peau. Avec des paramètres utilisés en clinique, le dose estimée pour une séquence fluoroscopique est d'environ  $10 \text{ mGy.min}^{-1}$ . Pour un traitement en hypofractionnement, le temps de traitement dure environ 9 minutes et 4 séances sont nécessaires. La dose due à l'imagerie fluoroscopique serait alors d'environ 360 mGy. Li *et al.* ont rapporté que ; selon un rapport de 2005 de l'institut national de la santé des États-Unis (en anglais *NIH : National Institutes of Health*) à propos des risques engendrés par des fluoroscopies interventionnelles, des risques de brûlures apparaissent à partir de 2000 mGy, ce qui est bien au dessus de la dose évaluée dans notre contexte [Li et al. 2009]. Ceci reste valable comme nous l'avons spécifié uniquement pour des traitements en hypofractionnement.

Enfin, en ce qui concerne le passage en clinique, des efforts doivent encore être faits sur la prise en compte du temps de latence des appareils, comme il a été spécifié dans [Sharp et al. 2004].

### 2.2.3.2 Méthodes hybrides

Glide-Hurst et al. [Glide-Hurst et al. 2011] ont récemment étudié la faisabilité d'une nouvelle méthode hybride utilisant des images tridimensionnelles de surfaces du patient comme signal externe et des séquences fluoroscopiques pour le mouvement interne. Les surfaces sont acquises avec le système de stéréo-vision Gate CT (VisionRT Ltd., Londres, Angleterre). La trajectoire du centroïde de la tumeur ou du sommet de la coupole diaphragmatique est extraite des séquences fluoroscopiques [Hugo et al. 2006], [Hugo et al. 2007]. La figure 2.6 extrait de [Glide-Hurst et al. 2011] illustre les modes d'obtention des mesures internes et externes.

Cette étude est basée sur la corrélation entre le mouvement externe issu des surfaces et le mouvement interne issu des séquences fluoroscopiques. Les résultats obtenus sont prometteurs et la mise en place d'un traitement en *gating* pourrait faire l'objet de travaux futurs. Le temps de latence entre les deux systèmes a cependant été évalué à 0.65 secondes ce qui reste élevé par rapport à d'autres systèmes proposant des méthodes hybrides ( 0.16 secondes avec le RPM, 0.19 secondes avec le Cyberknife).

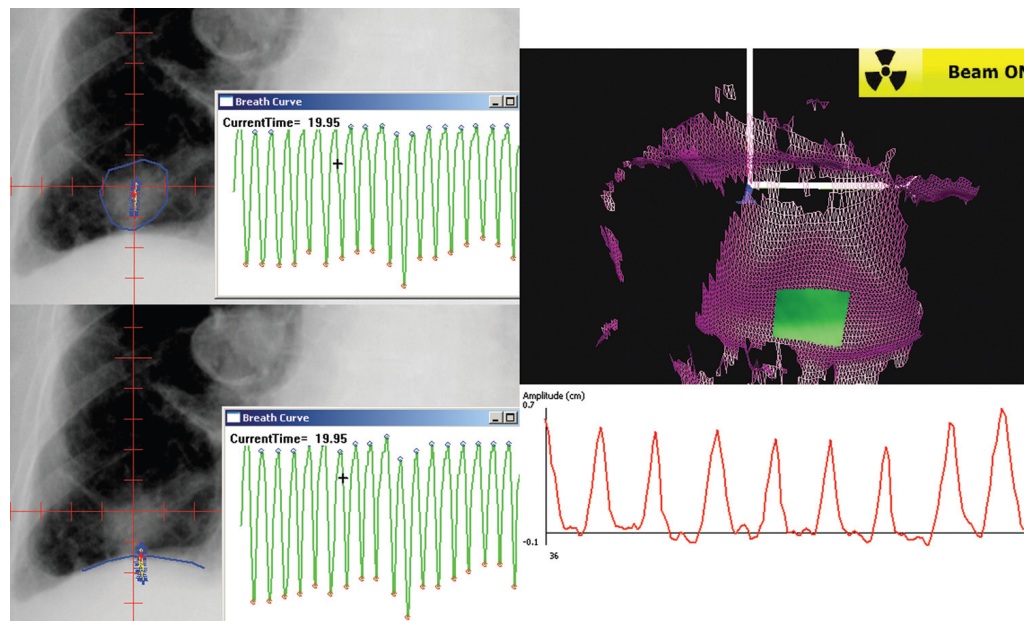


FIG. 2.6 – Exemple de mesures du mouvement de la tumeur (en haut à gauche) et de la partie inférieure du poumon (en bas à gauche) à partir des séquences fluoroscopiques ainsi que du signal externe avec le Gate CT (à droite). La surface acquise sur l'image en haut à droite correspond au thorax. La courbe rouge en bas à droite correspond au déplacement de la région d'intérêt sélectionnée (en vert sur l'image de surface) au cours du temps. Sur chacune des courbes, l'axe horizontal correspond au temps, l'axe vertical correspond à l'amplitude du déplacement (Extrait de [Glide-Hurst et al. 2011]).

## 2.3 Notre approche

### 2.3.1 Objectif

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'objectif de la radiothérapie est de délivrer le maximum de dose de rayons X à la tumeur en épargnant au mieux les tissus sains environnants pour limiter les toxicités induites. Dans le cas du cancer du poumon, les mouvements respiratoires représentent une difficulté majeure dans le traitement car ils entraînent une incertitude balistique entraînant un risque de sous-dosage de la tumeur et sur-dosage des tissus sains. Ces mouvements influent également sur d'autres types de traitement de cancer que le poumon, comme le traitement du cancer du foie, ou de la partie supérieure de l'abdomen. Différentes techniques sont actuellement mises en place en clinique pour compenser le mouvement respiratoire, et nous venons d'en décrire quelques unes. Plus particulièrement, nous venons de voir que l'exploitation des différentes sources d'information disponibles dans la salle de traitement est le sujet de nombreux travaux de recherche visant à améliorer le traitement par radiothérapie du cancer du poumon. Dans cette même démarche, l'objectif de nos travaux est d'apporter une contribution à l'extraction de paramètres de mouvement quantitatifs pouvant servir à améliorer la balistique d'un traitement.

### 2.3.2 Les principales étapes de notre approche

Notre approche s'intègre dans le cadre des systèmes hybrides de synchronisation de l'irradiation avec la respiration, comportant une phase d'apprentissage. Nous proposons d'exploiter d'une part un modèle de mouvement *a priori* issu de l'imagerie tomodensitométrie 4D acquise lors de la planification du traitement nécessaire à la phase d'apprentissage et d'autre part les séquences fluoroscopiques disponibles dans la salle de traitement dans le but de prédire la position 3D de la tumeur.



### 2.3.2.1 Un modèle de mouvement *a priori*

L'imagerie tomодensitométrique (TDM) 4D fournit des informations de mouvement spécifique à chaque patient qui peuvent servir de base pour la construction de modèles de mouvement respiratoire préalable au traitement de la radiothérapie. Nous avons choisi d'exploiter le modèle proposé dans l'équipe par J. Vandemeulebroucke [Vandemeulebroucke 2010] pour représenter le mouvement respiratoire. Il s'agit d'un modèle paramétrique patient-spécifique construit à partir d'images TDM 4D acquises en routine clinique lors de la phase de planification du traitement. Ce modèle permet de représenter non seulement les changements de phase ( $\vartheta$ ) de la respiration mais également les faibles variations d'amplitudes ( $\alpha$ ).

J. Vandemeulebroucke a dans un premier temps proposé une méthodologie de recalage spatio-temporel pour l'imagerie corrélée à la respiration [Vandemeulebroucke et al. 2011]. Un modèle de déformation spatiale basée sur des *B-splines* est étendu au domaine temporel en le couplant à une modèle de trajectoires cycliques avec des contraintes de lissage appropriées. L'étude montre que la transformation obtenue est capable de représenter fidèlement les mouvements du poumon. Afin de préserver les discontinuités dans les champs de mouvement et ainsi faciliter le recalage, J. Vandemeulebroucke *et al.* [Vandemeulebroucke et al. 2010] ont proposé une méthode originale permettant l'extraction automatique d'un masque de mouvement qui sépare le thorax en régions mobiles et moins mobiles et fournissant ainsi une zone d'interface où des mouvements glissants ont lieux. Le paragraphe qui suit décrit le modèle de mouvement proposé. Nous adoptons les notations proposées dans [Vandemeulebroucke et al. 2009].

Dans cette méthodologie, la construction du modèle commence par le recalage déformable d'une phase de référence  $f_*$  vers toutes les autres phases  $f_\vartheta$  du TDM 4D, avec  $\vartheta \in [0; 1[$  la phase respiratoire.  $f_*$  correspond souvent à la phase de fin d'expiration. Les champs de déformations sont ensuite moyennés pour donner  $\bar{g}$  et l'image de position moyenne  $\bar{f}$  est calculée par transformation arrière (*Backward warping*) de l'image de référence à partir du champ de déplacement moyenné [Wolberg 1990], comme l'illustre le schéma de gauche de la figure 2.7. Soit  $g_\vartheta(x)$  le champ de déformation résultant du recalage de  $f_*$  vers  $f_\vartheta$  et  $\bar{g}$  le champ moyen, alors:

$$\bar{f}(x) = f_*(\bar{g}^{-1}(x)) \quad (2.3)$$

$\bar{f}$  est ensuite recalée à chaque phase originale  $f_\vartheta$ . Le champ de déformation final est approximée en utilisant les *B-splines*:

$$\tau_{\alpha,\vartheta}(x) = x + \alpha \sum_i \sum_j a_{ij} \beta^{n_x} \left( \frac{x - x_i}{\Delta_x} \right) \beta^{n_\vartheta} \left( \frac{\vartheta - \vartheta_j}{\Delta_\vartheta} \right) = x + \alpha D_\vartheta(x) \quad (2.4)$$

où les  $\beta^{n_\cdot}(\cdot)$  sont les *B-splines* aux positions  $x_i, \vartheta_j$  avec un échantillonnage uniforme  $\Delta_x$  et  $\Delta_\vartheta$ ; les  $a_{ij}$  sont les coefficients des *B-splines*. Comme  $\vartheta$  varie de 0 à 1, un cycle respiratoire entier est modélisé à partir de la fin d'expiration. Le second paramètre du modèle,  $\alpha$ , correspond à l'amplitude instantanée et permet ainsi de modéliser les variations de la forme de la trajectoire. Vandemeulebroucke *et al.* ont choisi d'interpoler l'espace des phases avec des splines cubiques ( $n_\vartheta = 3$ ) [Vandemeulebroucke et al. 2009]. En ce qui concerne la dimension spatiale, comme des champs de déformations denses sont disponibles, une recherche rapide des plus proches voisins est réalisée ( $n_x = 0$ ). Enfin, les coefficients  $a_{ij}$  sont calculés par filtrage numérique selon la méthode issue de [Unser 1999]. L'image  $S_{\vartheta,\alpha}(x)$ , correspondant à un état  $\alpha, \vartheta$  de la respiration, est obtenu par transformation arrière (figure 2.7 de droite).

$$S_{\vartheta,\alpha}(x) \equiv S(x + \alpha D_\vartheta(x)) \quad (2.5)$$

### 2.3.2.2 Des informations disponibles en salle de traitement

Comme nous l'avons présenté dans la section précédente sur l'état de l'art, l'utilisation des différentes sources d'information dans la salle de traitement offre des perspectives prometteuses pour

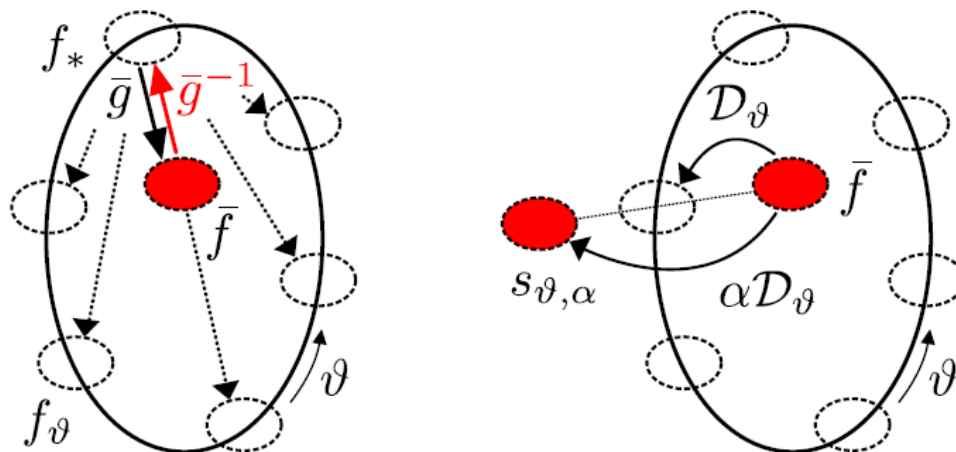


FIG. 2.7 – Représentation schématique du modèle proposé par Vandemeulebroucke, extrait de [Vandemeulebroucke et al. 2009]. Les petites ellipses en pointillés représentent les différentes phases respiratoires au cours d'un cycle complet (grande ellipse en gras). *A gauche* : Obtention de l'image de position moyenne  $\bar{f}$  correspondant à l'ellipse rouge au centre. *A droite* : Étant donné une position  $x$  dans l'image de position moyenne  $\bar{f}$ , sa position dans l'état  $\alpha, \vartheta$  est estimée par interpolation de *B-splines* selon l'équation (2.5).

l'amélioration du traitement. Nous proposons d'exploiter les séquences fluoroscopiques acquises avec le *Cone-beam*. Ce type d'imagerie est particulièrement intéressant car il permet d'imager la tumeur et les structures environnantes juste avant et pendant l'irradiation. Nous proposons d'extraire le signal respiratoire sur les séquences fluoroscopiques à l'aide de différentes méthodes que nous comparons. Nous partons du principe de ne pas utiliser de marqueurs fiduciaires implantés qui peuvent, comme nous l'avons vu précédemment, entraîner des risques de pneumothorax. Nous faisons également l'hypothèse pour l'instant que ces images fluoroscopiques sont disponibles pendant le traitement. Techniquement cela est possible, mais pas réalisé en pratique. D'un point de vue dosimétrique, nous avons vu qu'il fallait se placer dans un contexte de traitement en hypofractionnement (peu de séances mais une dose prescrite plus élevée par séance) pour pouvoir utiliser les séquences fluoroscopiques en continue pendant le traitement tout en limitant les risques de brûlures.

### 2.3.2.3 Estimation du mouvement de la tumeur

Nous proposons de combiner l'information pré-traitement issue du modèle *a priori* de Vandemeulebroucke *et al.* et l'information per-traitement issue de séquences fluoroscopiques pour estimer la position tri-dimensionnelle de la tumeur au cours du traitement. Notre approche passe par une phase d'apprentissage sur des séquences fluoroscopiques réalistes simulées, s'appuyant sur le modèle de mouvement patient-spécifique de Vandemeulebroucke. À l'issue de cet apprentissage, une relation  $\mathbf{R}$  est établie entre des paramètres initiaux sur l'amplitude et la phase respiratoire  $(\alpha_{ini}, \vartheta_{ini})$  et ceux extraits sur une séquence fluoroscopique simulée  $(\alpha_{ext}, \vartheta_{ext})$ . Au cours du traitement, des séquences fluoroscopiques sont acquises et l'amplitude et la phase respiratoire sont extraits  $(\alpha'_{ext}, \vartheta'_{ext})$ . En appliquant la relation  $\mathbf{R}$  établie lors de la phase d'apprentissage, nous pouvons alors estimer les paramètres  $(\alpha_{est}, \vartheta_{est})$  qui, ré-injectés dans le modèle de mouvement, permettent de calculer la position 3D de la structure suivie. La figure 2.8 illustre schématiquement la méthodologie que nous proposons.

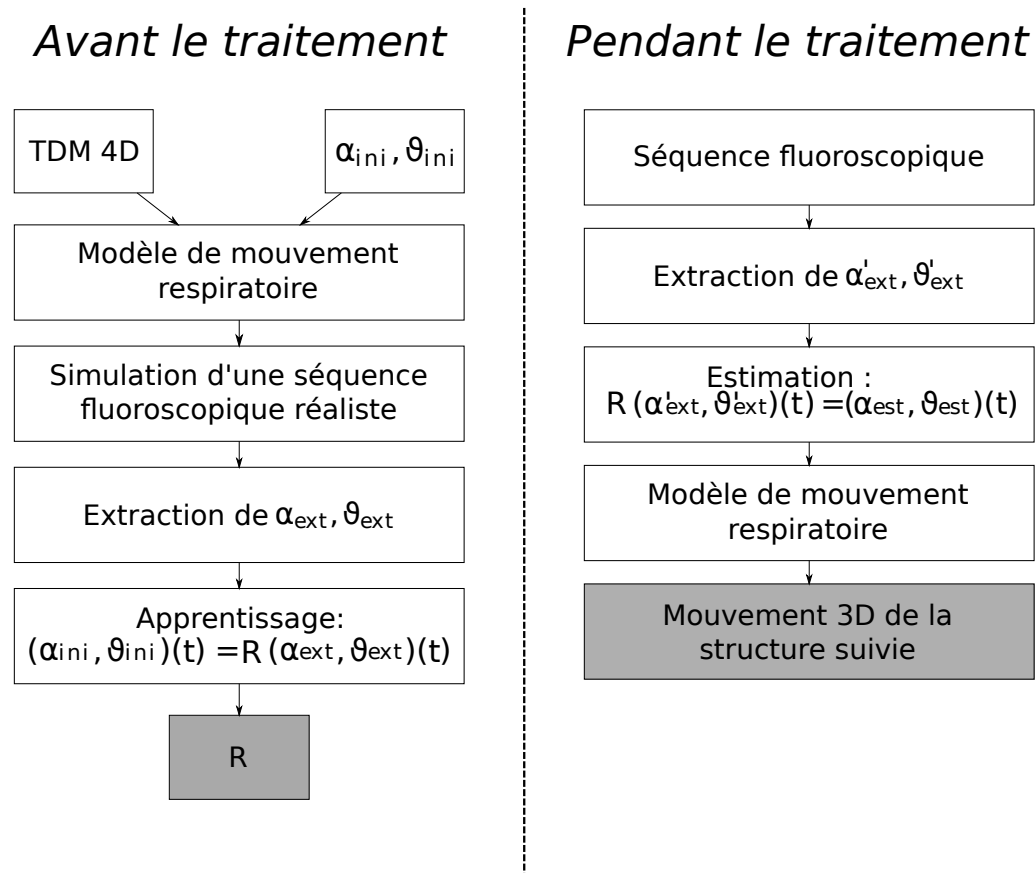


FIG. 2.8 – Illustration des différentes étapes de notre approche

### 2.3.3 Contenu du manuscrit

Nous venons de situer nos travaux dans leur contexte médical et scientifique à travers ces deux premiers chapitres. Les trois chapitres qui suivent sont consacrés aux développements que nous avons menés pour atteindre notre objectif qui, comme nous le rappelons, est d'apporter une contribution à l'extraction de paramètres de mouvement quantitatifs pouvant servir à améliorer la balistique d'un traitement de tumeurs pulmonaires.

Le chapitre trois a pour but de décrire les données utilisées ainsi que leur mode d'obtention. Nous présenterons dans un premier temps les données réelles que nous avons acquises. Celles-ci ont toutes été réalisées au centre Léon Bérard à Lyon. Nous proposerons également dans ce chapitre une méthode d'extraction des extrema d'un signal respiratoire ainsi que la phase et l'amplitude de ce signal. Enfin, les deux dernières sections sont consacrées à la description des outils de simulations.

Le chapitre quatre présente différentes méthodes que nous avons mises en place pour extraire un signal respiratoire acquis en salle de traitement. Nous décrivons dans un premier temps trois méthodes d'extractions du mouvement respiratoire sur des séquences fluoroscopiques sans marqueur implanté, à partir de méthodes que nous avons adaptées et développées. Le signal respiratoire extrait par chacune de ces méthodes correspond à un signal interne. Dans une seconde partie, nous présentons une méthode pour extraire le mouvement respiratoire à partir d'un dispositif expérimental de mesures externes que nous avons élaboré. Ce dispositif permet de mesurer la hauteur l'abdomen au cours du temps. Le signal extrait correspond à un signal externe. Chacune des méthodes présentées est testée individuellement.

Le chapitre cinq compare dans un premier temps chacune des trois méthodes d'extractions d'un signal interne présentées dans le chapitre quatre. Dans une seconde partie, nous étudions la répartition spatiale du mouvement respiratoire dans le poumon. Dans une troisième partie, nous nous intéresserons à la corrélation entre un signal externe et un signal interne. Enfin, en dernier lieu, nous proposons une première approche préliminaire d'un modèle d'estimation du mouvement 3D à partir d'un modèle de mouvement *a priori* et des paramètres d'un signal extrait sur des séquences fluoroscopiques au cours du traitement.

Ce document se termine par une synthèse des travaux de recherche menés et les perspectives sur lesquelles ils ouvrent.



# 3

## Données expérimentales et simulées

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>54</b>
<b>3.2</b>	<b>Données réelles internes</b>	<b>54</b>
3.2.1	Séquences fluoroscopiques	54
3.2.2	Images tomodensitométriques 4D : TDM 4D	58
<b>3.3</b>	<b>Données réelles externes</b>	<b>64</b>
3.3.1	Introduction	64
3.3.2	Principe	64
3.3.3	Synchronisation avec l'acquisition d'une séquence fluoroscopique	64
3.3.4	Intérêts et limites	65
<b>3.4</b>	<b>Proposition d'une méthode d'extraction de paramètres d'un signal respiratoire</b>	<b>66</b>
3.4.1	Introduction	66
3.4.2	Les méthodes d'analyses de signaux respiratoires	66
3.4.3	Extraction des extrema d'un signal respiratoire	66
3.4.4	Extraction de la phase d'un signal respiratoire	67
3.4.5	Extraction de l'amplitude d'un signal respiratoire	68
3.4.6	Limites	71
<b>3.5</b>	<b>Données de simulation</b>	<b>71</b>
3.5.1	Introduction	71
3.5.2	Simulation de signaux respiratoires	71
3.5.3	Simulation de séquences fluoroscopiques réalistes	73
<b>3.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>77</b>

## 3.1 Introduction

Ce chapitre a pour but de décrire les données utilisées au cours de cette thèse ainsi que leur mode d'obtention. Les deux premières sections concernent l'acquisition des données réelles. Celles-ci ont toutes été réalisées au centre Léon Bérard à Lyon. Parmi les données réelles, nous distinguons les données que nous dénommerons *internes* de celles que nous dénommerons *externes*:

- Les données internes permettent de réaliser des mesures à l'intérieur du patient telles que le mouvement de la tumeur, du diaphragme ou autres organes. Bien que pouvant être acquises avec divers types d'imageurs tel que les imageurs à rayons X, la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore les ultrasons, nous ne nous sommes intéressés dans le cadre de ces travaux qu'à des données internes issues d'imageurs à rayons X acquises en routine au cours du traitement pour le cancer du poumon.
- Les données externes permettent de réaliser des mesures externes au patient telles que les variations de pression lors de la respiration du patient avec une ceinture abdominale, la hauteur de la surface du thorax ou de l'abdomen avec le RPM (*Real-time Position Management*) ou encore la mesure de la variation du flux d'air à la sortie de la bouche avec un spiromètre. Dans le cadre de ces travaux, nous avons mis en place un dispositif qui se veut comparable au RPM.

Les deux dernières sections de ce chapitre décrivent l'obtention de données simulées. Nous décrivons dans un premier temps la simulation d'un signal respiratoire. La dernière partie du chapitre concerne la simulation d'une séquence fluoroscopique réaliste à partir du modèle de mouvement détaillé dans la section 2.3.2.1.

Nous proposons également dans ce chapitre une méthode d'extraction des extrema d'un signal cyclique ainsi que la phase et l'amplitude de ce signal.

## 3.2 Données réelles internes

### 3.2.1 Séquences fluoroscopiques

#### 3.2.1.1 Définition

Le travail de cette thèse a été effectué principalement sur des séquences fluoroscopiques. Une séquence fluoroscopique peut être définie comme un ensemble de projections tomodynamométriques acquises au cours du temps et sous le même angle de vue avec une source de rayons X de faible intensité (kilovolt). Plusieurs constructeurs d'accélérateurs linéaires proposent un système pouvant acquérir ce type d'imagerie avec des architectures différentes. En effet, la source de rayons peut être la même que celle utilisée pour le traitement comme c'est le cas par exemple pour le système *Siemens Primus*. Elle peut également être indépendante comme pour par exemple les systèmes *Cyberknife* ou *Elekta Synergy*. Les architectures diffèrent surtout par leur capacité à acquérir ou non des séquences fluoroscopiques sous différents angles de vue. L'intérêt de ce type de données est qu'elles sont disponibles dans la salle de traitement, ce qui est particulièrement intéressant dans le contexte de la radiothérapie où le re-positionnement du patient conformément au plan de traitement élaboré au préalable est une étape primordiale.

Dans le contexte d'un traitement par radiothérapie du cancer pulmonaire, ce type de données est utilisé en clinique pour évaluer la mobilité de la cible sur des vues antéro-postérieures ou latérales. Ceci suppose que la tumeur pulmonaire soit visible sur l'image radiographique, ce qui n'est pas toujours le cas contenu du faible contraste sur les images de projections. Dans le cas contraire, la méthode la plus simple a été d'assimiler le mouvement de la tumeur à celle du diaphragme, organe facilement repérable en imagerie basse énergie. Dans la littérature, les séquences fluoroscopiques sont utilisées dans de nombreuses études pour localiser la tumeur pulmonaire en temps

réel ou encore synchroniser avec le traitement avec la respiration [Cho et al. 2008], [Berbeco et al. 2005], [Sharp et al. 2004], [Shirato et al. 2000], [Moser et al. 2008], [Lin et al. 2009a].

### 3.2.1.2 Caractéristiques du tomographe utilisé

Le tomographe utilisé est le *Synergy Cone-Beam* d'Elekta (figure 3.1) dont est équipé le centre Léon Bérard. Il s'agit d'un tomographe à géométrie conique plus fréquemment appelé par son terme anglais *Cone-Beam*. Cet accélérateur linéaire a la particularité d'être équipé d'une source à rayons X faible intensité (kilovolt - kV) orthogonale à la source de rayons X haute intensité (mégavolt - MV). La figure 3.2 décrit la géométrie du *Synergy*.

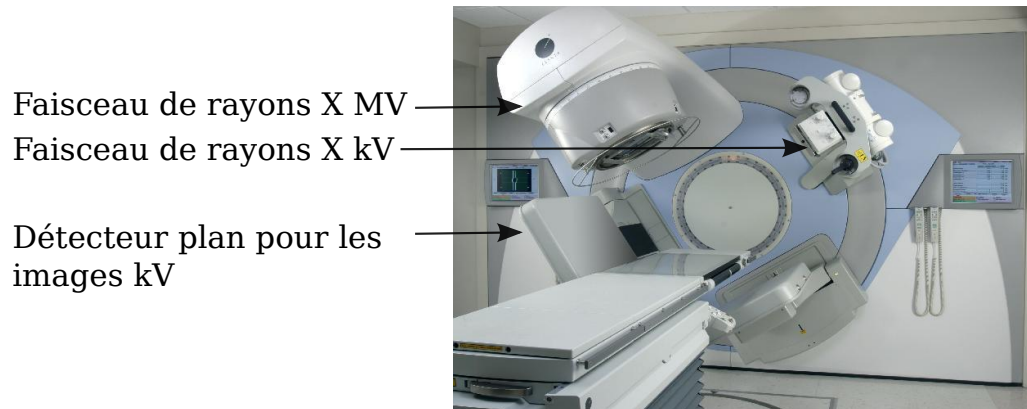


FIG. 3.1 – Système *Synergy* d'Elekta dont l'imagerie kV a été utilisée dans le cadre de cette thèse.

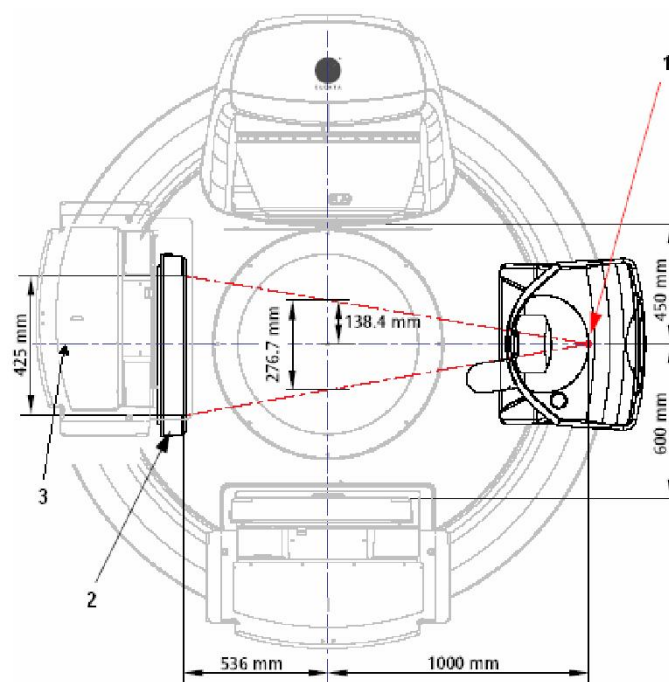


FIG. 3.2 – Schéma du *Synergy*, extrait de sa documentation. 1: Source de rayons X kV. 2: Capteur plan. 3: Axe de référence, perpendiculaire au capteur et passant par l'isocentre.

La résolution des projections dont nous disposons est de  $512 \times 512$  pixels, avec une taille de pixels de  $0.8 \times 0.8 \text{ mm}^2$ . La distance entre la source et le détecteur est de 1536 mm. La rotation autour du patient de la source kV permet d'obtenir une image 3D du patient dans la salle de traitement. Les projections sont alors acquises régulièrement dans le temps à une fréquence de 5.5



images par seconde. La période de rotation du tomographe est fixée à 2 minutes et l'acquisition comporte environ 600 projections. L'étalonnage effectué par le constructeur permet de connaître la position géométrique exacte de chaque projection conique. Les paramètres de cet étalonnage sont extraits de la base de données du logiciel fournit par le constructeur pour calculer les matrices de projection correspondant à chaque incidence du faisceau conique. Ce système a été le premier tomographe kV commercialisé embarqué sur un accélérateur de traitement.

A partir de ces projections à géométrie conique acquise dans la salle de traitement, Rit [Rit 2007] a proposé une méthode de reconstruction avec compensation de mouvement permettant ainsi d'obtenir une image tomodensitométrique 4D. L'intérêt est de limiter les artefacts dû au mouvement respiratoire.

### 3.2.1.3 Paramètres et protocole d'acquisition des séquences fluoroscopiques

Avec le système *Synergy*, il est possible d'acquérir des séquences fluoroscopiques. Il s'agit d'un ensemble de projections bidimensionnelles acquises à angle fixe comme l'illustre la figure 3.3. La vitesse d'acquisition est d'environ 5 projections par seconde et une séquence est composée de 150 projections. La durée d'une séquence est donc d'environ 30 secondes soit 7 cycles respiratoire en moyenne.

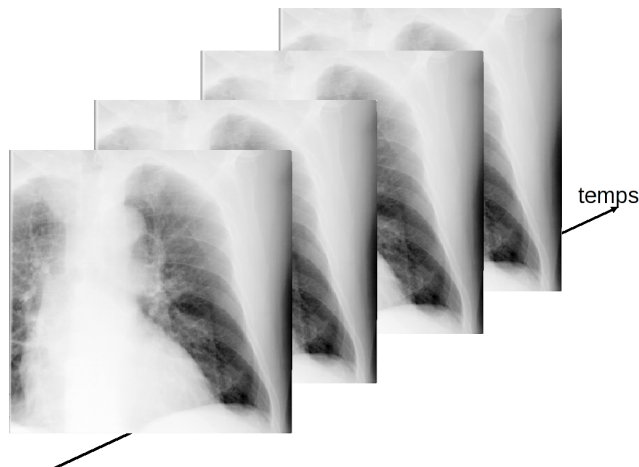


FIG. 3.3 – Schéma représentant une séquence fluoroscopique comme un ensemble de projection 2D acquises à angle fixe au cours du temps

Au centre Léon Bérard, la fluoroscopie est utilisée pour des patients traités avec une compression diaphragmatique (voir section 1.4.3.1). Ce type de traitement, réservé aux irradiations thoraciques ou abdominales, permet de limiter la respiration du patient. Une plaque est posée sur l'abdomen du patient, au niveau du diaphragme, afin de limiter l'amplitude respiratoire. La fluoroscopie permet de régler cette compression.

### 3.2.1.4 Dose d'une séquence fluoroscopique

D'après les travaux d'Islam *et al.* [Islam et al. 2006], on peut calculer la dose reçue par le patient pour une séquence fluoroscopique avec les paramètres du *Synergy* au centre Léon Bérard (tableau 3.1). Comme le montre la figure 3.4 extraite de [Islam et al. 2006], pour un champ de vue de 15x15cm, une énergie de rayons X à 120kV et une charge du tube de 2 milliampères secondes (mAs), la dose reçue en milligray (mGy) en surface (peau) est de 0.11 et en profondeur (tumeur) de 0.05 par projection. Avec les paramètres d'acquisition du CLB, par proportionnalité, la dose reçue par le patient au niveau de la peau, au cours d'une séquence fluoroscopique composée de

150 projections, est:

$$\frac{(0.11 \times 150) \times (25 \times 10 \times 10^{-3})}{2} = 2.1mGy$$

et en profondeur de:

$$\frac{(0,05 \times 150) \times (25 \times 10 \times 10^{-3})}{2} = 0.94mGy$$

Pour une acquisition Cone-Beam 3D au centre Léon Berard, la dose reçue par le patient au niveau de la peau a été évaluée par les physiciens à 16 mGy.

Paramètres	Signification	Valeur au CLB
kV	Énergie du rayon X	120 kJ
NominalmAperFrame	Courant nominal qui passe à travers la source de rayon X pour chaque projection	10 mA
NominalmsPerFrame	Durée d'impulsion d'exposition pour chaque projection.	25 ms
Frames	Nombre de projections acquises pour une séquence fluoroscopique.	150

TAB. 3.1 – Paramètres utilisés pour l'acquisition d'une séquence fluoroscopique

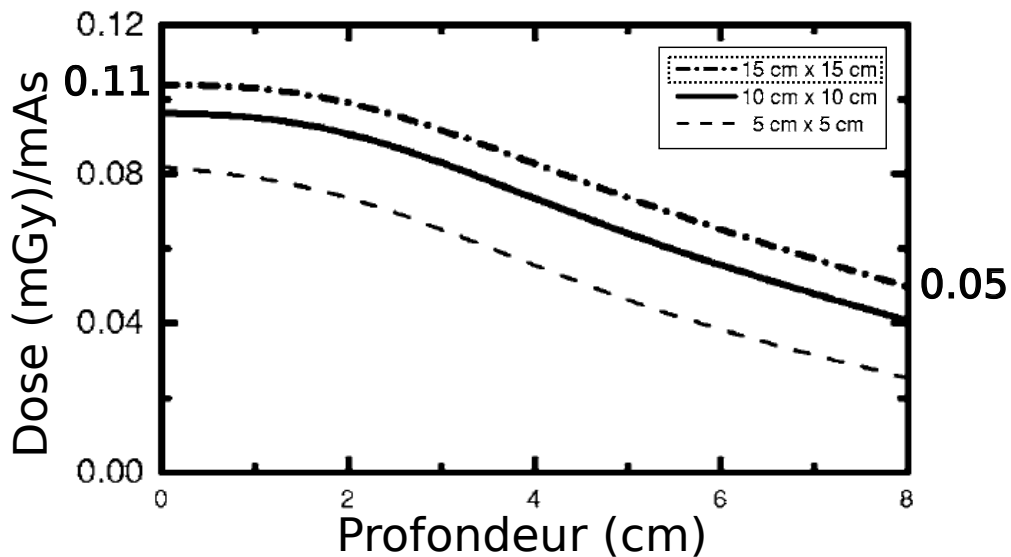


FIG. 3.4 – Représentation de la Dose/mAs en mode fluoroscopique en fonction de la profondeur, extrait de [Islam et al. 2006]

### 3.2.1.5 Utilisation dans le cadre de la thèse

Nous avons acquis une petite série d'images pour nous servir de référence. Les acquisitions ont été effectuées sur 4 patients traités au centre Léon Berard pour des cancers bronchiques non à petites cellules. Les 4 patients sont des hommes. Chacune des séquences acquises se compose de 150 projections et le délai entre deux projections est de 182.5 millisecondes. Les acquisitions ont été réalisées sous 3 angles différents : 0°, 90° et 45°. L'angle de projection est défini entre l'axe vertical et la source de rayons X basse énergie. La figure 3.5 montre un exemple de la position de

l'accélérateur linéaire ainsi que de la source kV pour une acquisition d'une séquence fluoroscopie avec un angle  $90^\circ$ . La figure 3.6 représente 3 projections extraites de 3 séquences fluoroscopiques différentes, acquises sous les 3 angles d'incidence:  $90^\circ$ ,  $0^\circ$  et  $45^\circ$ .

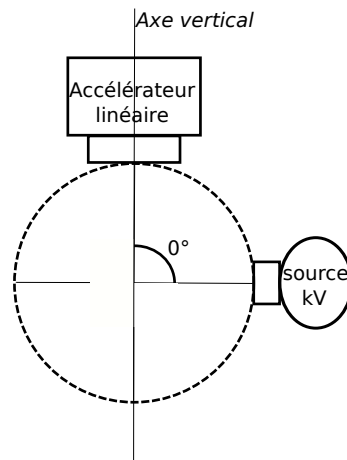


FIG. 3.5 – Représentation schématique de la position de l'accélérateur linéaire et de la source de rayons X (source kV) pour une acquisition avec un angle de  $0^\circ$ .

La figure 3.7 représente une projection d'une séquence fluoroscopique acquise sous un angle de  $90^\circ$  pour chacun des patients. Les patients 1, 2 et 3 ont une tumeur pulmonaire sur le lobe supérieur droit. Le patient 4 a une tumeur pulmonaire sur le lobe supérieur gauche. La respiration de ce patient est particulièrement irrégulière. Comme nous l'avons décrit dans la section 1.4.3.1, afin de limiter le mouvement respiratoire et donc celui de la tumeur, différents dispositifs peuvent être mis en place pendant le traitement et sont alors visibles sur les projections. Les projections sur les patients 1 et 2 présentent de ce fait un effet "nid d'abeille" (figure 3.8). L'arceau nécessaire pour un traitement en compression abdominale est visible sur les projections acquises sur le patient 3.

## 3.2.2 Images tomodensitométriques 4D : TDM 4D

### 3.2.2.1 Principe

Le deuxième type de données interne que nous utilisons dans cette thèse est l'image tomodensitométrique 4 dimensions : TDM 4D. Une image TDM 4D correspond à un ensemble d'images TDM 3D à différents instants d'un cycle respiratoire. Le principe de l'imagerie TDM 4D consiste à synchroniser l'acquisition avec un signal respiratoire. Les projections acquises sont ensuite triées *a posteriori* en une dizaine de groupes correspondant aux différentes phases de la respiration. Après reconstruction, on obtient une dizaine de volumes 3D formant une image 4D. La figure 3.9 illustre le principe d'obtention d'une image TDM 4D.

Cette technique permet donc de reconstruire une image TDM 3D pour chaque instant d'un cycle respiratoire en fonction de l'amplitude ou de la phase respiratoire. La qualité de l'acquisition dépend de plusieurs paramètres [Ayadi 2007]. Elle implique une rotation du tube à rayons X très rapide et un déplacement de table faible, soit un pitch faible. La TDM 4D est obtenue selon deux modes distincts :

- le mode ciné où les coupes transverses sont acquises à chaque position de table.
- le mode spiralé où l'acquisition est réalisée par déplacement continu de la table.

### 3.2.2.2 Synchronisation respiratoire

La synchronisation respiratoire est réalisée par un enregistrement du signal respiratoire du patient tout au long de l'examen. Principalement quatre systèmes sont utilisés :

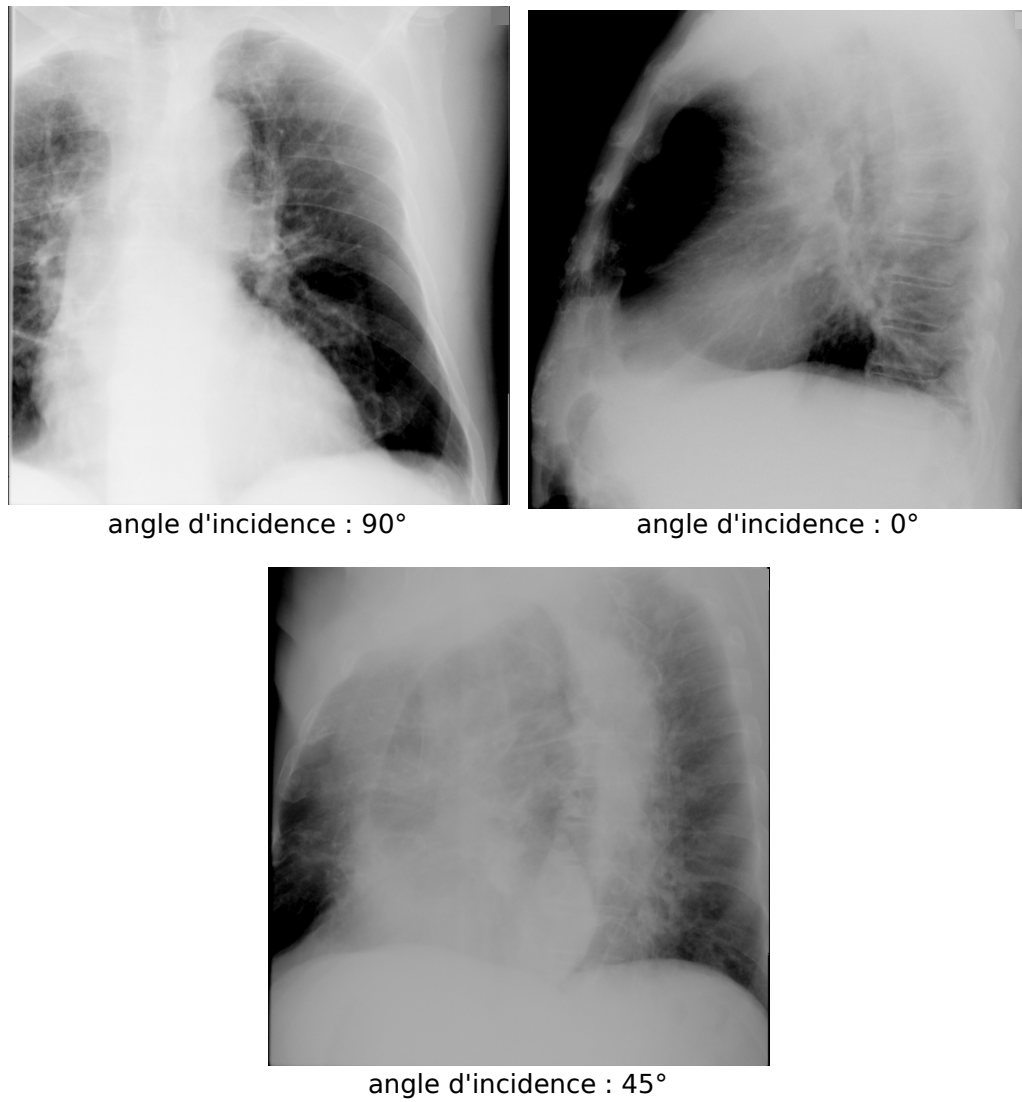
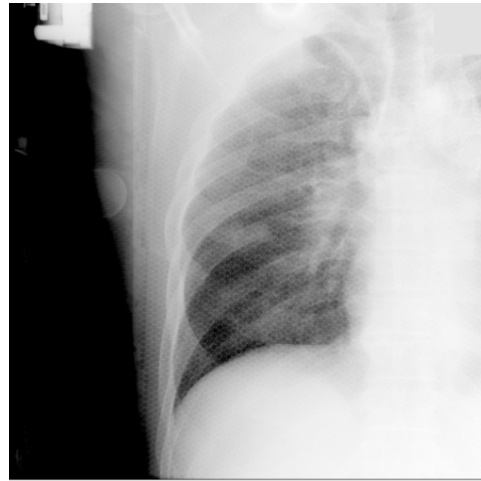


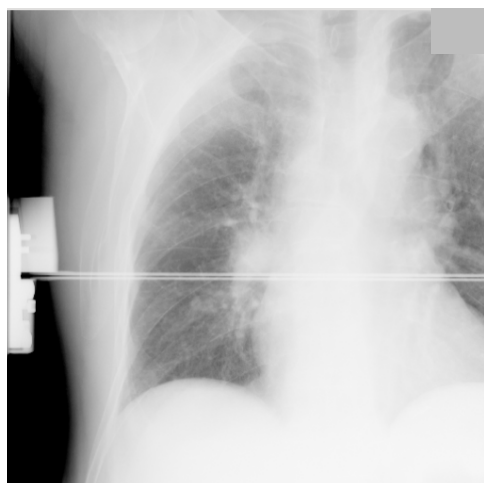
FIG. 3.6 – Projections extraites de 3 séquences fluoroscopiques différentes, acquises sur le patient 4, sous 3 angles d'incidence: 90°, 0° et 45°.



Patient 1



Patient 2



Patient 3



Patient 4

FIG. 3.7 – Projections extraites de séquences fluoroscopiques acquises sur les 4 patients avec un angle d'incidence de  $90^\circ$ . Sur les projections des patients 1, 2 et 3, les dispositifs utilisés pour limiter le mouvement sont visibles.

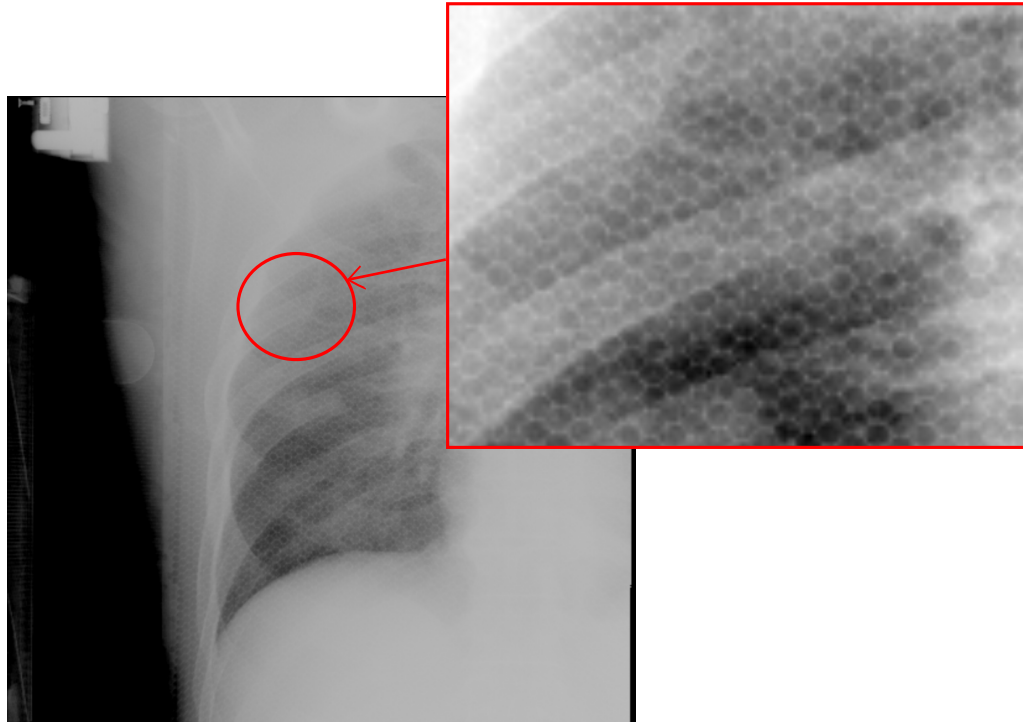


FIG. 3.8 – Effet “nid d’abeille” visible sur les projections, dû au dispositif utilisé pendant le traitement pour limiter le mouvement respiratoire.

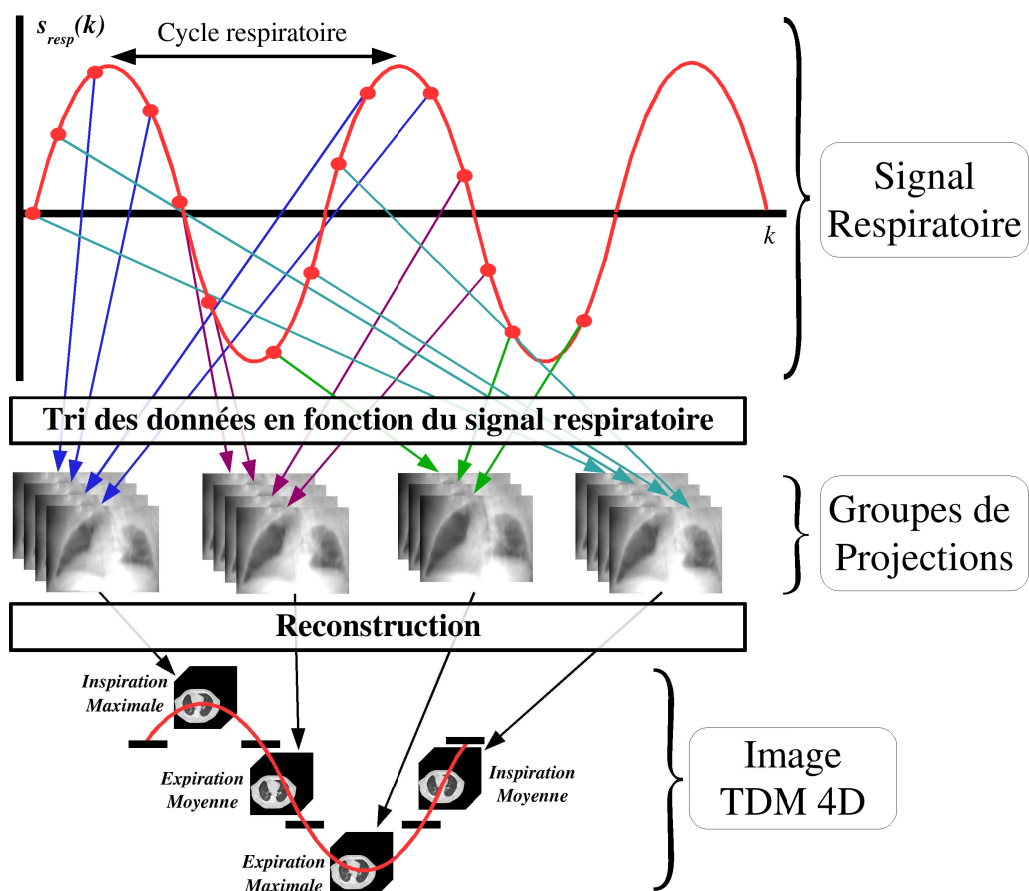


FIG. 3.9 – Représentation schématique du principe d’obtention d’une image TDM 4D [Rit 2007].

- la ceinture abdominale, mesurant la variation du diamètre de l'abdomen,
- le spiromètre, mesurant la variation du volume pulmonaire à partir de l'air inspiré et expiré par le patient,
- le thermocouple, mesurant la variation de température du flux d'air au niveau des narines du patient,
- le RPM (Real-time Position Management), mesurant la variation de la hauteur de l'abdomen.

Le système de synchronisation respiratoire est un facteur pouvant influencer la qualité de tri des images en fonction de la phase ou de l'amplitude. Lu *et al.* ont comparé la spirométrie et le RPM en tant que signaux de synchronisation pour l'acquisition d'une TDM 4D et ont constaté que le spiromètre offre une information plus précise [Lu et al. 2005].

### 3.2.2.3 Avantages et limites de l'imagerie TDM 4D

La tomodensitométrie 4D et ses avantages ont largement été étudiés [Pan et al. 2004], [Rietzel et al. 2005]. Elle permet de réduire considérablement les artefacts de mouvement tout en fournissant une information représentative de la trajectoire des volumes-cibles. Les images reconstruites issues du 4D sont plus nettes et permettent une délimitation de la tumeur plus précise.

En pratique, une acquisition 4D avec les paramètres utilisés au centre Léon Bérard n'introduit pas de temps supplémentaire pour le patient. En effet, pour une imagerie 3D du thorax, l'acquisition est plus lente qu'une acquisition 3D normale (pour les organes où le mouvement est suffisamment faible pour ne pas être pris en compte), permettant ainsi d'imager le flou du mouvement. Cette acquisition lente dure à peu près le même temps qu'une acquisition 4D (66 s/30cm pour une TDM 3D du thorax contre 68 s/30cm pour une TDM 4D). En revanche, le temps de reconstruction d'une image TDM 4D est relativement long car il faut reconstruire les 10 images TDM 3D le composant. Il faut compter environ 15 minutes.

Par ailleurs, de récentes études ont montré qu'une seule acquisition 4D ne permet pas d'évaluer les mouvements de la tumeur inter-séances. En effet, d'une séance à l'autre, la tumeur peut changer de position moyenne tout en conservant le même déplacement. Ce phénomène s'appelle le *baseline shift* [Seco et al. 2008]. Les caractéristiques de la respiration du patient peuvent également varier pendant la séance de traitement et d'une séance à l'autre. Au centre Léon Bérard, l'imager *Cone-Beam* embarqué dans la salle de traitement permet d'éviter cette deuxième acquisition.

### 3.2.2.4 Caractéristiques du tomographe utilisé et protocole d'acquisition

Depuis octobre 2006, le centre Léon Bérard (CLB) s'est équipé d'un TDM 4D (Philips<sup>1</sup> Big Bore 16 barrettes, figure 3.10). Le tableau 3.2 présente les principaux paramètres d'acquisition d'une image TDM 3D et d'une image TDM 4D appliqués au CLB. L'image TDM 4D acquise est systématiquement composée de dix instants (figure 3.11). Le signal respiratoire est acquis avec une ceinture abdominale.

La taille de chacune des images TDM 3D est de  $512 \times 512 \times N$  *pixels*<sup>3</sup> avec N étant le nombre de coupes, variant en fonction de la pathologie du patient. La taille des voxels est  $0.78 \times 0.78 \times M$  *mm*<sup>3</sup>, avec M étant un paramètre de reconstruction, typiquement 2 ou 3 mm.

### 3.2.2.5 Exploitation des images TDM4D dans le cadre de la thèse

Les images TDM 4D permettent d'obtenir des informations sur le mouvement tumoral avant la phase de traitement. Nous utiliserons ce type de données pour quantifier le mouvement respiratoire par recalage déformable spatio-temporel. Ce champ de vecteur sera nécessaire d'une part pour la simulation de séquences fluoroscopiques réalistes, et d'autre part pour l'élaboration d'un modèle *a priori* patient spécifique de mouvement [Vandemeulebroucke 2010] (voir paragraphe 2.3.2.1).

---

<sup>1</sup><http://www.healthcare.philips.com/> - Amsterdam - Pays-Bas



FIG. 3.10 – Le scanner Philips Brilliance CT Big Bore

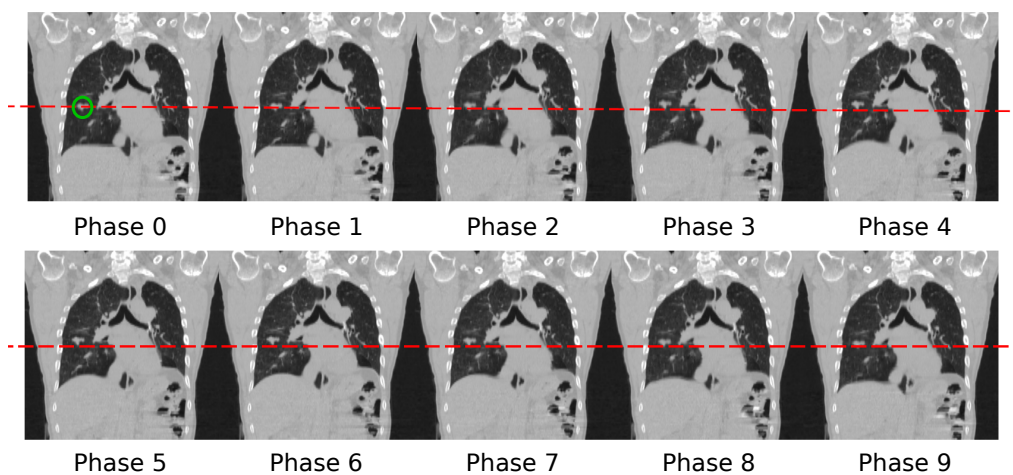


FIG. 3.11 – Coupes transversales issues de la reconstruction d'une acquisition 4D synchronisée avec la respiration montrant la position de la tumeur (cercle vert sur la coupe de la phase 0) au cours du cycle respiratoire du patient par rapport à une position de référence (trait rouge)



Paramètres	TDM 3D	TDM 4D
Pitch	0.3	0.1
largeur de collimation (mm/coupe)	24	24
temps de rotation (s/tour)	1.5	0.5
distance parcourue par la table par rotation (mm/tr)	7.5	2.4
vitesse de rotation (mm/s)	5	4.8
vitesse d'acquisition par coupe (s/coupe)	4.8	5.0
Charge (mAS/coupe)	350	400
dose (mGy)	18.5	21.1

TAB. 3.2 – Paramètres d'acquisition utilisés au Centre Léon Bérard pour des images 3D et 4D du thorax

### 3.3 Données réelles externes

#### 3.3.1 Introduction

Nous venons de présenter les données internes exploitées dans la thèse. Comme nous l'avons vu les données internes sont acquises avec des rayons X et sont donc ionisantes pour le patient. Nous allons décrire maintenant les données externes ainsi que leur mode d'acquisition.

Les données externes permettent une mesure indirecte du mouvement de la tumeur ou des structures pulmonaires et ont l'avantage d'être non ionisantes pour le patient. Les modalités d'acquisition sont par exemple la mesure de la quantité d'air entrant/sortant des poumons, ou encore l'enregistrement du déplacement vertical du thorax. Dans le cadre de ces travaux, nous avons mis en place un système permettant d'effectuer une mesure externe de la respiration: le VRPM pour *Video Real-time Position Management* permettant la mesure de la variation de hauteur de l'abdomen en synchronisme avec l'acquisition de séquences fluoroscopiques.

#### 3.3.2 Principe

S'inspirant des travaux de McClelland [McClelland 2008], nous avons mis en place un système vidéo, que nous appelons le VRPM pour *Video Real-time Position Management*, permettant de suivre la hauteur de l'abdomen parallèlement à l'acquisition de séquences fluoroscopiques. A l'aide d'une caméra vidéo standard, nous filmons le mouvement vertical d'une cible positionnée sur l'abdomen du patient.

Le système comparable le plus répandu actuellement est le *Real time Position Management* ou RPM (voir la description dans la section 1.4.2.3), commercialisé par la société *Varian*. Le RPM mesure, à l'aide d'une caméra infrarouge, le mouvement d'une cible positionnée sur le patient. La vitesse d'acquisition est de 30 images par seconde. Pour le VRPM, la vitesse d'acquisition est de 25 images par seconde.

#### 3.3.3 Synchronisation avec l'acquisition d'une séquence fluoroscopique

Dans le but de comparer le mouvement mesuré issu d'une séquence fluoroscopique et celui issu du VRPM, nous avons besoin de synchroniser ces 2 types d'acquisition de données. La synchronisation du VRPM avec l'imageur est effectuée à l'aide d'un capteur externe de rayons X (GM-10 Geiger Counter Radiation Detector, Black Cat Systems, Westminster, Maryland). Cet instrument est connecté au port série d'un ordinateur et envoie un signal à celui-ci à chaque fois qu'il détecte des radiations. Un programme enregistre toutes les 40 ms le rayonnement issu du système d'imagerie X et est implémentée de sorte à ce que l'écran de l'ordinateur devienne vert s'il n'y a pas de rayonnement et rouge s'il y en a un. Une caméra CCD est installée de manière à

ce que la cible ainsi qu'une partie de l'écran de l'ordinateur soient dans son champ de vue, comme le montre la figure 3.12.

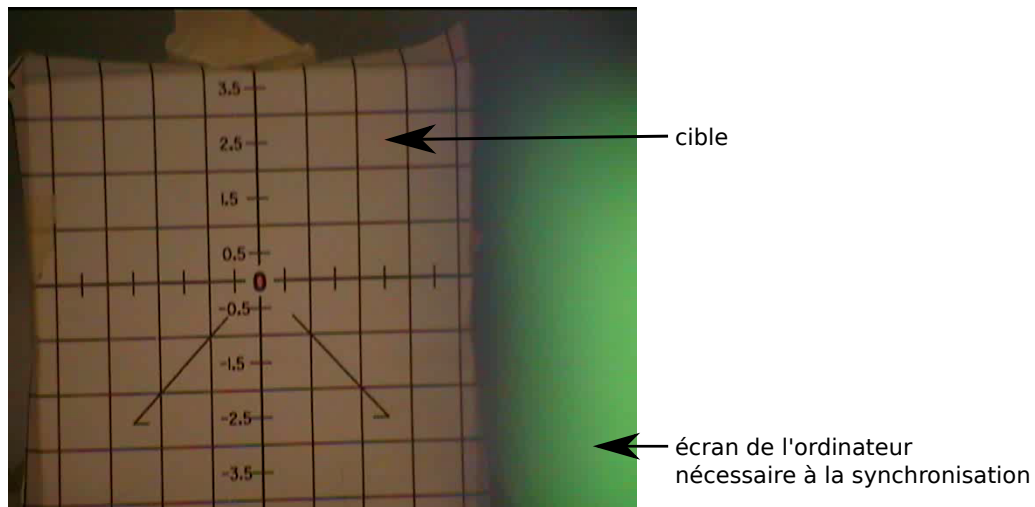


FIG. 3.12 – Champ de vue de la caméra du système vidéo VRPM.

En calculant l'intensité moyenne dans une région d'intérêt de la vidéo contenant l'écran de l'ordinateur, nous obtenons le signal de synchronisation  $s_{synchro}(t)$  (figure 3.13). Ainsi, nous savons à quel moment a eu lieu l'acquisition de la séquence fluoroscopique pendant l'acquisition du mouvement externe. L'extraction du signal externe  $s_{VRPM}(t)$  à partir de la vidéo est décrit au paragraphe 4.3.

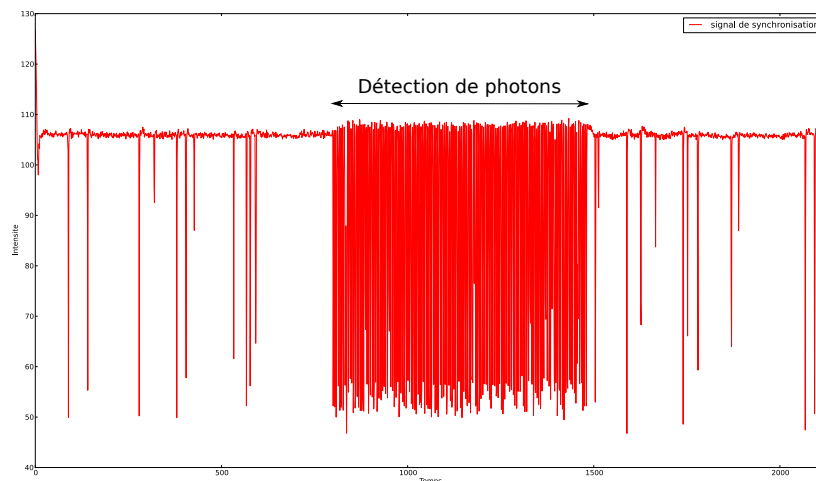


FIG. 3.13 – Signal de synchronisation obtenu avec le capteur externe de rayons X.

La figure 3.14 illustre schématiquement le système VRPM. Le patient est allongé sur la table de traitement. Une cible est positionnée sur son abdomen. Une caméra se trouve en bout de table et filme simultanément l'écran de l'ordinateur relié à un capteur de radiation et la cible.

### 3.3.4 Intérêts et limites

Ce système présente l'avantage d'être peu coûteux et facile à mettre en place. Il présente cependant plusieurs inconvénients. D'une part, le mouvement n'est mesuré qu'en un seul endroit du

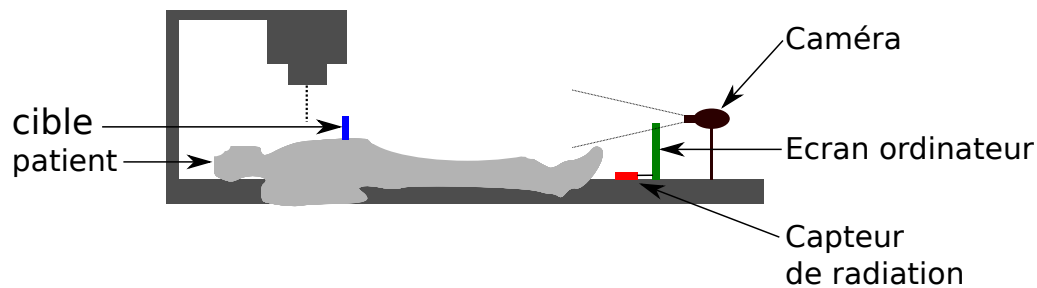


FIG. 3.14 – Représentation schématique du système VRPM : le patient est allongé sur la table de traitement. Une cible est positionnée sur son abdomen. Une caméra filme simultanément l'écran de l'ordinateur relié à un capteur de radiation et la cible

thorax. D'autre part, le positionnement de la cible reste une partie délicate quant à sa reproductibilité inter et intra-patients.

### 3.4 Proposition d'une méthode d'extraction de paramètres d'un signal respiratoire

#### 3.4.1 Introduction

Un axe majeur des travaux proposés dans cette thèse concerne la comparaison de différentes méthodes d'extraction d'un signal respiratoire. Pour cela, outre la comparaison des signaux dans leur globalité, nous avons choisi de comparer les phases des signaux ainsi que les amplitudes. Cette section concerne la définition de la phase et de l'amplitude que nous utiliserons par la suite ainsi que la méthode développée pour extraire ces 2 paramètres sur un signal respiratoire. La définition de ces paramètres est établie en fonction de ceux utilisés par le modèle de mouvement proposé par Vandemeulebroucke [Vandemeulebroucke 2010] exposé au paragraphe 2.3.2.1. Ce modèle permet de décrire la position 3D d'un point étant donné une amplitude, une phase et un champ de déformation spécifique au mouvement pulmonaire de chaque patient. Pour utiliser ce modèle, nous avons donc besoin entre autre d'une séquence d'amplitude et d'une séquence de phase.

#### 3.4.2 Les méthodes d'analyses de signaux respiratoires

L'analyse de signaux respiratoires aboutissant à l'extraction de paramètres tels que l'amplitude ou la phase, est important pour de nombreuses applications cardio-pulmonaires ou neurologiques [Korten and Haddad 1989], [Carlson and Neelon 2002]. En radiothérapie, pour des traitements synchronisés avec la respiration ou encore pour la reconstruction d'images tomodensitométriques 4D, ce type d'analyse est nécessaire pour identifier les phases respiratoires [Kubo and Hill 1996], [Keall 2004]. Les méthodes de détections d'extrema utilisant un seuillage d'amplitude sont limitées aux signaux qui ont une faible variation pic-à-pic inter-cycle. Des méthodes utilisant les dérivées première et seconde du signal respiratoire ont été proposées [Korten and Haddad 1989]. Cependant la fiabilité de ces méthodes est souvent affectés par le bruit. Une autre méthode consiste à adapter un modèle analytique au signal ([Lujan et al. 1999], [George et al. 2005]) puis en extraire les paramètres. La détection de paramètres respiratoires n'étant pas l'objet essentiel de nos travaux, nous proposons une méthode simplifiée, efficace sur les signaux à faibles variation pique-à-pique inter-cycles. D'autres méthodes pourraient être utilisées.

#### 3.4.3 Extraction des extrema d'un signal respiratoire

Notre méthode d'extraction de la phase et de l'amplitude d'un signal respiratoire passe par une étape préliminaire qui consiste à extraire les extrema de ce signal. Soit un signal respiratoire

$s(t)$  de longueur  $L$ , notons  $E_i$  la valeur du  $i^{\text{ème}}$  extrema et  $t_{M_i}$  l'instant correspondant. Notre méthode est basée sur l'hypothèse que les extrema sont tous supérieurs (maxima) ou inférieurs (minima) à la valeur moyenne  $M(t)$  du signal. En pratique,  $M(t)$  peut-être une constante  $M$  définie comme la moyenne de  $s(t)$ . Dans ce cas, l'hypothèse annoncée peut ne pas être vérifiée si le signal étudié est irrégulier. Nous proposerons dans les perspectives en fin de manuscrit une méthode pour déterminer  $M(t)$  de façon instantanée rendant de ce fait notre méthode plus robuste.

Nous déterminons les instants  $t_M$  où  $s(t)$  est égal à  $M$  :

$$t_{M_i} = \{t \in L / s(t) = M\} \quad (3.1)$$

Entre  $t_{M_i}$  et  $t_{M_{i+1}}$ , nous pouvons alors calculer l'extrema  $E_i$  à l'instant  $t_{E_i}$  défini comme suit:

$$\left\{ \begin{array}{l} E_i = \min_{t_{M_i} < t < t_{M_{i+1}}} s(t) \\ t_{E_i} = \arg \min_{t_{M_i} < t < t_{M_{i+1}}} s(t) = \arg(E_i) \end{array} \right. \text{ ou } \left\{ \begin{array}{l} E_i = \max_{t_{M_i} < t < t_{M_{i+1}}} s(t) \\ t_{E_i} = \arg \max_{t_{M_i} < t < t_{M_{i+1}}} s(t) = \arg(E_i) \end{array} \right. \quad (3.2)$$

L'algorithme 1 décrit plus précisément l'obtention des extrema.

---

**Algorithme 1** Extraction des extrema

---

**ENTRÉES:**  $s(t)$ , signal respiratoire

**SORTIES:**  $E[e, t]$ , liste des extrema  $e$  et des instants  $t$  correspondant

$M \leftarrow$  moyenne( $s(t)$ )

$T_s \leftarrow$  taille( $s(t)$ )

**POUR**  $i = 1..T_s$  **FAIRE**

$diff_i = s[i] - M$

$diff_{i+1} = s[i + 1] - M$

**SI**  $diff_i$  et  $diff_{i+1}$  sont de signes différents **ALORS**

        calculer l'équation de la droite  $d$  passant par  $(s[i], s[i + 1])$

$t_{intersec} \leftarrow$  calculer l'instant d'intersection entre  $d$  et la droite  $y = M$

        stocker  $t_{intersec}$  dans la liste des intersections  $L$

**FIN SI**

**FIN POUR**

$T_L \leftarrow$  taille( $L$ )

**POUR**  $i = 1..T_L$  **FAIRE**

**SI**  $s[L[i]] < m$  **ALORS**

        (*\*recherche d'un maximum entre 2 intersections \**)

$t = \text{argmax}(s[L[i]] : s[L[i + 1]])$

$e = s(t)$

**SINON**

        (*\*recherche d'un minimum entre 2 intersections\**)

$t = \text{argmin}(s[L[i]] : s[L[i + 1]])$

$e = s(t)$

**FIN SI**

$E \leftarrow (e, t)$

**FIN POUR**

---

La figure 3.15 illustre un résultat d'extraction d'extrema sur un signal respiratoire.

### 3.4.4 Extraction de la phase d'un signal respiratoire

La phase  $\varphi$  utilisée dans le modèle de Vandemeulebroucke [Vandemeulebroucke 2010] est définie par:

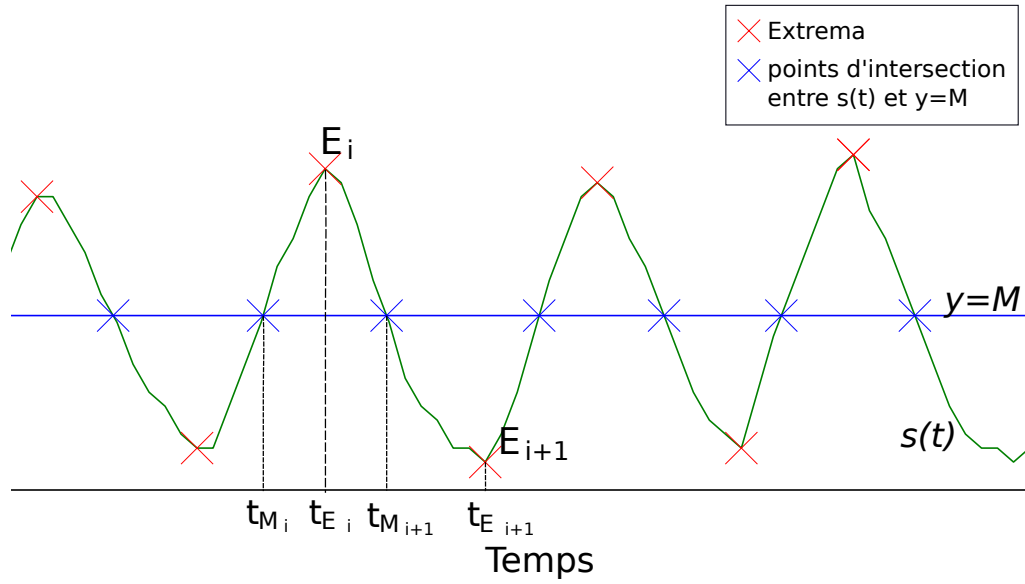


FIG. 3.15 – Soit le signal respiratoire  $s(t)$  en vert et la moyenne  $M$  de  $s(t)$  en bleu. Les croix bleues représentent les instants  $t_{M_i}$  où  $s(t) = M$ . Les croix rouges représentent les extrema  $E_i$  extraits.

- $\varphi \in [0, 1[$ ,
- en fin d'inspiration  $\varphi = 0.5$ ,
- en fin d'expiration  $\varphi = 0$ .

Pour extraire la phase d'un signal respiratoire  $s(t)$ , nous extrayons dans un premier temps les instants des extrema  $t_{E_i}$  de  $s(t)$  comme décrit dans le paragraphe précédent, puis une interpolation linéaire est réalisée entre les  $t_{E_i}$  et  $t_{E_{i+1}}$  de 0 à 0.5 s'il s'agit d'une phase d'inspiration ou de 0.5 à 1 s'il s'agit d'une phase d'expiration :

$$\begin{cases} \text{inspiration: } \varphi_{\text{inspi}}(t) = \frac{0.5}{t_{i+1} - t_i}(t - t_i) \\ \text{expiration: } \varphi_{\text{expi}}(t) = \frac{0.5}{t_{i+1} - t_i}(t + t_{i+1} - t_i) \end{cases} \quad (3.3)$$

Le schéma de la figure 3.16 représente les différentes étapes de l'extraction d'un signal de phase  $\varphi(t)$  à partir d'un signal  $s(t)$ .

### 3.4.5 Extraction de l'amplitude d'un signal respiratoire

L'amplitude  $\alpha$  utilisée dans le modèle de Vandemeulebroucke [Vandemeulebroucke 2010] correspond à une l'amplitude relative. Ce paramètre permet de modéliser l'intensité de la respiration. Pour une respiration constante,  $\alpha = 1$ .

Pour extraire l'amplitude relative d'un signal respiratoire  $s(t)$ , nous extrayons dans un premier temps la suite des extrema  $E_i$  de  $s(t)$  comme décrit précédemment. Nous calculons ensuite  $A_i$  comme étant la valeur absolue de la différence entre  $E_i$  et  $E_{i+1}$ :

$$A_i = |E_i - E_{i+1}| \quad (3.4)$$

La séquence  $\alpha(t)$  est alors une fonction linéaire par morceau définie comme étant l'interpolation linéaire entre chaque points  $(t_{M_{i+1}}, A_i)$ , divisée par la moyenne du signal  $s(t)$ . Comme nous l'avons défini précédemment (équation (3.1)), les  $t_{M_i}$  correspondent aux instants où  $s(t)$  est égale à  $M$ . Le schéma de la figure 3.17 illustre les différentes étapes de l'extraction d'un signal d'amplitude  $\alpha(t)$  à partir d'un signal  $s(t)$ .

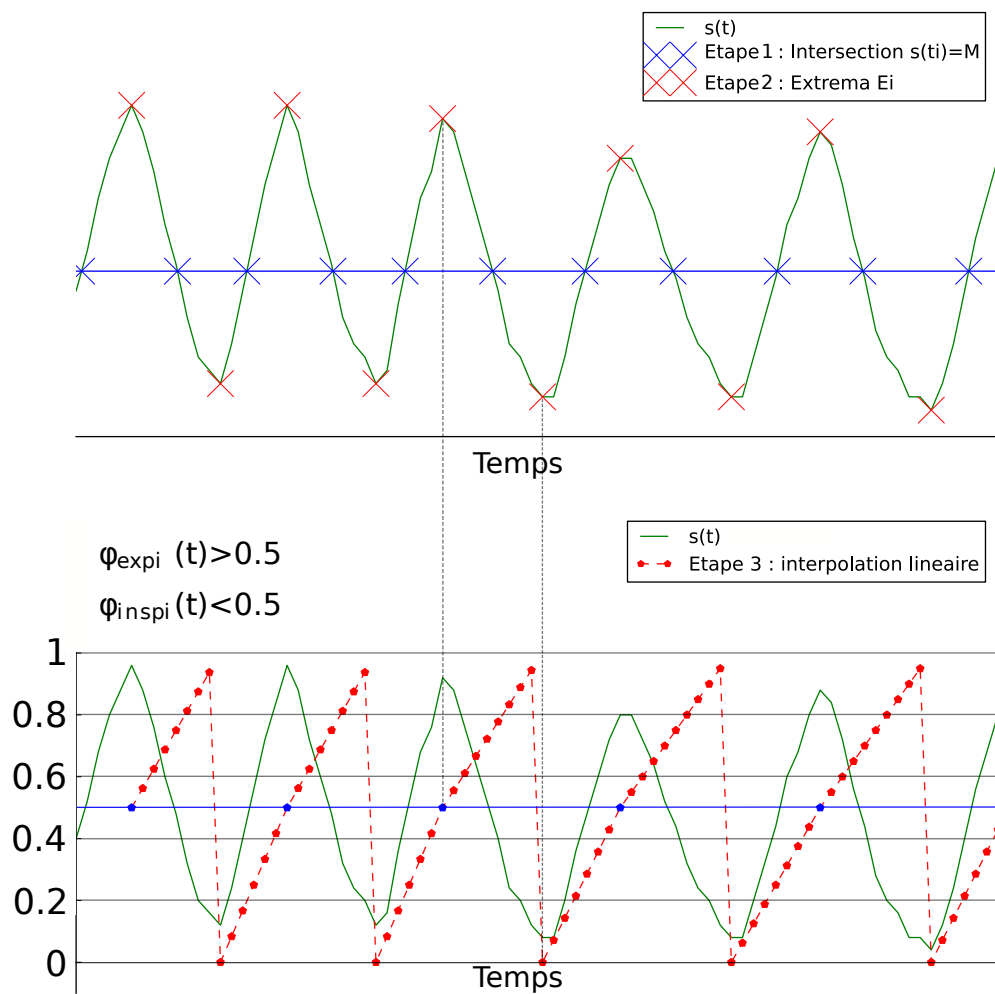


FIG. 3.16 – Différentes étapes de l'extraction du signal  $\varphi(t)$  à partir d'un signal respiratoire  $s(t)$ .

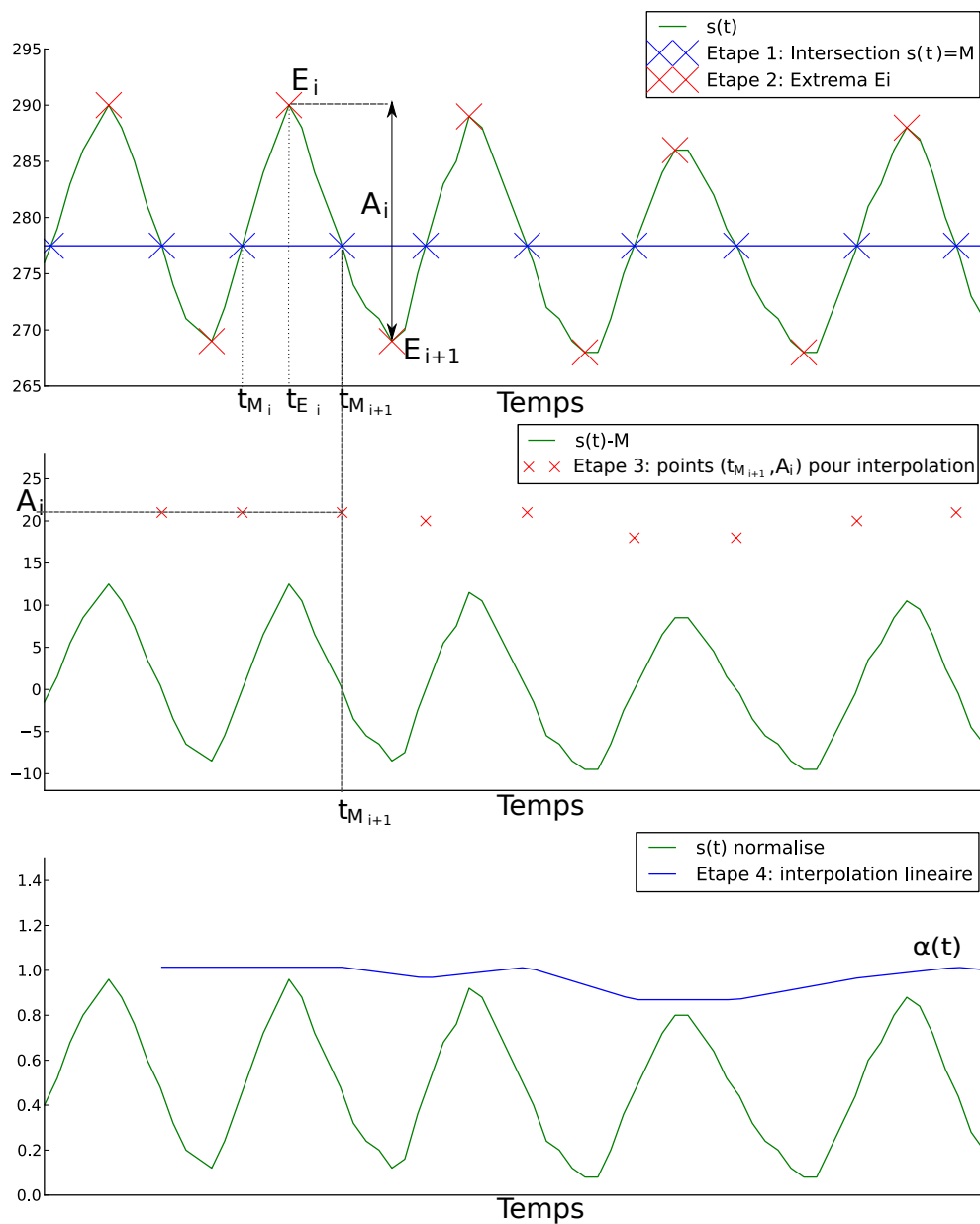


FIG. 3.17 – Différentes étapes de l'extraction du signal  $\alpha(t)$  à partir d'un signal respiratoire.

### 3.4.6 Limites

Les méthodes d'extraction de phase et d'amplitude que nous proposons découlent au préalable de l'extraction des extrema du cycle respiratoire. Comme nous l'avons spécifié, notre méthode est basée sur l'hypothèse que les extrema sont tous supérieurs (maxima) ou inférieurs (minima) à la valeur moyenne  $M(t)$  du signal, qu'en pratique nous avons assimilé à une constante  $M$  définie comme la moyenne de  $s(t)$ . Cette hypothèse peut cependant ne pas être vérifiée si le signal étudié est irrégulier. Les extrema sont alors mal détectés comme le montre la figure 3.18-a. Cela a alors des conséquences directes quant au calcul de la phase et de l'amplitude. Pour certains signaux irréguliers, nous avons cependant pu contourner ce problème en donnant manuellement comme valeur à  $M$  non pas la moyenne de  $s(t)$  mais une valeur telle que les extrema de  $s(t)$  soient tous de part et d'autre de  $M$ , comme l'illustre la figure 3.18-b. Enfin, quand aucune valeur de  $M$  ne convenait, nous avons corrigé manuellement l'extraction des extrema.

## 3.5 Données de simulation

### 3.5.1 Introduction

Afin d'avoir un contrôle précis des différents tests effectués ou encore d'évaluer des méthodes, il est courant en imagerie médicale d'utiliser des données simulées. L'intérêt évident est que le résultat de référence est parfaitement connu, permettant ainsi de valider la méthode testée. D'autre part, l'outil de simulation permet de travailler sur une large gamme de données conforme à des paramètres soigneusement choisis. Nous présentons dans cette section les deux types de données que nous avons simulés : des signaux respiratoires et des séquences fluoroscopiques réalistes. Pour simuler des signaux respiratoires nous utilisons le modèle décrit par Lujan *et al.* [Lujan et al. 1999]. Afin d'obtenir des simulations des séquences fluoroscopiques réalistes et patients-spécifiques, nous avons exploité le modèle de mouvement de Vandemeulebroucke [Vandemeulebroucke 2010] décrit au paragraphe 2.3.2.1.

### 3.5.2 Simulation de signaux respiratoires

#### 3.5.2.1 État de l'art

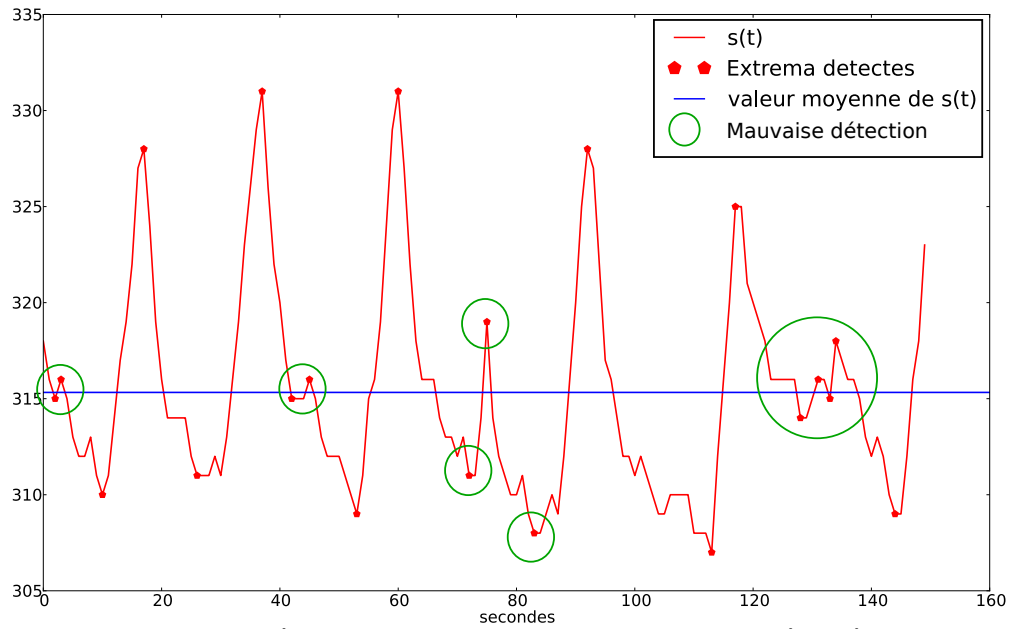
En 1999, Lujan *et al.* [Lujan et al. 1999] ont proposé un modèle pour décrire le mouvement des organes dû à la respiration. Le signal respiratoire  $s(t)$  est défini par :

$$s(t) = z_0 + b * \cos^{2n}\left(\frac{2\pi t}{\tau}\right) \quad (3.5)$$

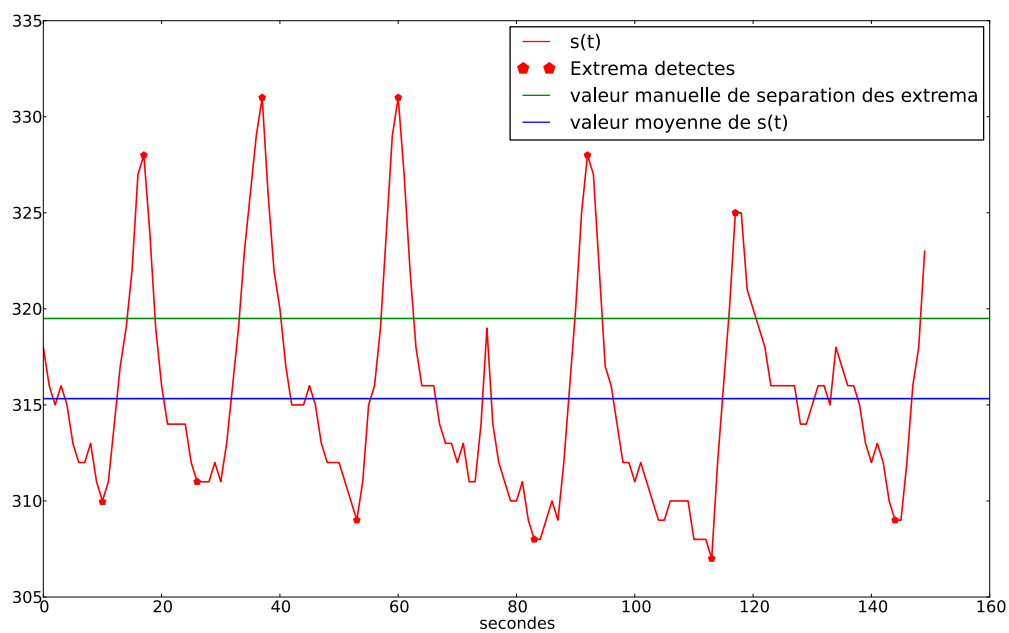
où  $z_0$  est la position en fin d'expiration,  $b$  est l'amplitude pic à pic,  $\tau$  la période,  $n$  un paramètre de forme. Ce modèle, simple et réaliste, est le plus utilisé dans la littérature. Il tient compte du fait qu'au cours de la respiration, le moment en fin d'expiration est plus long que celui en fin d'inspiration. Lujan suppose cependant que les paramètres ne varient pas pendant et entre les cycles. L'utilisation de ce modèle permet de simuler des signaux réguliers. La figure 3.19, extrait de [Lujan et al. 1999] illustre ce modèle.

Le cycle respiratoire varie en amplitude et en phase d'un cycle à l'autre; et n'est donc pas régulier. En 2005, George *et al.* [George et al. 2005] ont fait une étude détaillée des paramètres du modèle de Lujan, quand celui-ci est ajusté cycle à cycle à des courbes de signaux réels obtenus avec le *Real-time Position Management* (RPM) qui mesure la hauteur du thorax au cours du temps. Cette étude a permis de montrer que la distribution statistique de  $z_0$  suit une loi normale et que les distributions statistiques de  $b$  et  $\tau$  suivent une loi log-normale.





a- Signal irrégulier,  $M$  automatique, extrema mal détectés



b- Signal irrégulier,  $M$  manuel, extrema bien détectés

FIG. 3.18 – a-Mauvaise détection des extrema pour un signal irrégulier avec  $M$  le moyenne de  $s(t)$ , b-Bonne détection des extrema pour un signal irrégulier avec une valeur de  $M$  attribuée manuellement.

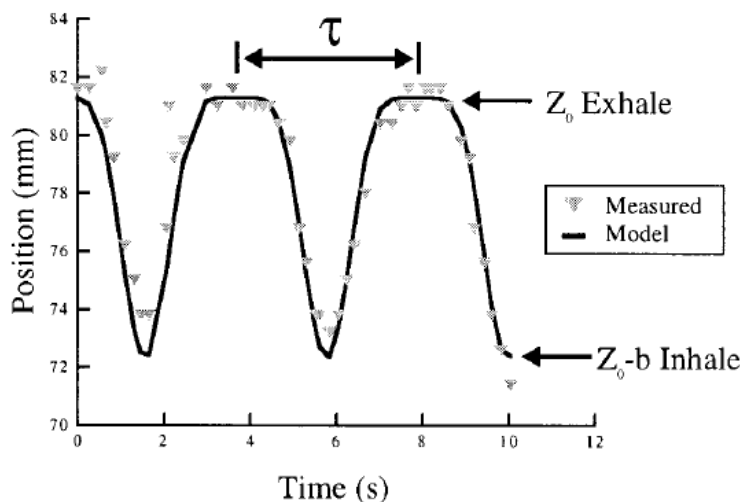


FIG. 3.19 – Position du diaphragme pendant la respiration, observée par fluoroscopie (triangles) et modélisée mathématiquement (ligne continue); extrait de [Lujan et al. 1999]

### 3.5.2.2 Simulation de signaux réguliers et irréguliers

En utilisant ces lois ainsi qu'un générateur de signal irrégulier développé localement [Zagni 2006], nous simulons différents types de signaux. La figure 3.20 présente certains d'entre eux avec les paramètres suivant:

- pour le signal régulier  $s_1(t)$ :  $z_0 = 0$ ;  $b = 1$ ;  $n = 2$ ;  $\tau = 4$
- pour le signal irrégulier  $s_2(t)$ :  $z_0 = 0 \pm 0.07$ ;  $b = 1 \pm 0.07$ ;  $n = 2$ ;  $\tau = 4 \pm 0.5$

### 3.5.3 Simulation de séquences fluoroscopiques réalistes

#### 3.5.3.1 Principe

La simulation de séquences fluoroscopiques utilise 2 concepts importants : d'une part une représentation réaliste du processus de la respiration et d'autre part la projection d'un volume 3D. En prenant en compte ces deux étapes, nous avons simulé des séquences fluoroscopiques réalistes et patients-spécifiques à l'aide d'un simulateur développé au sein de notre équipe.

#### 3.5.3.2 Modèle de mouvement

Pour obtenir des simulations de séquences fluoroscopiques les plus réalistes possibles, le simulateur utilise le modèle de mouvement proposé par Vandemeulebroucke [Vandemeulebroucke 2010] exposé au paragraphe 2.3.2.1. Ce modèle permet de décrire la position 3D d'un point étant donné une amplitude, une phase et un champ de déformation spécifique au mouvement pulmonaire de chaque patient.

Les séquences d'amplitude  $\alpha(t)$  et de phase  $\varphi(t)$  sont extraites d'un signal respiratoire comme décrit dans le paragraphe 3.4. Le champ spatio-temporel de déformation représente le déplacement 3D de chacun des voxels d'une image TDM 3D par rapport à une position de référence au cours d'une acquisition 4D. Il est calculé à partir des 10 instants d'une image TDM 4D. Chaque image TDM 3D composant l'image TDM 4D contribue à définir le modèle de mouvement associé à une image de référence comme l'illustre la figure 3.21.

En utilisant un algorithme de recalage déformable basée sur des B-splines, implanté dans notre laboratoire [Sarrut and Vandemeulebroucke 2010], [Vandemeulebroucke et al. 2011], nous calculons les vecteurs de déformation entre une image TDM 3D du TDM 4D et toutes les autres. Après

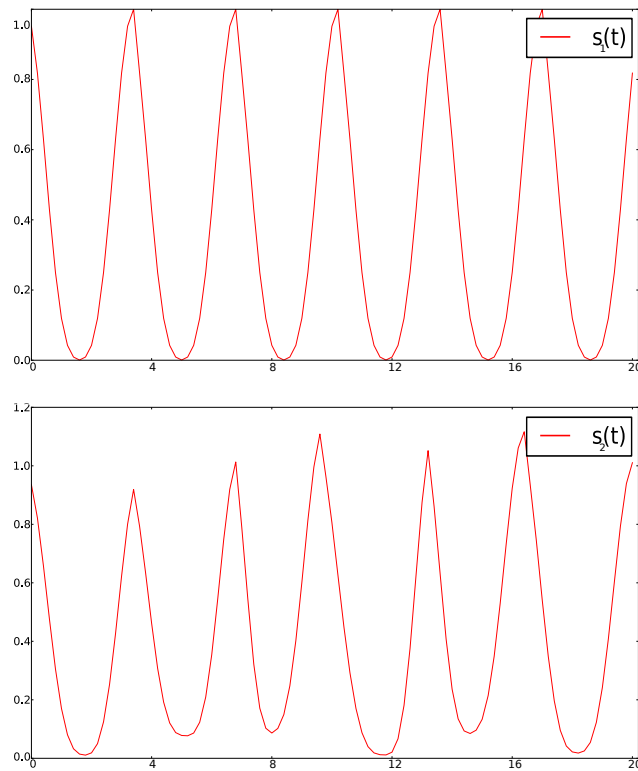


FIG. 3.20 – Deux signaux respiratoires simulés sur 20 secondes avec les paramètres suivants :  $s_1(t) = \cos^4(\frac{2\pi t}{4})$  et  $s_2(t) = \pm 0.07 + (1 \pm 0.07) * \cos^4(\frac{2\pi t}{4 \pm 0.5})$ .

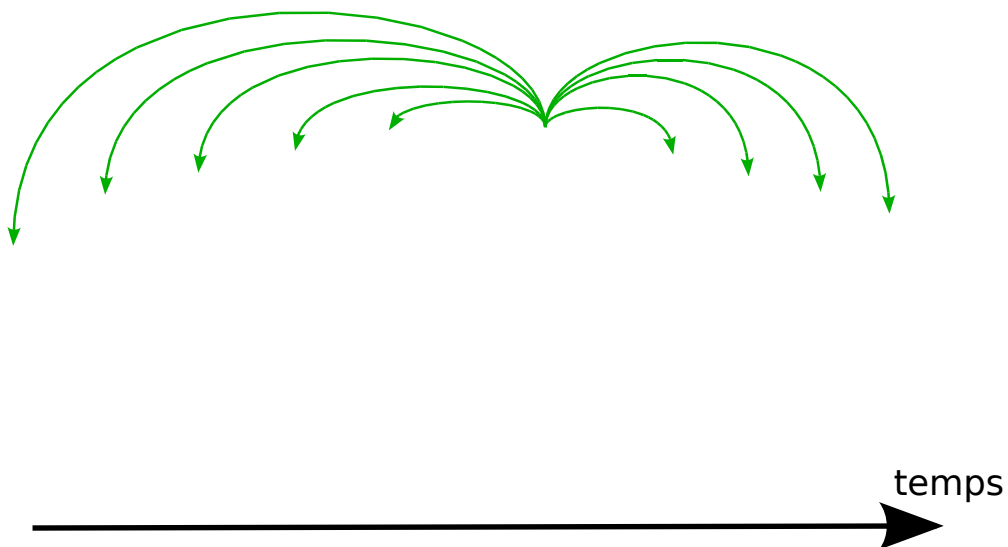


FIG. 3.21 – Représentation schématique du principe d'estimation des champs de vecteurs calculés par recalage non rigide entre l'image TDM 3D de référence et les autres images TDM 3D de l'image TDM 4D

un recalage rigide entre les différentes phases du poumon, l'interface de glissement entre le poumon et la cage thoracique est automatiquement segmenté [Vandemeulebroucke et al. 2010]. Cette interface, faisant office de masque, est utilisée pour guider un recalage basée sur des B-splines [Vandemeulebroucke et al. 2011]. En terme de validation, ce modèle a été évalué lors du challenge EMPIRE10 [Murphy et al. 2011]. L'erreur moyenne obtenue est entre 1.5 et 2 millimètres.

Généralement, nous prenons l'image correspondant à la fin d'expiration comme image de référence. Les champs de vecteurs sont ensuite moyennés et l'image de position moyenne (figure 3.22) est calculée par transformation arrière (*Backward warping*) de l'image de référence à partir du champ de vecteur moyenné [Wolberg 1990]. Sur cette image, toutes les structures apparaissent dans leur position moyenne pondérée dans le temps.

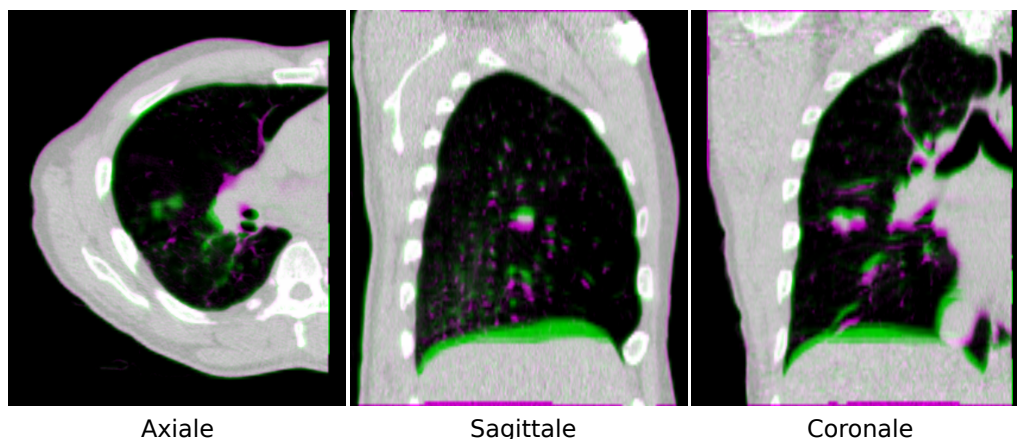


FIG. 3.22 – Superposition des coupes axiale, sagittale et coronale de l'image TDM 3D de la position moyenne sur la phase de fin d'inspiration du TDM 4D. Le vert (respectivement le violet) correspond à une sur-estimation (respectivement sous-estimation) en terme de niveau de gris de l'image de la position moyenne (respectivement l'image de la fin d'inspiration du TDM 3D). L'image TDM 3D est utilisée comme image de référence pour le calcul du champ spatio-temporel de déformation

Le champ de vecteur entre l'image de position moyenne et chacune des images TDM 3D de l'image TDM 4D est ensuite calculé par recalage. Nous obtenons ainsi le champ de déformation associé à l'image de position moyenne (figure 3.23).

### 3.5.3.3 Projection d'un volume 3D

Dans le domaine de la radiothérapie, la projection d'un volume discret 3D sur une projection 2D est utilisée pour simuler des radiographies numériques (en anglais *Digitally Reconstructed Radiographs* DRR) d'un patient à partir d'une image tomодensitométrique [Sherouse et al. 1990]. Étant donné un volume 3D positionné entre une source et une grille de projection, la méthode la plus simple de projection consiste à attribuer à chaque pixel de la grille de projection la somme des voxels du volume 3D traversés par le rayon entre la source et le pixel considéré. Différentes méthodes d'interpolation permettent de rendre l'image de projection davantage réaliste. La méthode de projection mise en place dans le simulateur que nous avons utilisé est décrite dans la thèse de Rit [Rit 2007] et est basée sur la méthode *shearwarp* [Lacroute 1995], garantissant ainsi l'utilisation d'un nombre optimal de rayons.

La matrice de projection utilisée tient compte des caractéristiques de l'accélérateur linéaire *Synergy*, telle que la distance source détecteur de 1536 mm. La figure 3.24 montre une projection simulée (image de gauche) et une projection réelle (image de droite) pour le même patient.

Pour simuler une séquence fluoroscopique réaliste, pour chaque création d'un nouvel instant de la séquence simulée, le modèle de mouvement est appliqué au volume avant que celui ci ne soit projeté dans sa nouvelle configuration.

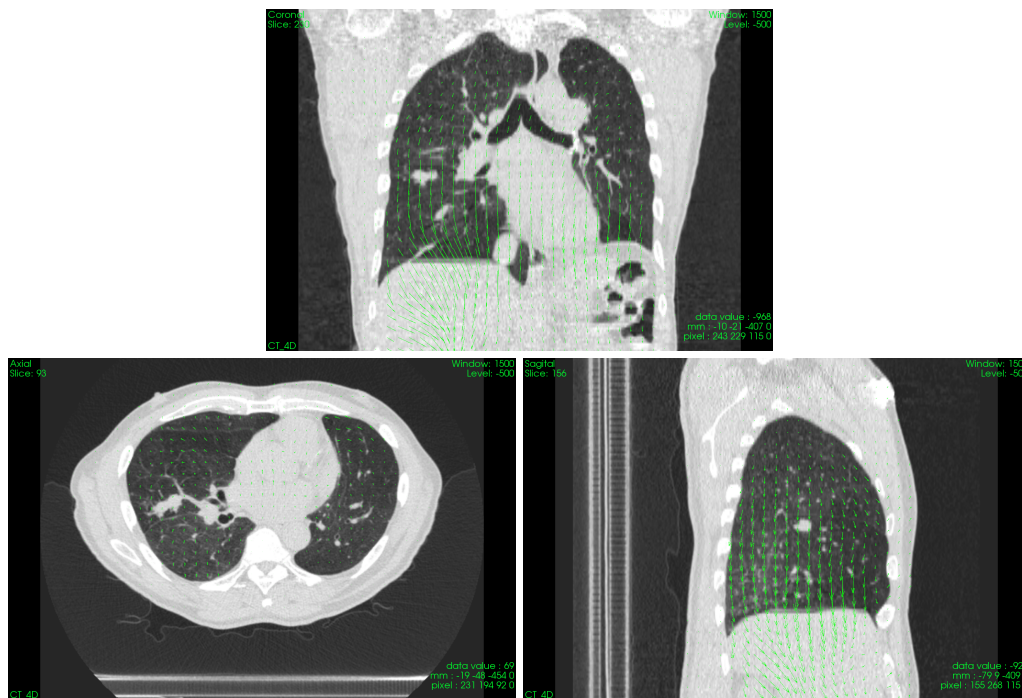


FIG. 3.23 – Représentation d'un champ de vecteur sur chacune des coupe - coronale (*en haut*), axiale (*en bas à gauche*) et sagittale (*en bas à droite*) - d'un instant d'une image TDM 4D

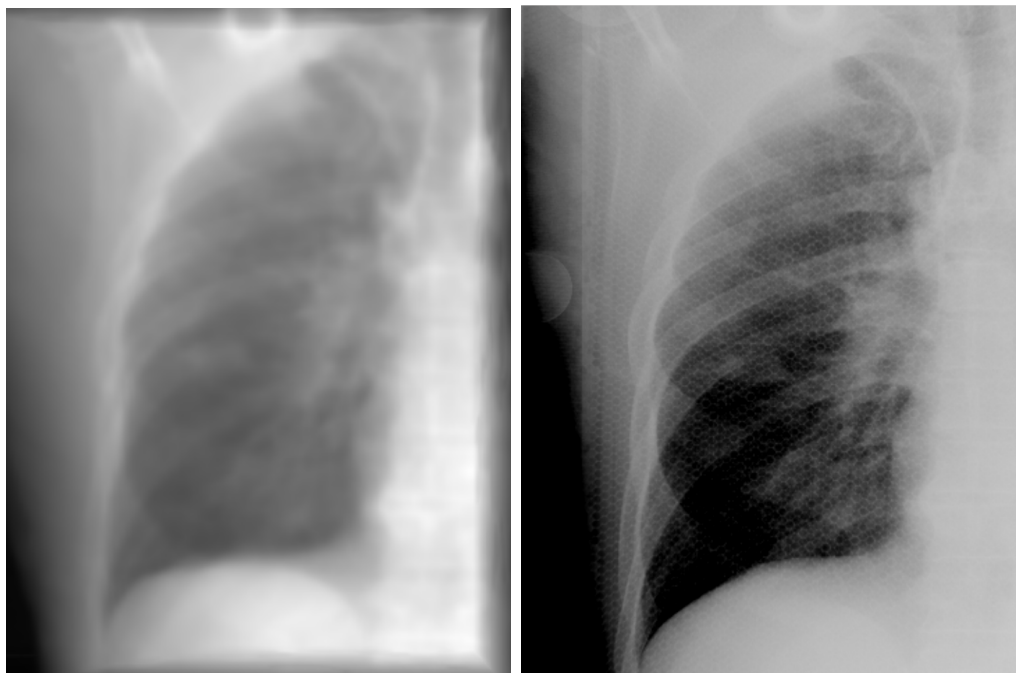


FIG. 3.24 – Deux images de projection du même patient depuis le même angle de vue, celle de gauche est une image simulée et celle de droite et une radiographie réelle.

Par simplification, le projecteur utilisé dans le simulateur est un projecteur linéaire, à source ponctuelle monochromatique. Le processus d'acquisition est en réalité bien plus complexe que celui implanté. En effet, dans la réalité, la source de rayons X n'est pas exactement ponctuelle ni monochromatique. D'autre part, les interactions entre les rayons X et la matière mettent en jeu différents mécanismes d'absorption, notamment l'effet photoélectrique, l'effet Compton et l'effet Rayleigh. Ces deux derniers sont source de la diffusion de rayons X dans une direction qui peut-être différente de la direction d'incidence et qui ne sont pas pris en compte ici.

### 3.6 Conclusion

Les données utilisées dans cette thèse ont été décrites en détail dans ce chapitre. Nous disposons de 2 types de données réelles issues d'informations internes et un type de données réelles issues d'informations externes. Ces données ont été acquises sur 4 patients dans le cadre de leur traitement par radiothérapie pour le cancer du poumon. Les données internes sont des séquences fluoroscopiques, sur lesquelles ont été effectuées les principales études de cette thèse; et des images tomodensitométrie 4D nécessaires à la construction du modèle de mouvement que nous utiliserons par la suite. En vue d'acquérir des données externes, nous avons élaboré un dispositif que nous avons appelé le VRPM permettant d'obtenir le mouvement du thorax du patient. Ce système est synchronisé avec l'acquisition des séquences fluoroscopiques.

Nous avons également défini dans ce chapitre ce que nous considérerons comme la phase  $\varphi$  et l'amplitude  $\alpha$  d'un signal respiratoire dans la suite du manuscrit. Nous avons présenté les méthodes pour les extraire d'un signal respiratoire.

Enfin, nous avons introduit les outils de simulation dont nous disposons, permettant de simuler des signaux respiratoires réguliers et irréguliers ainsi que des séquences fluoroscopiques réalistes patient-spécifiques. Ces images permettront d'avoir un contrôle précis des différents tests effectués et de valider nos méthodes.



# 4

## Méthodes d'extraction d'un signal respiratoire

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>80</b>
<b>4.2</b>	<b>Extraction d'un signal interne sur une séquence fluoroscopique</b>	<b>80</b>
4.2.1	Données de validation	80
4.2.2	Méthodologie d'évaluation	81
4.2.3	Méthode basée sur la variation d'intensité	83
4.2.4	Méthode basée sur le mouvement du diaphragme : 'Amsterdam Shroud'	90
4.2.5	Méthode basée sur le suivi de structures dans la séquence	94
<b>4.3</b>	<b>Extraction d'un signal externe sur le VRPM</b>	<b>104</b>
4.3.1	Méthodologie : algorithme de mise en correspondance de blocs	104
4.3.2	Résultats	105
4.3.3	Analyse et conclusion	105
<b>4.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>107</b>



## 4.1 Introduction

La respiration entraîne le mouvement de plusieurs organes tels que les poumons, la prostate, l'œsophage [Keall et al. 2006]. La mesure du mouvement des organes et tumeurs induit par la respiration a fait l'objet de plusieurs études ayant pour objectif de déterminer des caractéristiques de ce mouvement, dans le but de faciliter une prise en compte dans les examens de diagnostic et de radiothérapie. Il existe de nombreuses méthodes pour mesurer un signal respiratoire, nécessitant des moyens différents. Comme nous l'avons vu dans la section 2.1, nous pouvons classer ces méthodes en 2 catégories :

- soit en suivant directement la tumeur grâce à un système d'imagerie, en utilisant ou non des marqueurs placés autour de la zone tumorale [Seppenwoolde et al. 2002], [Shirato et al. 2004], [Berbeco et al. 2005]. C'est ce que nous avons appelé signal interne.
- soit en utilisant des dispositifs de mesures externes pour déduire le mouvement de la tumeur tels que la ceinture abdominale qui mesure des variations de pression lors de la respiration du patient, le RPM (*Real-time Position Management*) qui mesure la hauteur de la surface du thorax ou de l'abdomen dans la direction antéro-postérieure avec une caméra infra-rouge, en repérant un capteur posé sur l'abdomen ou encore le spiromètre qui mesure la variation du flux d'air à la sortie de la bouche. C'est ce que nous avons appelé signal externe.

Le signal respiratoire, que nous noterons  $s(t)$ , peut-être alors défini comme une fonction continue qui indique la position du thorax dans le cycle respiratoire. Si aux instants  $t_1$  et  $t_2$ ,  $s(t_1) = s(t_2)$ , alors le thorax a la même configuration spatiale. En pratique, cette hypothèse n'est généralement pas strictement respectée compte tenu de la complexité du phénomène de la respiration et de l'anatomie du poumon.

Dans ce chapitre, nous présentons différentes méthodes que nous avons mises en place pour extraire un signal respiratoire. Nous décrivons dans un premier temps trois méthodes d'extraction du mouvement respiratoire sur des séquences fluoroscopiques sans marqueur implanté, à partir de méthodes que nous avons adaptées et développées. La première méthode est basée sur la corrélation entre la variation du niveau de gris et la quantité d'air dans le poumon. La deuxième méthode est basée sur l'extraction du mouvement de la coupole diaphragmatique. Enfin, la troisième méthode est basée sur le suivi de structures identifiables en utilisant un algorithme de mise en correspondance de blocs. Le signal respiratoire extrait par chacune de ces méthodes correspond à un signal interne. Dans une seconde partie, nous présentons une méthode pour extraire le mouvement respiratoire à partir d'un dispositif de mesures externes. Cette méthode utilise le VRPM et reprend l'algorithme de mise en correspondance de blocs. Le signal extrait correspond à un signal externe.

Dans ce chapitre, chacune des méthodes est présentée et testée individuellement. La comparaison des méthodes entre elles fera l'objet de la première section du chapitre suivant.

## 4.2 Extraction d'un signal interne sur une séquence fluoroscopique

### 4.2.1 Données de validation

Afin d'évaluer les différentes méthodes d'extraction d'un signal respiratoire sur une séquence fluoroscopique, un expert a repéré manuellement des structures anatomiques sur chacune des images composant la séquence. Dans le cas des deux premières méthodes présentées (variation d'intensité et extraction du sommet de la coupole diaphragmatique), nous avons demandé à l'expert de repérer la hauteur du diaphragme sur chacune des images des séquences fluoroscopiques de 4 patients, à une distance latérale constante correspondant approximativement au milieu du diaphragme. Ce muscle, capital dans le processus de la respiration, est visible dans les projections et est un bon indicateur pour la prédiction du mouvement des tumeurs pulmonaires [Cervino et al. 2009]. Le signal de l'expert correspond ainsi au mouvement cranio-caudal de la hauteur du diaphragme. L'incertitude liée à l'expert a été évaluée à 0.37 mm.

Pour évaluer la troisième méthode basée sur un algorithme de mise en correspondance de blocs, l'expert a repéré 3 points anatomiques sur chacune des images des séquences fluoroscopiques d'un patient (figure 4.1). Le tableau 4.1 donne les caractéristiques des structures marquées : la taille approximative de la structure suivie, l'amplitude maximale en millimètre sur toute la séquence dans les directions crano-caudale et latérale, ainsi que le déplacement maximal de la structure entre deux images consécutives dans les directions crano-caudale et latérale. L'expert n'a cependant pas été évalué ici et une incertitude subsiste. En se basant sur les travaux de Vandemeulebroucke *et al.* [Vandemeulebroucke et al. 2007], on peut estimer l'erreur de l'expert à 1.2 mm.

Dénomination	taille (pixels)	mvt max crano-caudal (mm)	mvt max latéral (mm)	mvt max consécutif crano-caudal (mm)	mvt max consécutif latéral (mm)
Point 1 90°	12x10	12.8	9.5	4.3	4.3
Point 2 90°	7x7	21.2	5.2	7.5	1.7
Point 3 90°	7x7	10.9	4.6	3.4	2.3
Point 1 0°	10x15	29.8	13.8	7.6	5.6
Point 2 0°	15x15	41.6	16.6	11.8	10.4
Point 3 0°	8x8	15.3	7.6	4.2	5.6
Point 1 45°	10x8	7.6	4.3	2.4	1.9
Point 2 45°	15x15	15.5	4.2	5.2	1.7
Point 3 45°	15x10	30.8	10.4	7.6	1.4

TAB. 4.1 – Caractéristiques des structures identifiées par l'expert

#### 4.2.2 Méthodologie d'évaluation

Pour chacune des méthodes présentées ci-après, nous avons utilisé le même schéma de comparaison entre le signal extrait par la méthode testée et le signal issu des données de validation. Dans un premier temps, nous les avons comparées visuellement dans leur ensemble en les superposant. Pour la 2ème et la 3ème méthode, où les signaux sont de même nature, nous avons quantifié l'écart entre le signal issu de la méthode testée et le signal de validation en calculant l'écart quadratique moyen (noté *EQM*) entre les deux grandeurs. Il s'agit d'une métrique qui accentue l'influence des fortes erreurs. Si  $s$  est le signal extrait et  $v$  le signal de validation,  $i$  le  $i^{ème}$  échantillon du signal, tous deux de taille  $N$ , alors :

$$EQM = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^N (s_i - v_i)^2}{N}} \quad (4.1)$$

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les phases puis les amplitudes des signaux en utilisant les méthodes d'extraction de phase et d'amplitude présentées dans la partie 3.4.4. Pour comparer les phases, nous nous sommes intéressés uniquement aux extrema. Nous avons choisi de représenter l'ensemble des décalages d'extrema sous forme d'histogramme. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de une image, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrémum du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec la méthode testée. Toujours en terme d'extrema, nous avons également calculé la moyenne (EM) et l'écart-type ( $\sigma$ ) des différences temporelles des extrema issus des signaux évalués et des signaux de validation. Cette mesure est intéressante dans le sens où elle peut s'apparenter aux erreurs systématiques (EM) et aléatoires ( $\sigma$ ).

Enfin, nous nous sommes intéressés aux amplitudes des signaux. Comme métrique d'évaluation, nous avons utilisé le coefficient de corrélation, défini comme la covariance entre la variable

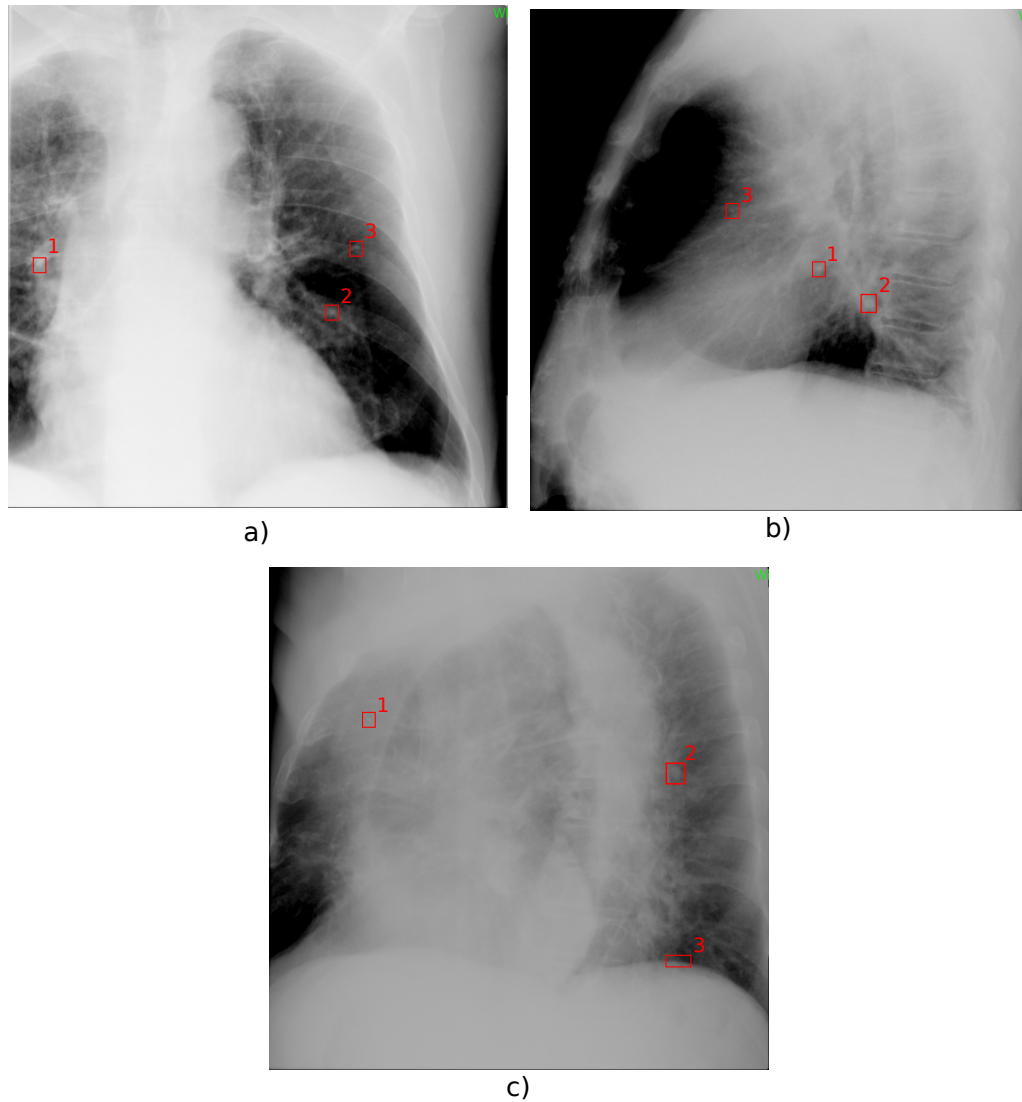


FIG. 4.1 – Trois points sont repérés par l'expert sur chacune des images de la séquence fluoroscopique sous les 3 angles d'acquisition. a) angle d'acquisition de  $90^\circ$ . b) angle d'acquisition de  $0^\circ$ . c) angle d'acquisition de  $45^\circ$

de référence  $V$  et la variable mesurée  $S$ , rapportée au produit de leurs écarts-types :

$$r(V, S) = \frac{Cov(V, S)}{\sigma_V \sigma_S} = \frac{\sum_{v \in V} \sum_{s \in S} (v - \bar{v})(s - \bar{s})}{\sqrt{\sum_{v \in V} (v - \bar{v})^2} \sqrt{\sum_{s \in S} (s - \bar{s})^2}} \quad (4.2)$$

Nous avons également calculé l'erreur relative  $e_r$  en pourcentage entre l'amplitude de la méthode testée et l'amplitude du signal de validation. En reprenant les notations ci-dessus :

$$e_r = \frac{v - s}{v} * 100\% \quad (4.3)$$

## 4.2.3 Méthode basée sur la variation d'intensité

### 4.2.3.1 Introduction

Afin d'extraire le mouvement respiratoire à partir de séquences fluoroscopiques, nous avons développé et adapté une méthode proche de celle proposée par Berbeco [Berbeco et al. 2005]. Cette méthode est basée sur l'analyse de la variation de l'intensité dans le poumon à partir des projections d'une séquence fluoroscopique. Lors de la respiration, la densité du milieu traversée par les rayons X dans la cage thoracique varie cycliquement avec l'arrivée d'air. Le flux de photons  $I$  mesurée par le détecteur est directement lié au coefficient d'atténuation linéaire  $\mu$  du milieu, selon la loi en exponentielle décroissante de Beer-Lambert :

$$I = I_0 \exp^{-\mu L} \quad (4.4)$$

où  $I_0$  est le flux de photons émis par la source et  $L$  la distance parcourue par les photons; et  $\mu$  est proportionnel à la densité atomique. Lors de l'inspiration, le poumon se remplit d'air, diminuant ainsi la densité dans le champ de vue. L'intensité relative des rayons X de l'image devrait donc augmenter au cours de la phase d'inspiration, et diminuer en phase d'expiration. Après une étude de paramètres, nous avons extrait un signal respiratoire avec la méthode de la variation d'intensité. Nous avons ensuite comparé le signal extrait par cette méthode avec la variation de la hauteur du diaphragme repérée au préalable par un expert (section 4.2.1). L'étude est menée sur 4 patients.

### 4.2.3.2 Méthodologie

Nous définissons dans un premier temps une région d'intérêt (ROI) rectangulaire sur la première image de la séquence fluoroscopique. L'intensité dans la ROI est définie comme étant la moyenne de la valeur des pixels composant la ROI. L'intensité relative d'un pixel est l'intensité du pixel divisée par l'intensité moyenne de ce pixel sur toute la séquence. La quantité que nous mesurons correspond alors à la moyenne des intensités relatives des pixels sur une ROI. Si nous nommons  $s_{intensité}$  le signal extrait par la méthode de la variation d'intensité, alors à chaque instant  $n \in [1..N]$ ,  $N$  étant le nombre total d'images composant la séquence fluoroscopique, sur une ROI de taille  $L \times M$ ,  $s_{intensité}(n)$  est défini comme suit :

$$s_{intensité}(n) = \frac{\sum_{ROI} I(i, j) / (\sum_N \frac{I(i, j)}{N})}{L \times M} \quad (4.5)$$

avec  $I(i, j)$  l'intensité du pixel de coordonnées  $(i, j)$  appartenant à la ROI.

#### 4.2.3.3 Paramétrage : taille et position de la région d'intérêt

Dans la littérature correspondant à la description et l'utilisation de ce type de méthode [Berbeco et al. 2005], [Cui et al. 2007a], [Cui et al. 2007b], peu d'informations sont données sur les dimensions et le positionnement de la région d'intérêt. En effet, Berbeco *et al.* [Berbeco et al. 2005] indique uniquement que la ROI doit se trouver au milieu du poumon et ne doit pas contenir la tumeur. Cui *et al.* [Cui et al. 2007b] au contraire indique que la ROI doit être suffisamment large pour contenir le mouvement de la tumeur.

Le champ de vue variant entre les patients, la proportion du poumon sur l'image n'étant pas la même pour chaque patient; il est en effet difficile de définir une taille standard de ROI. Nous avons testé 5 tailles de ROI :

- une grande ROI correspondant la plus grande région rectangulaire incluse dans le poumon ne contenant ni le mouvement du diaphragme ni celui du cœur soit en moyenne 100x200 pixels,
- une ROI moyenne correspondant à une région rectangulaire de taille moyenne incluse dans le poumon soit en moyenne 100x100 pixels,
- trois plus petites régions rectangulaires de tailles respectives 70x70 pixels, 40x40 pixels et 20x20 pixels.

La figure 4.2 représente ces différentes ROI sur une image d'une séquence fluoroscopique d'un patient. La figure 4.3 est un exemple de courbes obtenues pour un patient. Pour chacune de ces

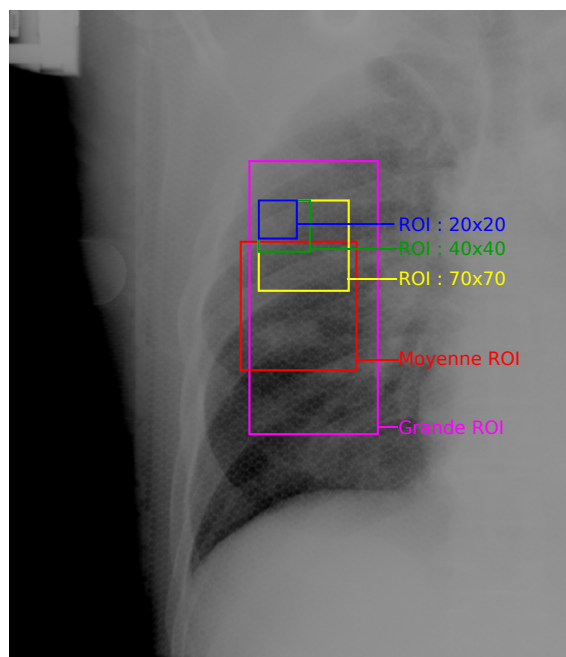


FIG. 4.2 – Illustration des différentes tailles de régions d'intérêt testées pour un patient : la grande ROI correspond à la plus grande région rectangulaire incluse dans le poumon ne contenant ni le mouvement du diaphragme ni celui du cœur : 100x210 pixels ici, la ROI moyenne correspondant à une région rectangulaire de taille moyenne incluse dans le poumon : 90x100 pixels ici, trois plus petites régions rectangulaires de tailles respectives 70x70 pixels, 40x40 pixels et 20x20 pixels.

régions, les signaux extraits sont en phase. La figure 4.4 illustre les signaux de phases obtenus pour un patient pour les différentes tailles de ROI. La taille de la région ne semble n'avoir qu'une faible influence sur le signal de phase extrait. En ce qui concerne les amplitudes (figure 4.5), il n'y a pas de différences significatives sur ces exemples.

Nous choisissons de prendre une taille de région d'intérêt standard de 70x70 pixels pour tous les patients.

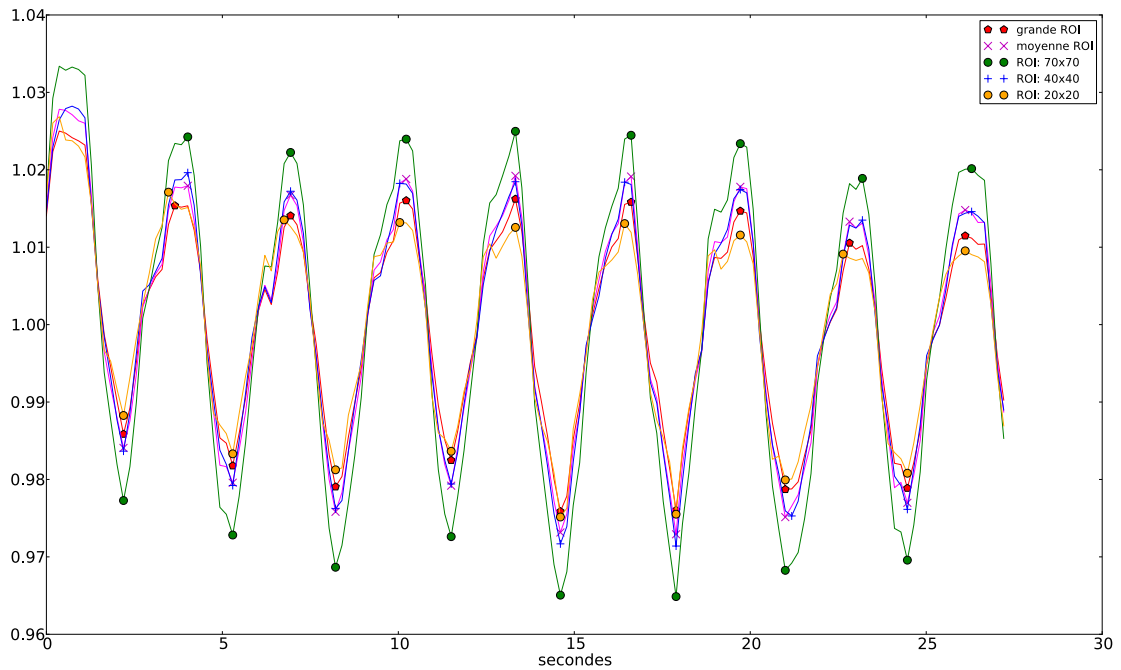


FIG. 4.3 – Comparaison entre les signaux obtenus par la méthode de variation d'intensité, pour différentes tailles de région d'intérêt. La quantité mesurée correspond à une intensité relative et n'a donc pas d'unité.

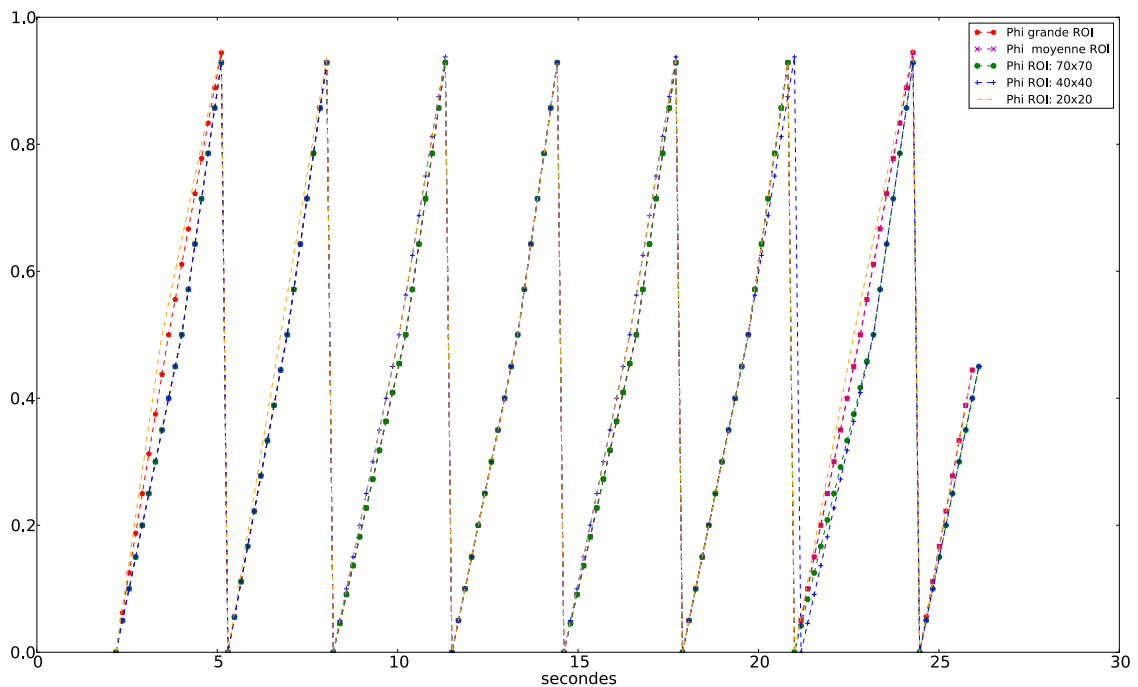


FIG. 4.4 – Comparaison des phases, pour différentes tailles de région d'intérêt. L'axe des ordonnées correspond à la proportion d'un cycle respiratoire :  $\phi = 0.5$  correspond à la fin d'inspiration,  $\phi = 0$  correspond à la fin d'expiration.

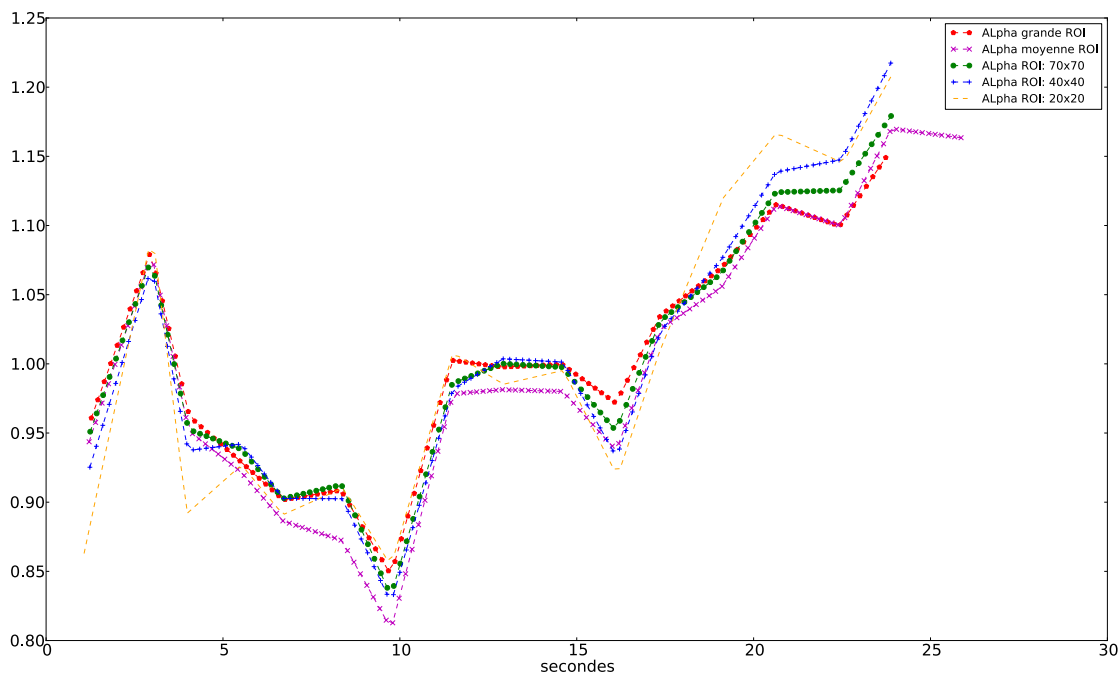


FIG. 4.5 – Comparaison des amplitudes relatives (sans unité), pour différentes tailles de région d'intérêt.

Nous avons également fait varier la position de la région d'intérêt dans le poumon : région centrée sur la tumeur, région contenant la coupole diaphragmatique, région dans le poumon ne contenant ni la tumeur ni la coupole diaphragmatique. Pour chacune de ces positions, les signaux obtenus sont en phase. En revanche, on observe des variations d'amplitude suivant la position de la ROI. Le tableau 4.2 donne le coefficient de corrélation ( $r$ ) ainsi que le pourcentage d'erreur entre l'amplitude du signal extrait par la méthode de variation d'intensité et le signal de l'expert présenté dans la partie précédente. Les résultats présentés dans le tableau sont une moyenne des résultats obtenus pour les 4 patients. La figure 4.6 illustre un exemple de courbes d'amplitude relative ( $\alpha$ ) pour un patient, pour les différentes position de la ROI. Les meilleurs résultats sont obtenus pour une ROI positionnée sur le diaphragme.

Position de la ROI	$r$	erreur absolue relative moyenne(%)
poumon	0.76	3.2
tumeur	0.58	6.4
diaphragme	0.9	1.9

TAB. 4.2 – Coefficient de corrélation et pourcentage d'erreur entre l'amplitude du signal extrait par la méthode de variation d'intensité et le signal de l'expert, pour différentes position de la région d'intérêt

Nous retiendrons comme paramètres pour la suite de l'étude une région d'intérêt de taille 70x70 pixels positionnée au niveau de la coupole diaphragmatique. La figure 4.7 donne un exemple de la région d'intérêt utilisée sur la séquence fluoroscopique d'un patient à trois instants.

#### 4.2.3.4 Résultats et Analyse

La figure 4.8 illustre les courbes de l'intensité relative en fonction du temps pour les 4 patients, ainsi que le mouvement relatif du diaphragme issu du signal de l'expert. Les signaux des patients 1, 2 et 3 sont réguliers et comportent entre 8 et 9 cycles respiratoires. En revanche, le patient 4 respirait de façon très irrégulière, comme le reflète le signal  $s_{intensité}$  extrait.

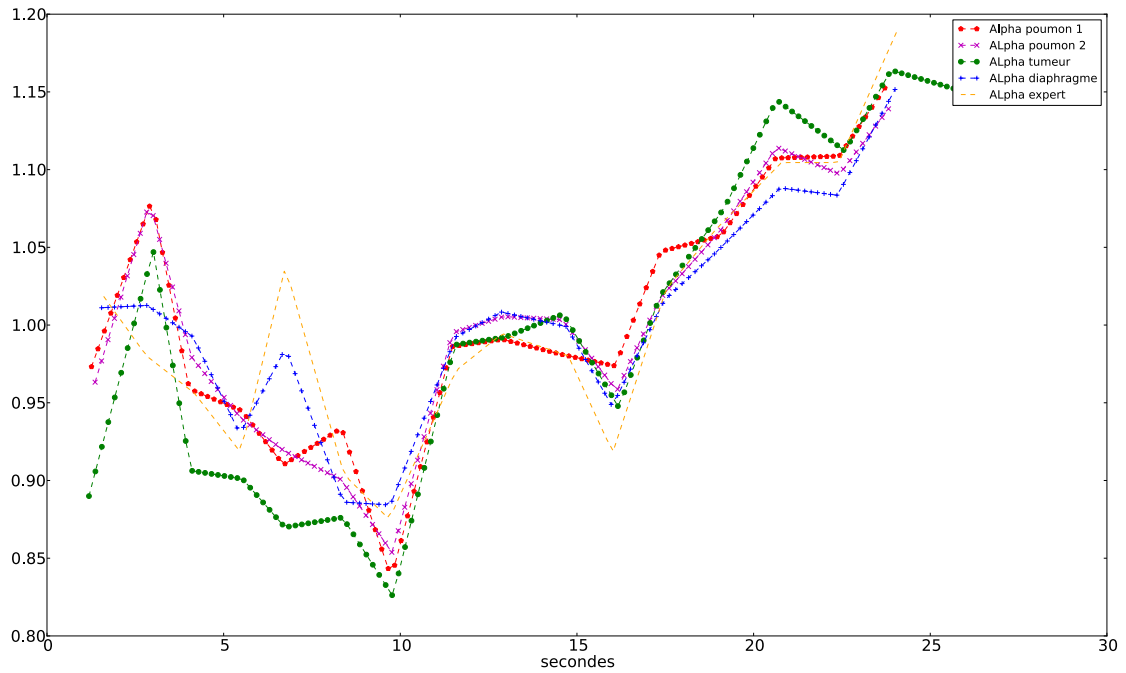


FIG. 4.6 – Comparaison des amplitudes relatives (sans unité), pour différentes positions de la région d'intérêt

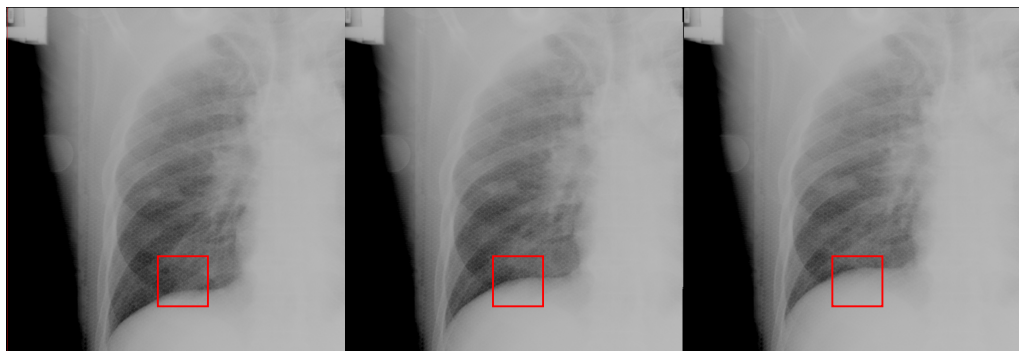


FIG. 4.7 – Exemple de région d'intérêt à trois instants d'une séquence fluoroscopique. La ROI est fixe ; la moyenne des niveaux de gris dans la ROI change à chaque instant.



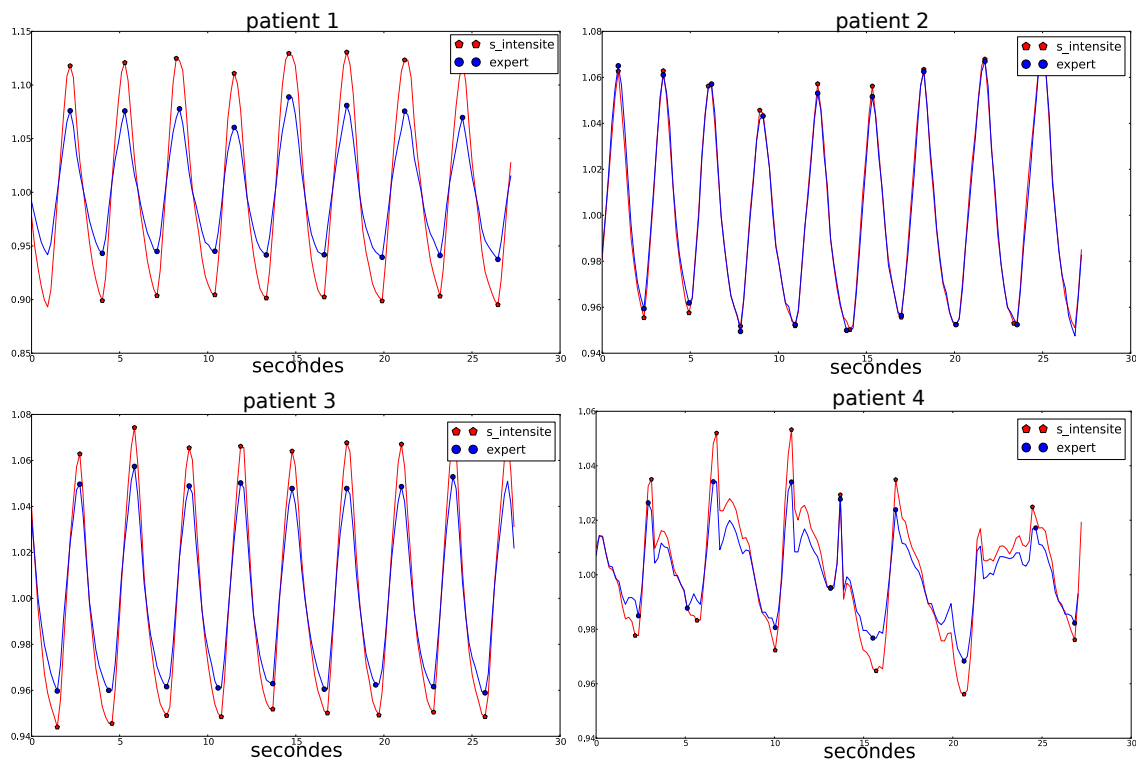


FIG. 4.8 – Intensité relative (courbe rouge  $s_{intensité}$ ) et mouvement relatif de la hauteur du diaphragme (courbe bleue  $expert$ ) au cours du temps. Pour chaque cycle respiratoire, la fin d'expiration correspond au minimum des courbes. La quantité mesurée correspond à une grandeur relative et n'a donc pas d'unité.

En terme de phase, la figure 4.9 représente l'histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal  $s_{intensité}$ , pour l'ensemble des données. Nous rappelons qu'un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de une projection, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrema du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec la méthode de suivi d'intensité. Sur les 63 extrema comparés, 76% d'entre eux n'ont aucun décalage, et 98% ont un décalage inférieur à 0.2 secondes. En comparant uniquement les extrema, la moyenne des différences entre le signal de l'expert et le signal  $s_{intensité}$  sur l'ensemble des patients est de 33 millisecondes avec un écart type de 100 millisecondes.

En terme d'amplitude, la figure 4.10 illustre les variations d'amplitudes relatives des signaux extraits comparativement aux données de l'expert. Le tableau 4.3 donne le coefficient de corrélation ( $r$ ) et l'erreur relative ( $e_r$ ) entre les variations d'amplitudes relatives de l'expert et de la méthode de la variation d'intensité. La corrélation moyenne est de 0.93. Il est cependant difficile de conclure définitivement sur cette partie compte tenu du fait que les grandeurs que nous comparons, bien que relative, n'ont pas la même signification : le signal issu du mouvement de la coupole correspond à des millimètres alors que celui issu de la méthode de la variation d'intensité correspond à des niveaux de gris. On observe cependant une très bonne correspondance entre les résultats de notre méthode et la référence adoptée.

#### 4.2.3.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons extrait le signal respiratoire sur des séquences fluoroscopiques réelles en utilisant une méthode basée sur la variation d'intensité dans une région d'intérêt. Après étude, nous proposons une taille de région d'intérêt de 70x70 pixels et nous choisissons de la positionner vers le sommet de la coupole diaphragmatique. Afin d'évaluer notre méthode, nous avons comparé les signaux extraits avec la course du sommet de la coupole diaphragmatique repéré

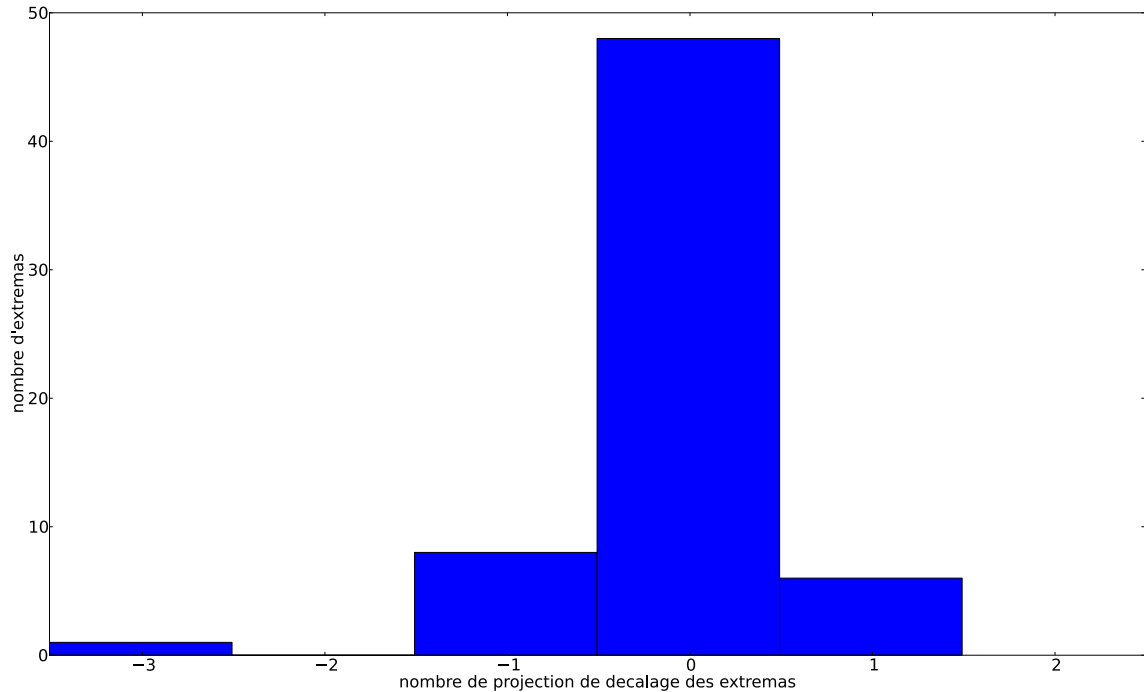


FIG. 4.9 – Histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal  $s_{intensité}$ , pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 image, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrema du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec la méthode de la variation d'intensité.

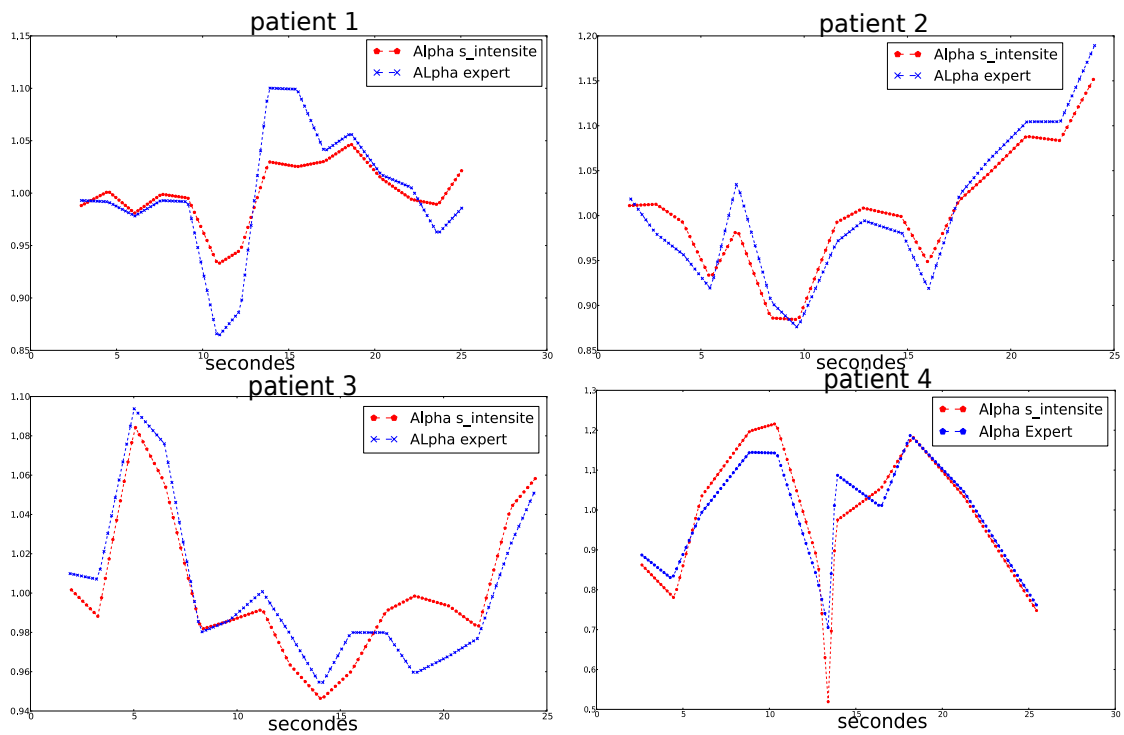


FIG. 4.10 – Variation d'amplitude relative (sans unité) du signal obtenue avec de la méthode de variation d'intensité (courbe rouge  $Alpha_{s_{intensité}}$ ) et du mouvement de la hauteur du diaphragme (courbe bleue  $Alpha_{Expert}$ ) au cours du temps.

Dénomination	$r_\alpha$	$e_r$ (%)
Patient 1	0.92	2.4
Patient 2	0.96	2.0
Patient 3	0.90	1.4
Patient 4	0.96	4.0

TAB. 4.3 – Coefficient de corrélation ( $r$ ) et erreur relative ( $e_r$ ) entre les variations d'amplitudes relatives de l'expert et de la méthode de la variation d'intensité

par un expert. En comparant uniquement les phases des signaux dans la direction principale, nous avons obtenu une erreur moyenne de -14.5 millisecondes avec un écart type de 110 millisecondes. Il est difficile de conclure en terme d'amplitude. En effet, les grandeurs comparées n'ont pas la même unité. Les résultats obtenus sur ce point là semblent cependant logiques et cohérents ( $r = 0.93$ ) : il existe une corrélation linéaire en terme de variation d'amplitude, entre le niveaux de gris dans une région d'intérêt du poumon (lié à la densité du poumon) et la hauteur de la coupole diaphragmatique.

#### 4.2.4 Méthode basée sur le mouvement du diaphragme : 'Amsterdam Shroud'

##### 4.2.4.1 Introduction

Une autre méthode pour extraire le signal respiratoire à partir de projections coniques consiste à suivre le mouvement du diaphragme. Le diaphragme est le muscle principal dans le processus de la respiration et entraîne à la fois les poumons et les organes abdominaux. Il est visible dans les projections et est un bon indicateur pour la prédiction du mouvement des tumeurs pulmonaires [Cerviño et al. 2009].

Pour extraire le mouvement du diaphragme, nous nous sommes appuyés sur la méthode proposée par Zijp [Zijp et al. 2004] puis réadaptée par Rit [Rit et al. 2011] dans le cadre de l'extraction d'un signal respiratoire à partir de projections *Cone-Beam*. Après description de la méthode, nous comparons le signal issu de cette méthode avec le signal de validation présenté dans la partie 4.2.1.

##### 4.2.4.2 Méthodologie

Dans un premier temps, un filtre dérivatif dans la direction cranio-caudale est appliqué à toute la séquence afin de faire ressortir le diaphragme, celui ci ayant en effet un mouvement principalement dans cette direction. Chaque projection 2D est ensuite projetée perpendiculairement à la direction cranio-caudale. Cette projection consiste à sommer les pixels ligne par ligne, comme l'illustre la figure 4.11. L'ensemble de ces projections est assemblé et compose l'image appelée *Amsterdam Shroud* [Zijp et al. 2004]. La  $i^{\text{ème}}$  colonne de l'image *Amsterdam Shroud* correspond à la projection de l'instant  $i$  de la séquence fluoroscopique. L'axe horizontal de cette image représente les numéros de projections, c'est à dire le temps. L'axe vertical représente la position des structures dans la direction cranio-caudale. La figure 4.12 représente l'*Amsterdam Shroud*.

Enfin, la position cranio-caudale du sommet de la coupole diaphragmatique est automatiquement générée à chaque instant en détectant le pixel de chaque colonne de l'*Amsterdam Shroud* où la variation temporelle est la plus grande. En pratique, après avoir dérivée une fois l'image selon les lignes (temps), on recherche dans chaque le maximum de la dérivée, soit le pixel avec la plus forte valeur. Nous nommons ce signal  $s_{shroud}$  dans la suite du manuscrit.

Le signal extrait a dans un premier temps été validé visuellement en superposant celui-ci sur l'*Amsterdam Shroud*, comme proposé par Rit [Rit et al. 2011]. Nous avons également comparé le signal obtenu avec le signal expert présenté dans la partie 4.2.1.

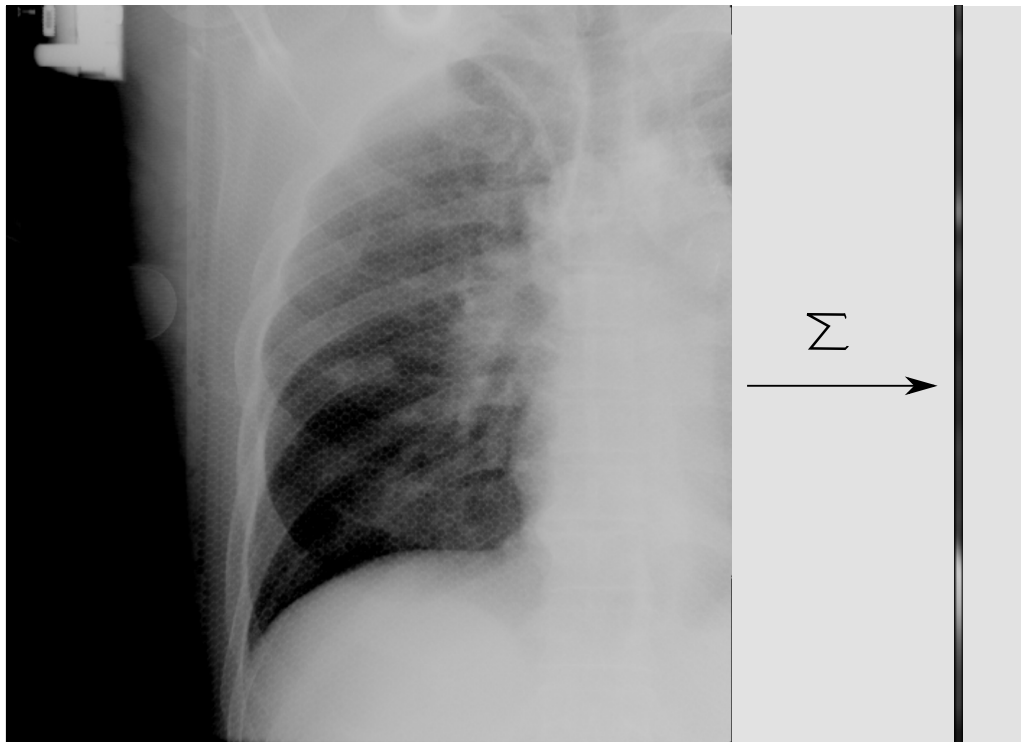


FIG. 4.11 – Projection d'un instant d'une séquence fluoroscopique dans la direction latérale, constituant ainsi une colonne de l'image *Amsterdam Shroud*

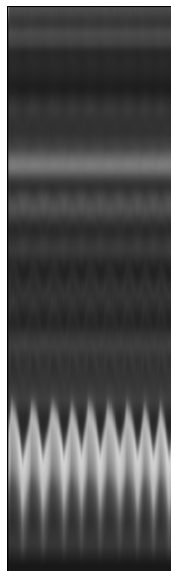


FIG. 4.12 – L'*Amsterdam Shroud*. Chaque colonne correspond à la projection d'une image composant une séquence fluoroscopique

#### 4.2.4.3 Résultats et Analyse

La figure 4.13 représente le signal  $s_{shroud}$  extrait pour chacun des 4 patients comparativement au signal expert. De même que nous l'avons constaté avec la méthode basée sur la variation de l'intensité, les signaux des patients 1, 2 et 3 sont réguliers et comportent entre 8 et 9 cycles respiratoires. Le patient 4 en revanche, respirait de façon irrégulière. En comparant les signaux  $s_{shroud}$  avec les signaux de l'expert, après avoir soustrait à chacun des signaux sa moyenne, nous obtenons une erreur quadratique moyenne sur l'ensemble des patients de 2.3 pixels.

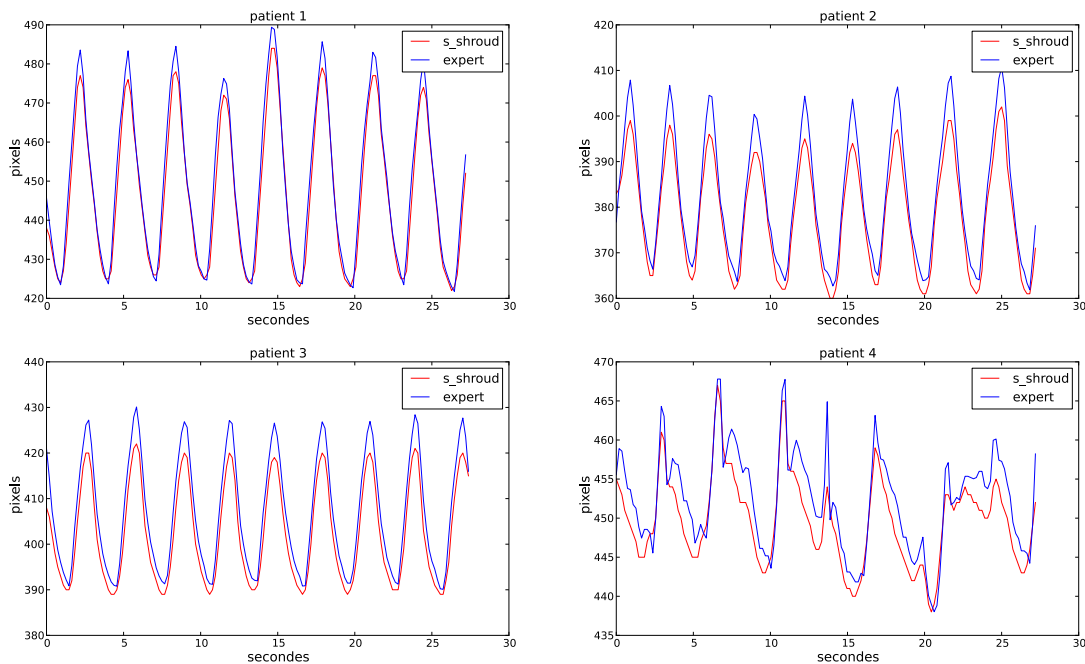


FIG. 4.13 – Signal  $s_{shroud}$  (rouge) et signal expert (bleu) extrait pour chacun des patients.

En terme de phase, la figure 4.14 représente l'histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal  $s_{shroud}$ , pour l'ensemble des données. Sur les 62 extrema comparés, 50% d'entre eux n'ont aucun décalage, et 90% ont un décalage inférieur à 0.2 secondes. Si nous ne tenons pas compte des résultats obtenus avec le patient 4, qui comme le montre la figure 4.13, a une respiration particulièrement irrégulière, alors 93% des extrema ont un décalage de une ou zéro image. Nous pouvons également remarquer que les décalages relevés, lorsqu'il y en a, sont toujours positifs. En comparant uniquement les extrema, la moyenne des différences entre le signal de l'expert et le signal  $s_{shroud}$  sur l'ensemble des patients est de 0.13 secondes avec un écart type de 0.16 secondes.

En terme d'amplitude, le tableau 4.4 donne le coefficient de corrélation  $r$  et l'erreur relative  $e_r$  entre les variations d'amplitudes relatives de l'expert et de la méthode de l'*Amsterdam Shroud*. La figure 4.15 montre les courbes d'amplitudes relatives obtenues dans le meilleur cas (pour le patient 2) et dans le cas le moins bon (patient 4). La corrélation moyenne est de 0.90 sur l'ensemble des patients.

#### 4.2.4.4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons extrait le signal respiratoire sur des séquences fluoroscopiques réelles en utilisant une méthode basée sur la détection du sommet de la coupole diaphragmatique. Cette méthode, dite de l'*Amsterdam Shroud* est utilisée dans la littérature dans le cadre de projections *Cone-Beam*, où l'angle de projection varie à chaque instant. En comparant uniquement les phases des signaux dans la direction principale, nous avons obtenu une erreur moyenne de 0.12 se-

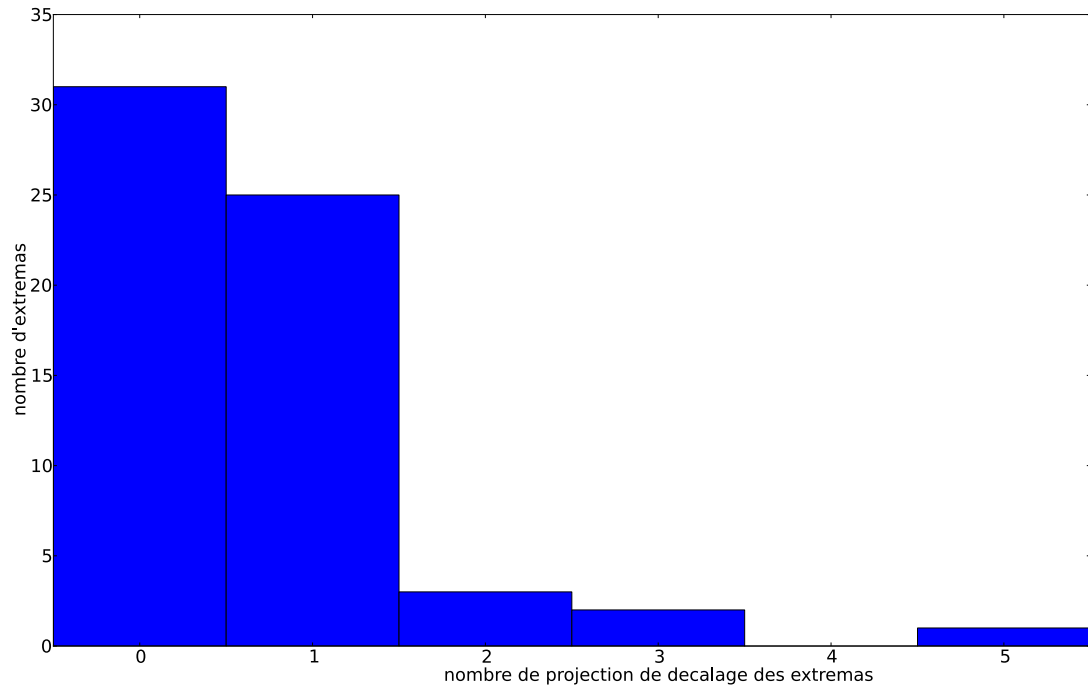


FIG. 4.14 – Histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal  $s_{shroud}$ , pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 image, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrema du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec la méthode de la variation d'intensité.

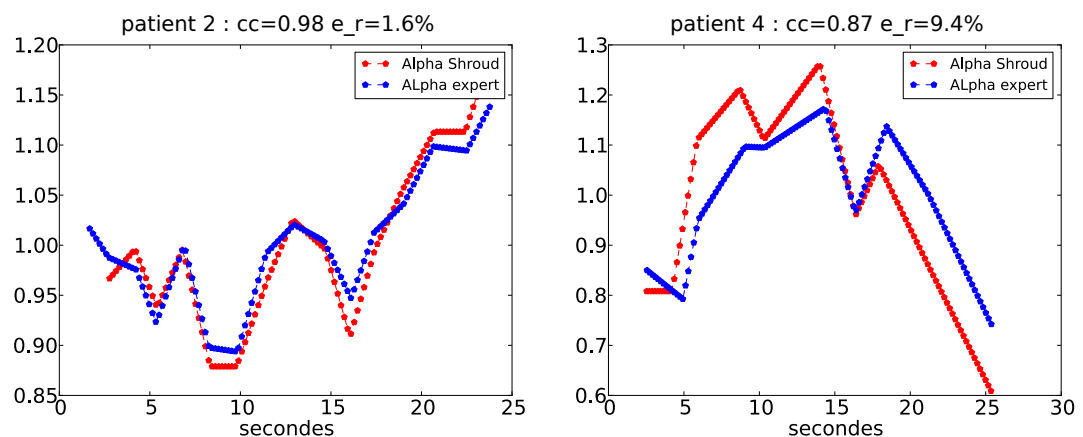


FIG. 4.15 – Amplitude relative  $s_{shroud}$  (rouge) et expert (bleu) pour les patients 2 et 4. La grandeur mesurée est relative et n'a donc pas d'unité.

Dénomination	$r_\alpha$	$e_r$ (%)
Patient 1	0.93	2.3
Patient 2	0.98	1.6
Patient 3	0.87	1.4
Patient 4	0.83	9.4

TAB. 4.4 – Coefficient de corrélation  $r$  et erreur relative  $e_r$  entre les variations d'amplitudes relatives de l'expert et de la méthode de l'extraction du diaphragme

condes avec un écart type de 0.17 secondes. En terme d'amplitude, nous obtenons une corrélation moyenne de 0.90 entre l'amplitude du signal de référence et l'amplitude du signal extrait.

## 4.2.5 Méthode basée sur le suivi de structures dans la séquence

### 4.2.5.1 Introduction

La dernière méthode que nous proposons pour extraire le mouvement respiratoire à partir de séquences fluoroscopiques, utilise un algorithme de mise en correspondance de blocs (MCB) que nous avons développé et adapté. Cet algorithme permet d'étudier le mouvement entre différentes images d'une même scène à différents instants. Il est couramment employé dans la compression des normes MPEG. En imagerie médicale, il est utilisé dans la reconstruction [Rit 2007] ou encore l'extraction du signal respiratoire à partir d'images d'IRM [Koch et al. 2004]. Le principe de base de l'algorithme MCB est de découper une image de référence en blocs de pixels. Pour chacun des blocs, on recherche dans l'image suivante le bloc qui lui ressemble le plus. L'hypothèse sous-jacente est que le mouvement est localement translationnel. Les paramètres à prendre en compte sont la taille des blocs, la taille de la fenêtre de recherche, le critère de similarité et la stratégie de recherche du bloc correspondant. Dans le cas particulier des séquences fluoroscopiques pour le traitement par radiothérapie avec une compression abdominale (voir la description dans la section 1.4.3.1), les images peuvent présenter une texture qui nuit au bon déroulement de l'algorithme MCB. Nous proposons une méthode pour enlever cette texture. Pour évaluer la méthode, nous avons utilisé les données de validation présentées en début de chapitre (section 4.2.1).

### 4.2.5.2 Suivi de trajectoire

Nous avons appliqué l'algorithme MCB aux séquences fluoroscopiques. Définissons les grandeurs suivantes (figure 4.16) :

- $N$  le nombre de projections dans une séquence fluoroscopique.
- $P_i$ , avec  $i \in 1..N$  une projection d'une séquence fluoroscopique composée de  $N$  projections.
- $B_i$  un bloc de pixel de la projection  $P_i$ .
- $M_i$  le centre du bloc  $B_i$ .
- $(x_i, y_i)$  les coordonnées de  $M_i$ .
- $V$  un voisinage de recherche.

On définit initialement le bloc  $B_i$  centré sur le point d'intérêt  $M_i(x_i, y_i)$  dans la projection  $P_i$ . L'algorithme MCB consiste à trouver  $B_{i+1}$  autour de  $M_i(x_i, y_i)$  dans  $P_{i+1}$ . Pour cela, on calcule la similarité entre  $B_i$  et  $B_{i+1}^k$  pour tous les  $B_{i+1}^k$  appartenant au voisinage de recherche  $V$ , avec  $k \in 1..K$ ,  $K$  étant le nombre de blocs  $k$  dans  $V$ .  $B_{i+1}$  est égal à  $B_{i+1}^k$  pour  $k$  tel que la mesure de similarité entre  $B_i$  et  $B_{i+1}^k$  soit la meilleure. Le bloc  $B_{i+2}$  est ensuite extrait de  $P_{i+2}$  à partir de  $B_{i+1}$  en calculant la similarité entre  $B_{i+1}$  et  $B_{i+2}$ , et ainsi de suite. La trajectoire ainsi extraite correspond à l'ensemble des positions 2D  $(x, y)$  de  $M$  pour chacune des projections.

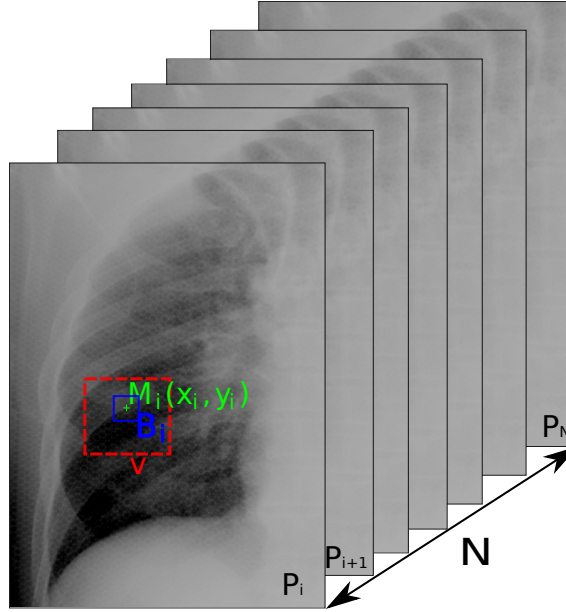


FIG. 4.16 – Définition des grandeurs pour l’algorithme de mise en correspondance de blocs appliqué à une séquence fluoroscopique :  $P_i$  est une projection de la séquence fluoroscopique,  $M_i(x_i, y_i)$  est le point d’intérêt, centre du bloc  $B_i$  et la zone de recherche est  $V$ .

### 4.2.5.3 Paramétrage

Comme mesure de similarité, nous avons utilisé le coefficient de corrélation  $r^2$ :

$$r^2(B_i, B_{i+1}) = \frac{Cov(B_i, B_{i+1})^2}{Var(B_i)Var(B_{i+1})} = \frac{\left( \sum_{x \in B_i} \sum_{y \in B_{i+1}} (x - \bar{x})(y - \bar{y}) \right)^2}{\sum_{x \in B_i} (x - \bar{x})^2 \sum_{y \in B_{i+1}} (y - \bar{y})^2} \quad (4.6)$$

Afin d’éviter une dérive, la mesure de similarité est toujours calculée par rapport à la première image. La recherche de  $M(x_{i+1}, y_{i+1})$  se fait par rapport à  $M(x_i, y_i)$ . La figure 4.17 illustre la méthode de recherche. Considérons 2 images consécutives  $a$  et  $b$ ;  $M_r$  et  $B_r$  sont respectivement le point d’intérêt de référence et le bloc de référence,  $V_a$  est la zone de recherche dans l’image  $a$ , centrée sur  $M_r$ . L’algorithme MCB commence à calculer la mesure de similarité entre  $B_r$  et  $B_a^0$ , jusqu’à  $B_a^N$  où  $N$  est le nombre total de points dans  $V_a$ .  $M_a^f$  et  $B_a^f$  sont respectivement le point d’intérêt final et le bloc final de l’image  $a$ . Admettons que  $B_a^f$  ait été trouvé. Dans l’image  $b$ , le voisinage  $V_b$  sera alors une zone centrée sur  $M_a^f$ . L’algorithme MCB recommencera à calculer la mesure de similarité entre  $B_b^0$  et  $B_r$ , jusqu’à  $B_b^N$ .

Les paramètres de voisinage et la taille de bloc ne sont pas standard mais spécifiques à la structure suivie. Le mouvement entre deux projections étant local, le voisinage de recherche  $V$  utilisé est centré autour du point d’intérêt  $M_i$ . La taille de la zone de recherche doit être définie de sorte que le bloc à chercher soit inclus dans cette zone, entre deux images consécutives. Le mouvement respiratoire étant supérieur dans le sens cranio-caudal, le voisinage de recherche peut-être une zone rectangulaire. Le mouvement entre deux images consécutives étant petit (inférieur au centimètre en moyenne, comme le montre les deux dernières colonnes du tableau 4.1), la taille de  $V$  peut-être faible (de l’ordre de  $10 \times 10 \text{ pixel}^2$ , soit  $8 \times 8 \text{ mm}^2$ ). Nous avons choisi de positionner le point d’intérêt dans la région de la tumeur. Nous choisissons une taille de bloc de sorte que la structure à suivre (tumeur, vaisseaux ou ramification de l’arbre bronchique) soit comprise dans le bloc. Le tableau 4.5 donne les paramètres (voisinage et taille de bloc) utilisés pour chacune des structures suivies.



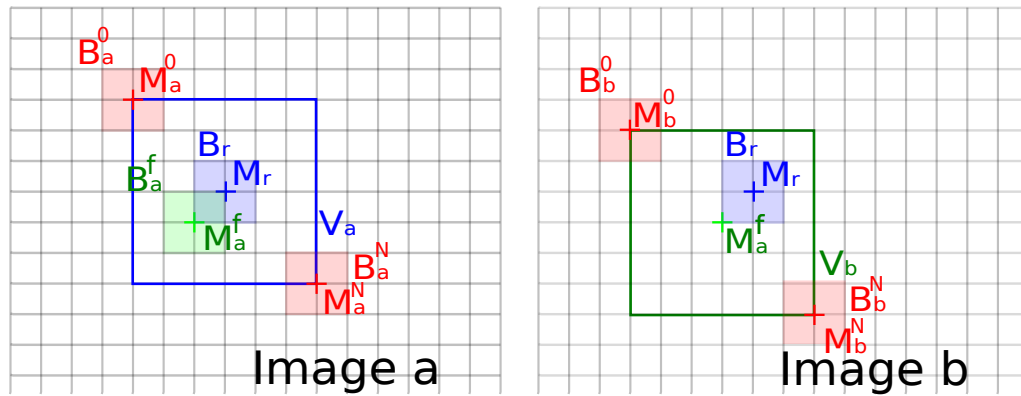


FIG. 4.17 – Illustration de la méthode de recherche : considérons 2 images consécutives  $a$  et  $b$ ;  $M_r$  et  $B_r$  sont respectivement le point d'intérêt de référence et le bloc de référence,  $V_a$  est la zone de recherche dans l'image  $a$ , centrée sur  $M_r$ . L'algorithme MCB commence à calculer la mesure de similarité entre  $B_r$  et  $B_a^0$ , jusqu'à  $B_a^N$  si  $N$  est le nombre total de points dans  $V_a$ .  $M_a^f$  et  $B_a^f$  sont respectivement le point d'intérêt final et le bloc final de l'image  $a$ . Admettons que  $B_a^f$  ait été trouvé. Dans l'image  $b$ , le voisinage  $V_b$  sera alors une zone centrée sur  $M_a^f$ . L'algorithme MCB recommencera à calculer la mesure de similarité entre  $B_b^0$  et  $B_r$ , jusqu'à  $B_b^N$ .

Dénomination	taille de bloc (pixels)	voisinage ( $pixel^2$ )
Point 1 - 90°	15	10x10
Point 2 - 90°	15	15x10
Point 3 - 90°	15	10x10
Point 1 - 0°	10	10x15
Point 2 - 0°	25	20x20
Point 3 - 0°	10	10x10
Point 1 - 45°	15	5x5
Point 2 - 45°	15	5x10
Point 3 - 45°	20	10x15

TAB. 4.5 – Paramètres utilisés pour extraire le signal respiratoire avec l'algorithme MCB. Ces paramètres sont établis en fonction de la taille de la structure suivie.

Nous avons réalisé une étude du mouvement en fonction de la position initiale du point d'intérêt dans la troisième partie du chapitre 5.

#### 4.2.5.4 Filtrage préalable

Afin de limiter le mouvement respiratoire et donc celui de la tumeur, certains patients sont traités avec un moule de contention. Ce dispositif de traitement est alors visible sur les projections comme l'illustre la figure 4.18 de gauche et confère un effet "nid d'abeille" aux images. L'algorithme MCB ne fonctionne alors pas. Nous avons dans ce cas appliqué un filtre de ré-haussement de mouvement, consistant à amplifier les structures en mouvement sur la séquence fluoroscopique et atténuer les parties stationnaires. Dans un premier temps, nous calculons l'image moyenne de la séquence fluoroscopique. Puis nous soustrayons cette image à chacune des images de la séquence. Mathématiquement :

$$P'_i = \bar{P} - P_i \text{ avec } \bar{P} = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n P_i$$

$P'_i$  est le résultat du filtre sur la projection  $P_i$  de la séquence originale composée de  $n$  éléments. La figure 4.18 de droite illustre l'effet du filtre sur une des images d'une séquence fluoroscopique

acquise au cours d'un traitement en compression sur un patient.

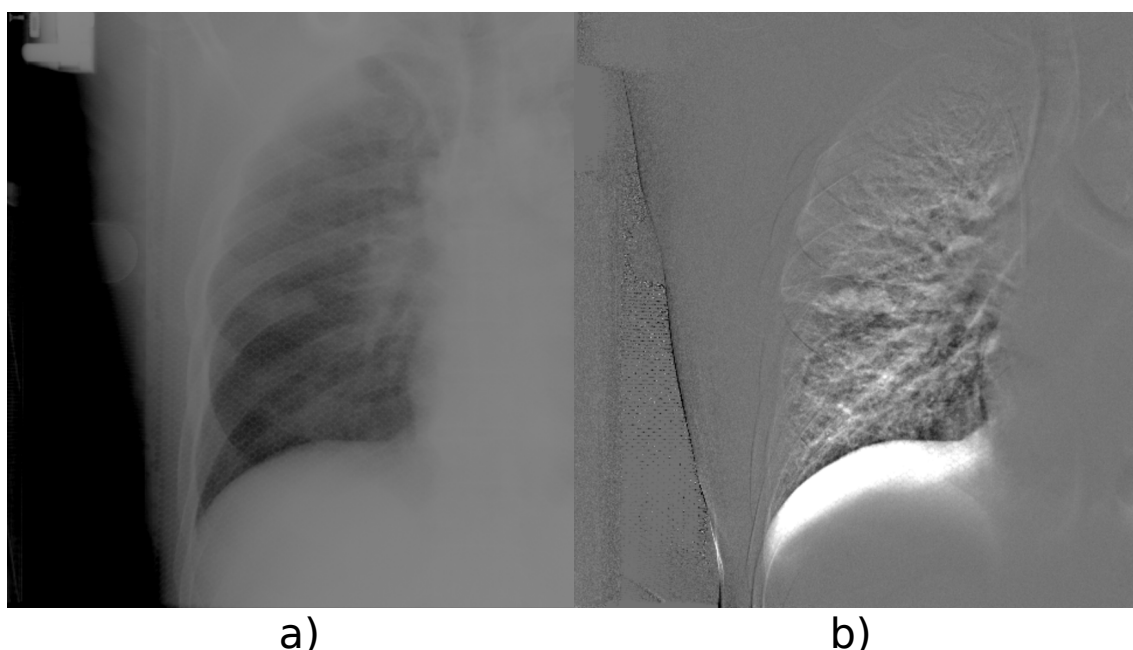


FIG. 4.18 – a) Projection lors d'un traitement en compression abdominale. b) Résultat du filtre

#### 4.2.5.5 Résultats

La figure 4.19 illustre la nécessité du filtrage dans le cas des patients traités en compression abdominale. L'algorithme MCB ne fonctionne pas si la texture "nid d'abeille" lié au moule de contention n'est pas retirée; les points trouvés par l'algorithme ne correspondent pas à la structure suivie. Après filtrage, en appliquant des paramètres identiques, l'algorithme MCB donne des résultats cohérents.

En revanche, pour les patients non traités en compression abdominale, comme l'illustre la figure 4.20, le filtre dégrade les résultats obtenus avec l'algorithme MCB.

La figure 4.21 (respectivement la figure 4.22) représente la composante latérale (respectivement cranio-caudale) des signaux respiratoires extraits avec l'algorithme MCB (courbes rouges) et les données expert (courbes bleues), pour chacune des séquences fluoroscopiques et pour chacune des structures suivies par l'expert. Pour chaque cycle, la fin d'inspiration correspond au minimum du cycle, la fin d'expiration correspond au maximum du cycle.

Le tableau 4.6 donne la racine de l'écart quadratique moyen (EQM) entre le signal extrait et le signal expert ainsi que le coefficient de corrélation ( $r$ ), pour chacune des directions.

#### 4.2.5.6 Analyse

Comme l'illustre les courbes des figures 4.21 et 4.22, l'algorithme MCB permet d'extraire un signal proche de la référence à l'exception du point 3 sous une projection 45° en mouvement latéral (figure 4.21). Cette exception est probablement dû au trop faible mouvement entre deux projections consécutives. Dans la direction cranio-caudale, les résultats obtenus sont meilleurs que dans la direction latérale : le signal extrait est moins bruité et plus proche des données de l'expert. Cela peut s'expliquer par le fait que le mouvement est bien plus important dans la direction cranio-caudale. En effet, il est de l'ordre du centimètre dans cette direction alors qu'il est de l'ordre du millimètre dans la direction latérale.

Si nous nous intéressons aux résultats présentés dans le tableau 4.6, nous pouvons constater que l'écart entre les signaux extraits et la référence est de l'ordre du millimètre sauf dans quelques

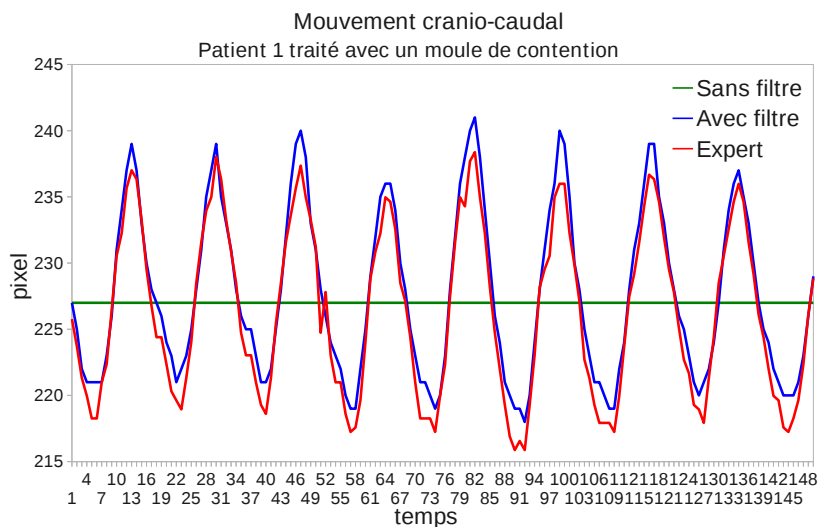


FIG. 4.19 – Illustration de la nécessité de filtrer les images pour les patients traités en compression abdominale. La courbe verte donne le résultat de l’algorithme MCB sans filtrage dans la direction du mouvement principal (direction cranio-caudale). La courbe bleue est obtenue de la même façon que la courbe verte mais avec filtrage au préalable des images : la trajectoire de la structure suivi avec l’algorithme MCB correspond à la trajectoire réelle de cette structure (courbe rouge).

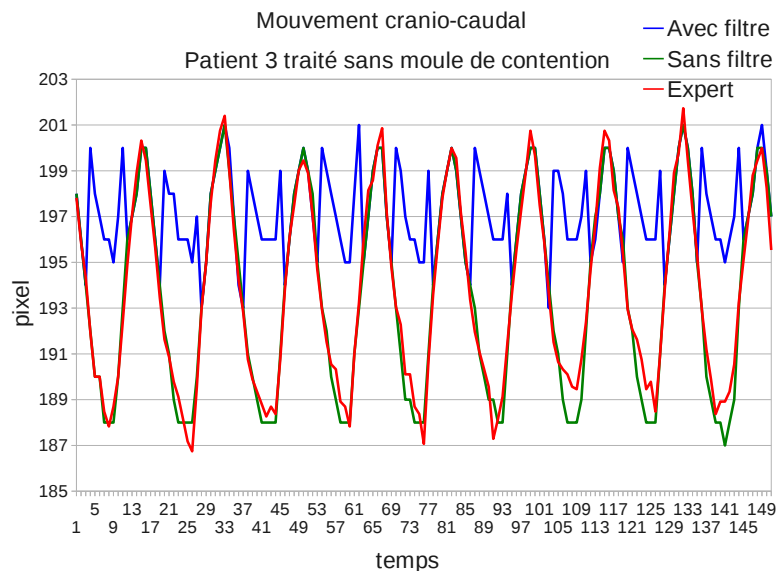


FIG. 4.20 – La courbe verte donne le résultat de l’algorithme MCB sans filtrage dans la direction du mouvement principal (direction cranio-caudale). La courbe bleue est obtenue de la même façon que la courbe verte mais avec filtrage au préalable des images. La courbe rouge correspond au mouvement réelle de la trajectoire suivie

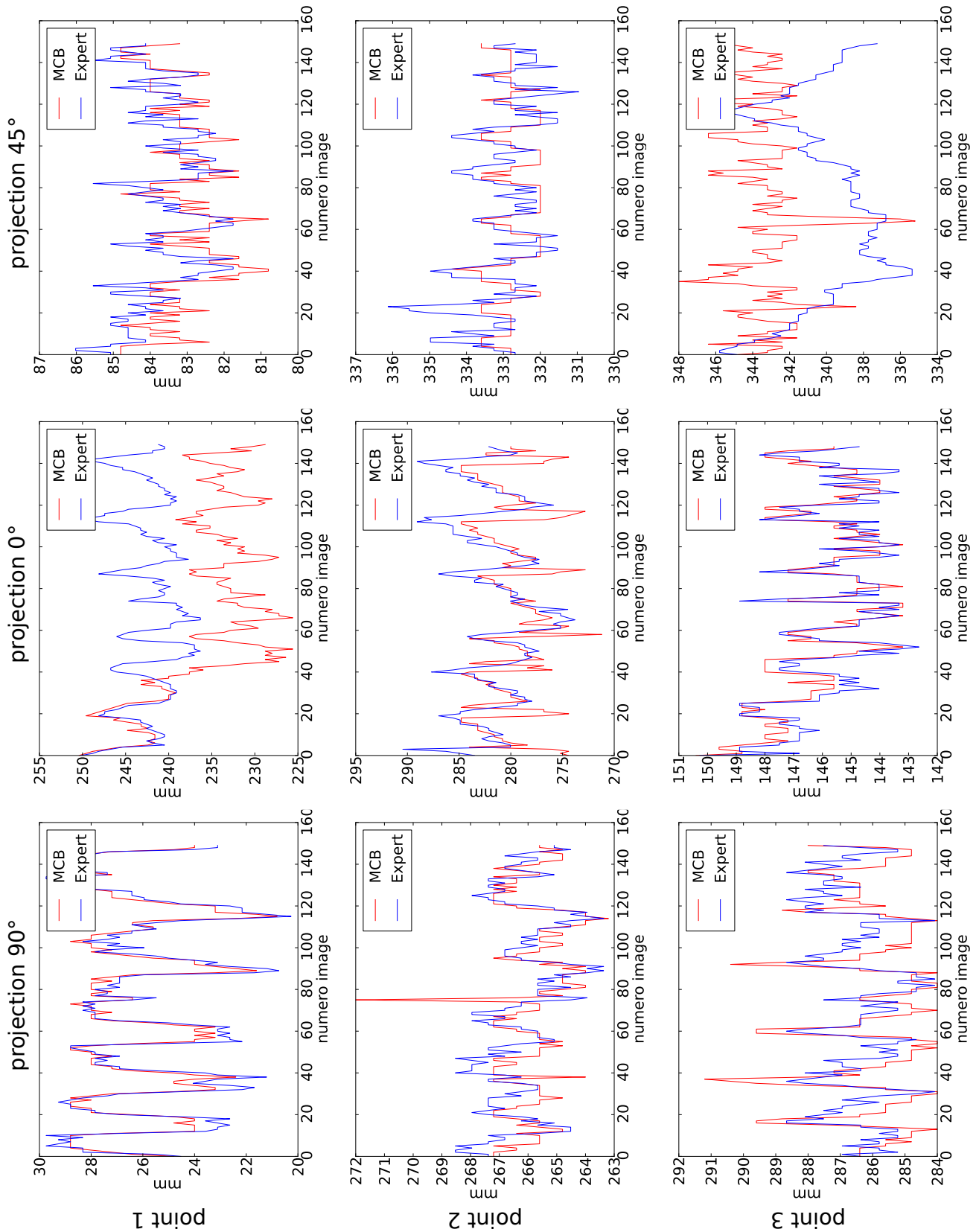


FIG. 4.21 – Comparaison entre le signal obtenu avec l’algorithme MCB (courbes rouges) et les données expert (courbes bleues), dans la direction latérale. Dans l’ordre, les colonnes illustrent les résultats obtenus avec un angle de projection de 90°, 0° et 45°. Dans l’ordre, les lignes représentent les résultats obtenus avec les points 1, 2 et 3.

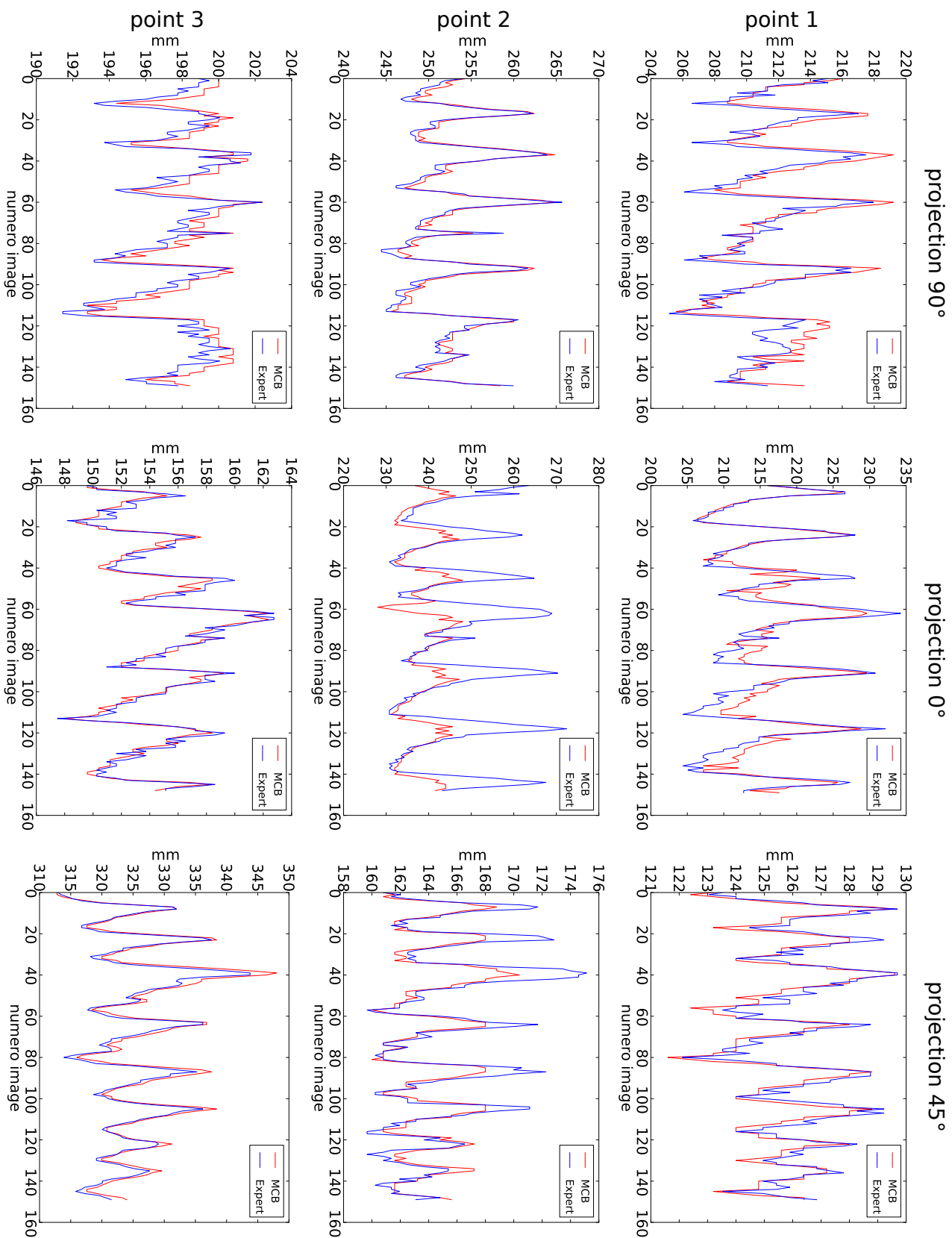


FIG. 4.22 – Comparaison entre le signal obtenu avec l'algorithme MCB (courbes rouges) et les données expert (courbes bleues), dans la direction crano-caudale. Dans l'ordre, les colonnes illustrent les résultats obtenus avec un angle de projection de 90°, 0° et 45°. Dans l'ordre, les lignes représentent les résultats obtenus avec les points 1, 2 et 3.

Dénomination	EQM latérale (mm)	EQM cranio-caudal (mm)	$r$ latéral	$r$ cranio-caudal
Point 1 - 90°	0.7	1.4	0.98	0.93
Point 2 - 90°	1.1	1.0	0.58	0.99
Point 3 - 90°	1.2	1.1	0.75	0.96
Point 1 - 0°	8.1	2.8	0.56	0.93
Point 2 - 0°	4.4	11.1	0.21	0.6
Point 3 - 0°	0.8	0.8	0.91	0.97
Point 1 - 45°	0.8	0.7	0.80	0.95
Point 2 - 45°	0.7	0.9	0.66	0.94
Point 3 - 45°	4.5	1.7	0.01	0.99

TAB. 4.6 – Comparaison avec les données expert : erreur quadratique moyenne et coefficient de corrélation entre le signal extrait avec l'algorithme MCB et les données expert.

cas. Pour ces cas là (point 2 - 0° dans la direction cranio-caudale et point 1 - 0° dans la direction latérale), les signaux extraits et réels sont en phase mais n'ont pas la même amplitude. Les erreurs inférieures à la taille du pixel (0.8 mm) sont non significatives. En effet, la méthode MCB a une précision maximale équivalente au pixel. Compte-tenu de l'importance du bruit, de la non régularité du signal extrait dans la direction latérale ainsi que de sa faible amplitude globale, nous ne nous sommes intéressés par la suite qu'au mouvement dans la direction cranio-caudale.

En utilisant la méthode d'extraction semi-automatique de phase présentée dans la section 3.4.4, nous pouvons comparer les phases des signaux extraits avec les données de l'expert. La figure 4.23 représente l'histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal MCB, pour l'ensemble des données. Sur les 122 extrema comparés, 63% d'entre eux n'ont aucun décalage, et 95% ont un décalage inférieur à 0.4 secondes. Les décalages de phase les plus élevés sont observés avec les projections sous un angle de 0° (décalages supérieurs ou égaux à  $\pm 3$  projections). En comparant uniquement les extrema, la moyenne des différences entre le signal de l'expert et le signal MCB sur l'ensemble des patients est de 33 millisecondes avec un écart type de 206 millisecondes. La figure 4.24 montre les phases extraites dans le cas où l'erreur est la plus élevée, c'est à dire pour le point 1 - 0°, et celle où elle est la plus faible, c'est à dire pour le point 2 - 90°.

Il est également intéressant de comparer les amplitudes relatives des signaux respiratoires. Le tableau 4.7 donne le coefficient de corrélation entre les amplitudes relatives extraites des signaux issus de l'algorithme MCB et les amplitudes relatives extraites des signaux de l'expert ainsi que l'erreur absolue relative moyenne ( $e_r$ ). La figure 4.25 montre les amplitudes relatives extraites dans le cas où l'erreur est élevée, c'est à dire pour le point 2 - 0°, et celle où elle est faible, c'est à dire pour le point 3 - 45°.

#### 4.2.5.7 Conclusion

Dans cette partie, nous avons extrait le signal respiratoire, que nous appellerons dans la suite du manuscrit  $s_{MCB}$ , sur des séquences fluoroscopiques réelles en utilisant un algorithme de mise en correspondance de blocs. L'algorithme doit être utilisé après filtrage des images dans le cas où la séquence fluoroscopique est issue d'un traitement en compression abdominale. Afin d'évaluer notre méthode, nous avons comparé les signaux extraits avec des signaux d'un expert. Nous avons obtenu une erreur moyenne de 2.4 millimètres dans les directions latérale et cranio-caudale. En comparant uniquement les phases des signaux dans la direction cranio-caudale, nous avons obtenu une erreur moyenne de 33 millisecondes avec un écart type de 206 millisecondes. En terme d'amplitude relative, nous avons obtenu une erreur relative moyenne de 7.7% et une corrélation moyenne de 0.7.

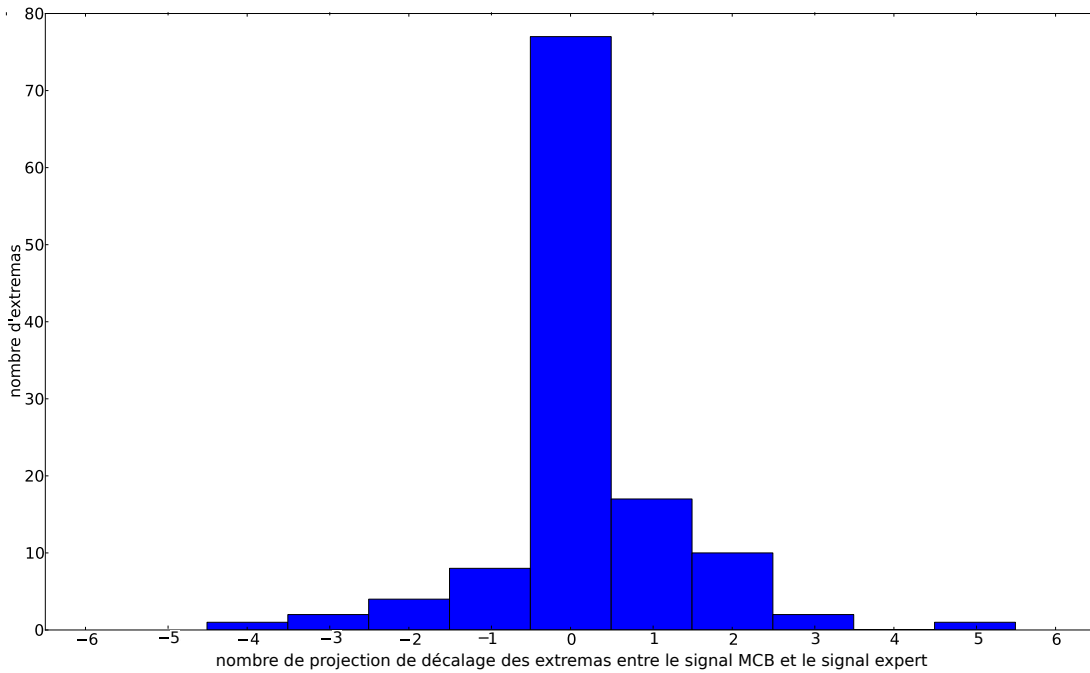


FIG. 4.23 – Histogramme des décalages des extrema entre le signal expert et le signal MCB, pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 image, soit 182.5 millisecondes, entre l'extrema du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal extrait avec l'algorithme MCB.

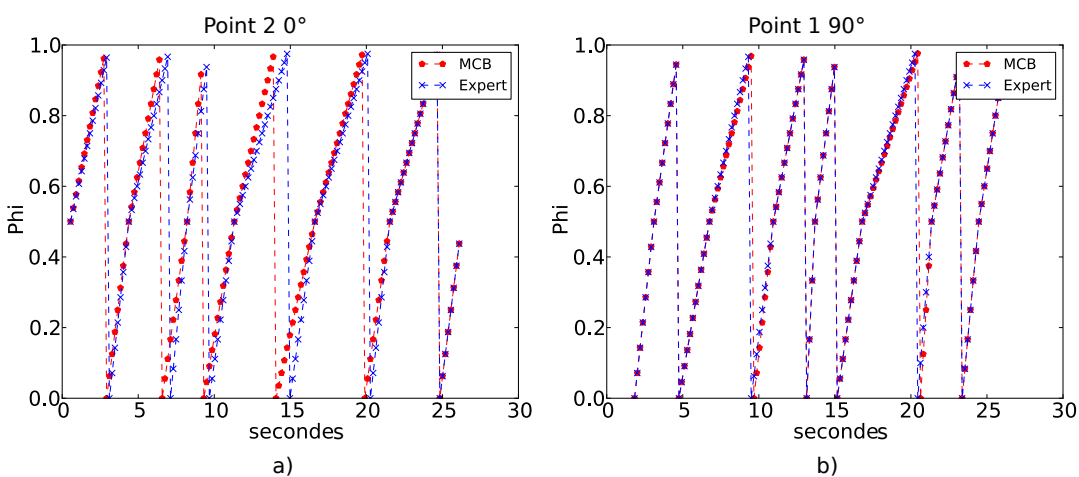


FIG. 4.24 – Exemple de phases extraites, dans un cas où l'erreur entre les phases est la plus élevée (a- Point 2 0°), dans l'autre cas où elle est la plus faible (b- Point 1 90°).

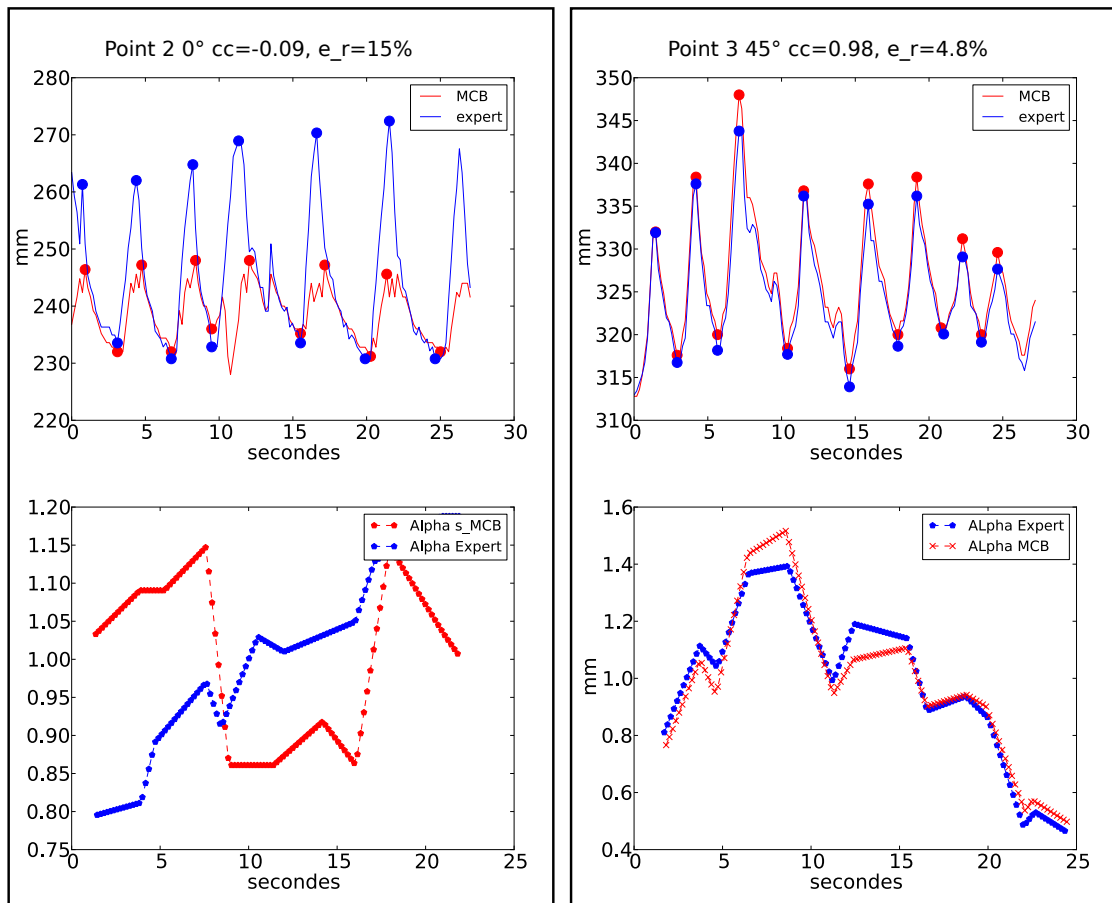


FIG. 4.25 – Exemple d'amplitudes relatives extraites, dans un cas où l'erreur entre les phases est élevée (a- Point 2 0°), dans l'autre cas où elle est faible (b- Point 3 45°).



Dénomination	$r_{\alpha \text{ cc}}$	$e_r$ (%)
Point 1 90°	0.69	6.9
Point 2 90°	0.95	6.4
Point 3 90°	0.69	6.9
Point 1 0°	0.41	8.7
Point 2 0°	-0.09	15
Point 3 0°	0.92	6.2
Point 1 45°	0.89	8.5
Point 2 45°	0.89	6
Point 3 45°	0.98	4.8

TAB. 4.7 – Comparaison des amplitudes relatives entre le résultat de l'algorithme MCB et les données expert, dans la direction craniale-caudale (cc) : coefficient de corrélation  $r$  et erreur absolue relative moyenne ( $e_r$ )

### 4.3 Extraction d'un signal externe sur le VRPM

#### 4.3.1 Méthodologie : algorithme de mise en correspondance de blocs

Le système VRPM (*Video Real-time Position Management*) que nous avons présenté dans la section 3.3 filme une cible positionnée sur l'abdomen du patient en vue d'acquérir un signal respiratoire à partir d'informations externes et donc, dans notre contexte, de façon non ionisante. Afin d'extraire le mouvement de la cible à partir de la vidéo enregistrée, nous avons utilisé l'algorithme de mise en correspondance de blocs décrit précédemment (section 4.2.5.2). La région d'intérêt que nous choisissons de suivre est centrée sur le zéro de la cible, cette zone étant centrale et aisément reconnaissable. Le signal issu de cette méthode est la composante verticale des points trouvés par l'algorithme MCB. Nous réalisons au préalable un pré-traitement sur la vidéo de sorte à ne garder que l'information utile (figure 4.26) :

- suppression du son,
- suppression de la couleur
- redimensionnement autour du centre de la cible

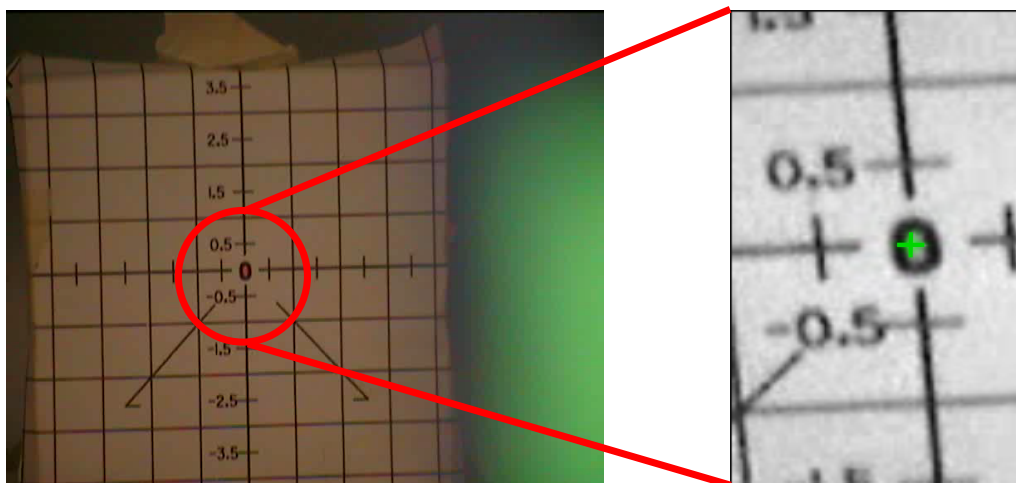


FIG. 4.26 – Pré-traitement de la vidéo avant d'appliquer l'algorithme MCB. La structure suivie est le "zéro" de la cible. La croix verte (image de droite) illustre la validation visuelle de l'algorithme.

### 4.3.2 Résultats

Nous avons évalué visuellement le résultat trouvé par l'algorithme MCB en affichant les points trouvés par l'algorithme MCB d'une croix verte sur les images de la séquence vidéo d'origine. Nous avons alors constaté que la croix verte se trouvait constamment au centre du zéro (figure 4.26). La figure 4.27 est une image illustrant le signal extrait avec le VRPM.

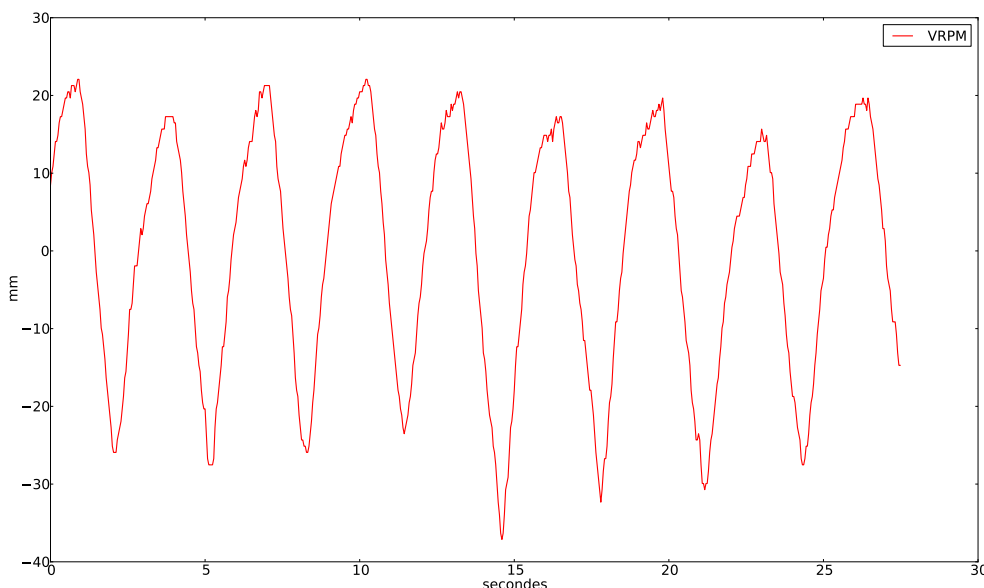


FIG. 4.27 – Exemple de signal issu du système VRPM

Le signal extrait correspond au mouvement vertical de la cible sur l'abdomen du patient. L'algorithme MCB donne des résultats satisfaisants sur ce type de données. Nous apparenterons ce signal à un signal externe et le nommerons dans la suite du manuscrit  $s_{VRPM}$ . Le VRPM se veut comparable au système RPM, mais n'a cependant pas été validé comme tel.

### 4.3.3 Analyse et conclusion

Nous avons mis en place un système permettant d'extraire le mouvement vertical du thorax, induit par la respiration. Ce système vidéo que nous avons appelé VRPM pour *Video Real-time Position Management* filme une cible positionnée sur l'abdomen du patient. Sa résolution est de l'ordre du vingtième de millimètre. Le signal respiratoire est ensuite extrait en utilisant l'algorithme MCB. Comme nous l'avons décrit dans la section 3.3, ce système est synchronisé avec l'acquisition de séquences fluoroscopiques. Nous traiterons de la comparaison entre ce signal externe et un signal interne ( $s_{intensité}$ ,  $s_{shroud}$  et  $s_{MCB}$ ) dans le chapitre suivant.

Le système VRPM présente l'avantage d'être peu coûteux et facile à mettre en place. Il présente cependant plusieurs inconvénients. D'une part, le positionnement de la cible reste une partie délicate quant à sa reproductibilité inter et intra patients. D'autre part, seul le mouvement d'un seul point est apparenté au mouvement respiratoire. Pour palier à cela, il serait intéressant d'utiliser le système de stéréo-vision *VisionRT* installé dans une salle de traitement au centre Léon Bérard (figure 4.28). Le *VisionRT*<sup>1</sup> permet en effet d'acquérir des surfaces tri-dimensionnelles d'un patient. Ce système d'imagerie, développé par la société VisionRT, a pour but d'imager la surface d'un patient avant et pendant le traitement pour la radiothérapie. Il peut être utilisé en mode statique pour le repositionnement du patient par exemple, ou en mode dynamique pour le suivi de la respiration [Gierga et al. 2008, Bert et al. 2005; 2006, Schöffel et al. 2007].

<sup>1</sup><http://www.visionrt.com> - Londres - Angleterre

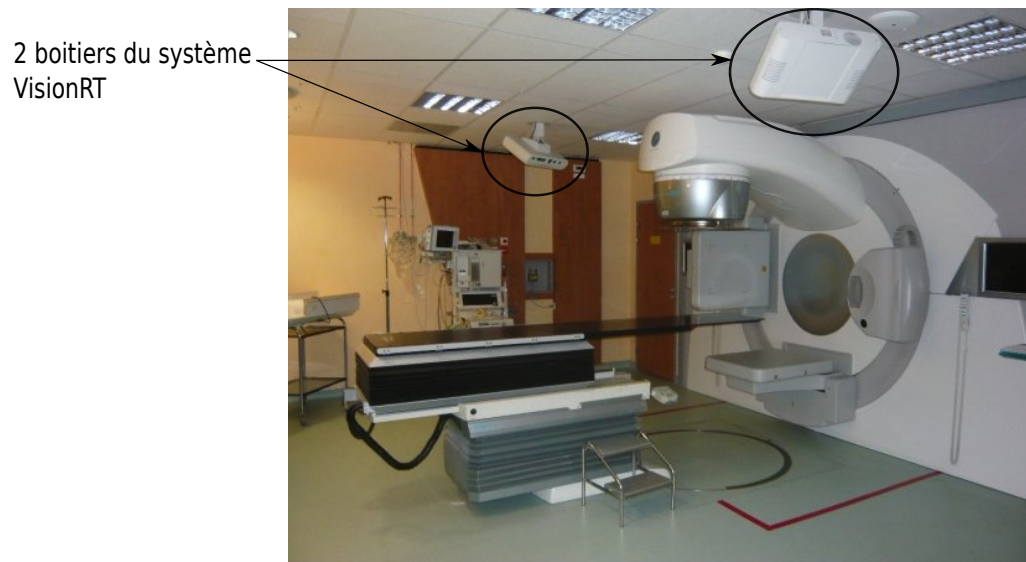


FIG. 4.28 – Système VisionRT installé dans une salle de traitement au centre Léon Bérard.

Le dispositif est constitué de 2 boîtiers composés chacun de 2 caméras pour la stéréo-vision (figure 4.29), d'un projecteur de motifs pseudo-aléatoires, d'une caméra de texture et d'une lumière flash. Pour acquérir une surface, le système projette une lumière rouge non uniforme sur le patient. Celle-ci est reconnue par les caméras et le logiciel reconstruit la surface (figure 4.30). Ce système a l'avantage d'être non invasif, il ne nécessite pas l'utilisation de marqueurs intra ou extra corporels et ne produit aucune irradiation.

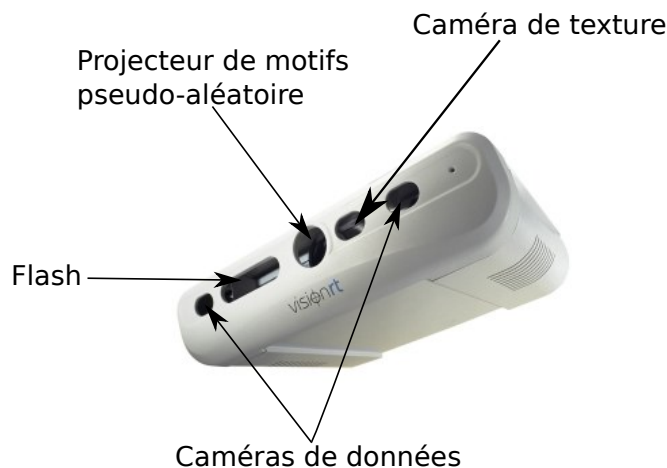


FIG. 4.29 – Un des boîtiers du système VisionRT.

Nous avons participé à la prise en main du logiciel développé par *VisionRT* ainsi que l'acquisition de données. Notre équipe a travaillé sur une méthode de recalage déformable des surfaces acquises en vue d'estimer le mouvement externe d'un patient sans utiliser de marqueurs externes [Schaerer et al. 2011]. La méthode proposée est basée sur l'algorithme proposée par Amberg et al [Amberg et al. 2007] et montre que le recalage déformable de surfaces peut-être utilisé pour reparamétriser les surfaces de façon cohérentes. Cela a permis d'extraire une trajectoire approximée de points physique et donc ensuite d'analyser le mouvement respiratoire d'un patient, extraire un signal respiratoire de haute qualité à partir d'un algorithme d'analyse en composante principale ou encore détecter des irrégularités. Dans le cadre de cette thèse, nous n'utilisons pas le système VisionRT mais uniquement le système VRPM.

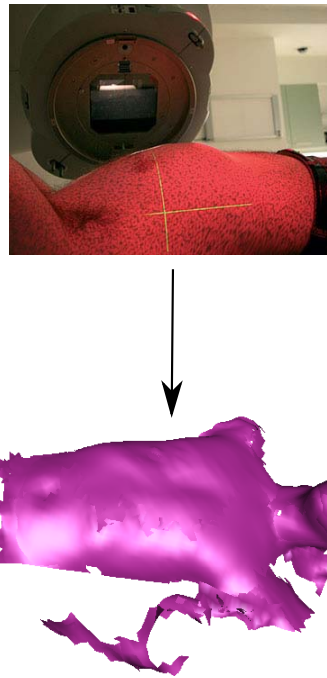


FIG. 4.30 – Acquisition et reconstruction d’une surface d’un patient avec le système VisionRT.

## 4.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis en place puis étudié différentes méthodes pour extraire un signal respiratoire.

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à l’extraction du mouvement respiratoire sur des séquences fluoroscopiques sans marqueur implanté. Le signal respiratoire extrait par chacune de ces méthodes correspond alors à un signal interne. Pour chacune de ces méthodes, nous avons étudié le signal extrait dans sa globalité, puis uniquement le signal de phase extrait et enfin son amplitude. Pour les deux premières méthodes, l’étude est menée sur des séquences fluoroscopiques de 4 patients, acquises sous un angle de projection de  $90^\circ$ . La dernière méthode est en revanche investiguée sur les données acquises sur un seul patient mais composées de plusieurs séquences fluoroscopiques acquises sous 3 angles différents. A ce stade, nous avons considéré chacune de ces méthodes individuellement. La comparaison entre celles-ci fera entre autres l’objet du chapitre suivant.

La première méthode sur les données internes est basée sur la corrélation entre la variation du niveau de gris dans une région d’intérêt et la quantité d’air dans le poumon. Le signal extrait s’intitule *signal*  $s_{intensité}$ . Après étude de paramètres, nous proposons une taille de région d’intérêt de  $70 \times 70$  pixels et nous proposons de la positionner vers la sommet de la coupole diaphragmatique. En terme de phase, nous avons obtenu une erreur moyenne de 33 millisecondes avec un écart type de 100 millisecondes. En terme d’amplitude, bien que les grandeurs comparées n’ont pas la même unité, les résultats obtenus semblent cependant logiques et cohérents; une corrélation linéaire en terme de variation d’amplitude relative, entre le niveaux de gris dans une région d’intérêt du poumon (lié à la densité du poumon) et la hauteur de la coupole diaphragmatique semble exister.

La deuxième méthode sur les données internes est basée sur l’extraction automatique du sommet de la coupole diaphragmatique, le signal issu s’intitule *signal*  $s_{shroud}$ . Cette méthode, dite de l’*Amsterdam Shroud* est utilisée dans la littérature dans le cadre de projections *Cone-Beam*, où l’angle de projection varie à chaque instant. En comparant uniquement les phases des signaux dans la direction principale, nous avons obtenu une erreur moyenne de 0.13 secondes avec un

écart type de 0.16 secondes. En terme d'amplitude, nous obtenons une corrélation moyenne de 0.90 entre l'amplitude du signal de référence et l'amplitude du signal extrait.

Enfin, la troisième méthode sur les données internes est basée sur le suivi de structures identifiables en utilisant un algorithme de mise en correspondance de blocs et le signal extrait s'intitule *signal*  $s_{MCB}$ . Nous avons mis en évidence le fait que l'algorithme doit être utilisé après filtrage des images dans le cas où la séquence fluoroscopique est issue d'un traitement en compression abdominale. Comme résultats, nous avons obtenu une erreur moyenne de 2.4 millimètres dans les directions latérale et cranio-caudale. En comparant uniquement les phases des signaux dans la direction cranio-caudale, nous avons obtenu une erreur moyenne de 30 millisecondes avec un écart type de 91 millisecondes. En terme d'amplitude, nous avons obtenu une erreur relative moyenne de 7.7% et une corrélation moyenne de 0.7.

Dans une seconde partie du chapitre, nous présentons une méthode pour extraire le mouvement respiratoire à partir d'un dispositif de mesures externes. Cette méthode utilise le VRPM (*Video Real-time Position Management*) et reprend l'algorithme de mise en correspondance de blocs. Le signal extrait, intitulé *signal*  $s_{VRPM}$  correspond à un signal externe. Le système VRPM est synchronisé avec l'acquisition de séquences fluoroscopiques.

En conclusion, nous avons investigué différentes méthodes d'extraction d'un signal respiratoire sur des séquences fluoroscopiques et sur le VRPM. Dans ce chapitre, chacune de ces méthodes est présentée et testée individuellement. Dans le chapitre suivant, nous confrontons d'une part les méthodes d'extraction d'un signal interne. Nous étudierons également la corrélation entre un signal interne ( $s_{intensité}$ ,  $s_{shroud}$  et  $s_{MCB}$ ) et le signal externe  $s_{VRPM}$ . Le chapitre suivant fera également l'objet d'une analyse du mouvement respiratoire sur l'ensemble du poumon en utilisant la méthode de mise en correspondance de blocs.

# 5

## Analyse des signaux extraits et estimation du mouvement tumoral

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>110</b>
<b>5.2</b>	<b>Analyse comparative des méthodes d'extraction d'un signal respiratoire sur des séquences fluoroscopiques</b>	<b>110</b>
5.2.1	Méthodologie	110
5.2.2	Résultats	111
5.2.3	Analyse	113
5.2.4	Conclusion	114
<b>5.3</b>	<b>Classification du mouvement sur l'ensemble du poumon par la méthode k-means++</b>	<b>115</b>
5.3.1	Introduction	115
5.3.2	Méthodologie	118
5.3.3	Résultats	123
5.3.4	Analyse et conclusion	134
<b>5.4</b>	<b>Analyse de la corrélation entre un signal externe et un signal interne</b>	<b>135</b>
5.4.1	Introduction	135
5.4.2	Etude quantitative	135
5.4.3	Cartographie de la corrélation	138
5.4.4	Conclusion	141
<b>5.5</b>	<b>Proposition d'un modèle pour estimer le mouvement tridimensionnel de la tumeur</b>	<b>141</b>
5.5.1	Introduction	141
5.5.2	Méthodologie	141
5.5.3	Résultats	143
<b>5.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>146</b>

## 5.1 Introduction

L'objectif de nos travaux est d'apporter une contribution à l'extraction de paramètres de mouvement quantitatifs pouvant servir à améliorer la balistique d'un traitement par radiothérapie dans le cadre du cancer du poumon. Nous avons expérimenté, développé puis évalué dans le chapitre précédant différentes méthodes de détection du mouvement à partir de séquences fluoroscopiques. Dans ce chapitre, nous proposons de confronter dans un premier temps ces méthodes puis d'exploiter le signal respiratoire obtenu. Nous allons ainsi étudier comment varie spatialement ce type de signal et proposer une première estimation de la position 3D de la tumeur à partir de ces informations.

Ce chapitre est divisé en quatre études complémentaires. Nous proposons dans un premier temps de comparer chacune des trois méthodes d'extraction d'un signal interne présentée précédemment. Nous étudierons dans une seconde partie la répartition spatiale du mouvement respiratoire dans le poumon afin de déterminer la région la plus représentative du mouvement apparent. Dans une troisième section, nous nous intéresserons à la corrélation entre un signal externe et un signal interne. Enfin, en dernier lieu, nous proposons un modèle d'estimation du mouvement tridimensionnel à partir d'un modèle de mouvement *a priori* et des paramètres d'un signal extrait au cours du traitement.

Chacune de ces études est menée sur peu de patients. En effet, nous avons fait le choix de travailler sur des données réelles qui sont difficiles à obtenir. L'approche que nous proposons peut cependant s'appliquer à des populations bien plus grandes ce qui permettra d'étudier le mvmt respiratoire sur des populations de sujets normaux et pathologiques.

## 5.2 Analyse comparative des méthodes d'extraction d'un signal respiratoire sur des séquences fluoroscopiques

### 5.2.1 Méthodologie

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté 3 méthodes pour extraire un signal respiratoire à partir de données internes avec des séquences fluoroscopiques:

- $s_{intensity}$  : signal interne, obtenu avec une méthode basée sur la corrélation entre la variation du niveau de gris dans une région d'intérêt et la quantité d'air dans le poumon;
- $s_{shroud}$  : signal interne, obtenu avec une méthode basée sur l'extraction automatique du sommet de la coupole diaphragmatique. Dans la littérature, cette méthode s'intitule l'*Amsterdam Shroud*;
- $s_{MCB}$  : signal interne, obtenu avec une méthode basée sur le suivi de structures identifiables en utilisant un algorithme de mise en correspondance de blocs;

Dans cette première partie, nous proposons de comparer ces 3 méthodes d'extraction d'un signal respiratoire interne. L'étude est menée sur les 4 patients présentés précédemment (section 3.2.1.5). Comme nous comparons les méthodes les unes par rapport aux autres, les résultats présentés pour chacune des méthodes sont la moyenne des résultats obtenus pour les 4 patients. Pour la méthode de mise en correspondance de blocs, le bloc suivi est centré sur le sommet de la coupole diaphragmatique pour cette étude.

Les signaux extraits par les différentes méthodes sont de nature différente. Le signal  $s_{intensity}$  par exemple correspond à une variation d'intensité alors que les signaux  $s_{MCB}$  et  $s_{shroud}$  correspondent à des déplacements; les unités sont différentes. Il n'est donc pas évident de confronter les méthodes les unes par rapport aux autres. Dans un premier temps, nous normalisons les signaux afin de pouvoir les superposer et les comparer *qualitativement*. Afin de quantifier la différence entre chacune des méthodes, nous calculons la corrélation entre ces signaux normalisés et un signal de validation normalisé. Ce signal de validation correspond au mouvement cranio-caudal du sommet de la coupole diaphragmatique, repéré par un expert (présenté dans la section 4.2.1). Le

calcul du coefficient de corrélation  $r$  a été décrit précédemment (équation (4.2)).

Pour comparer *quantitativement* les signaux, nous caractérisons un signal par sa phase et son amplitude puis menons la comparaison de ces caractéristiques séparément. En terme de phase, nous comparons les instants des extrema après les avoir détectés automatiquement avec la méthode décrite dans la partie 3.4.4. De même que dans le chapitre précédent, nous calculons la moyenne (EM) et l'écart-type ( $\sigma$ ) des différences temporelles des extrema issus des signaux évalués et des signaux de validation. Nous complétons également cette évaluation par un *test t de Student* afin de déterminer si les différences de phase observées par rapport à la référence sont significatives ou non. Pour ce test statistique, la différence est significative si la valeur  $p$  obtenue est inférieure à 0.05.

En ce qui concerne l'amplitude, nous utilisons le coefficient de corrélation  $r_\alpha$  (équation (4.2)) comme métrique, ainsi que l'erreur relative  $e_r$  (équation (4.3)).

## 5.2.2 Résultats

### 5.2.2.1 Comparaison des signaux normalisés

La figure 5.1 illustre les signaux extraits avec les trois méthodes, après normalisation, pour les 4 patients; ainsi que le signal de validation. Qualitativement, les signaux sont en phases et les variations d'amplitudes semblent être respectées. La corrélation entre le signal de validation normalisé et les signaux internes normalisés extraits avec chacune des méthodes est proche de 1, comme le montre le tableau 5.1.

	$s_{intensive}$	$s_{shroud}$	$s_{MCB}$
$\bar{r}$	1	0.98	0.99

TAB. 5.1 – Coefficient de corrélation moyen sur l'ensemble des patients entre le signal de validation et les signaux internes extraits avec chacune des méthodes

### 5.2.2.2 Comparaison des phases

En terme de phase, le tableau 5.2 présente la moyenne (EM) et l'écart-type ( $\sigma$ ), en millisecondes, des différences entre les extrema du signal des données de validation et ceux issus des signaux extraits avec les différentes méthodes, moyennés sur les 4 patients de l'étude.

	$s_{intensive}$	$s_{shroud}$	$s_{MCB}$
EM ( $\sigma$ ) (ms)	23 (82)	133 (149)	19 (79)
$p$	0.64	0	0.083

TAB. 5.2 – Moyenne (écart-type) des différences des extrema entre les signaux issus des différentes méthodes et les données de validation, en millisecondes (ms); ainsi que les valeurs  $p$  du *test t de Student*.

La figure 5.2 représente l'histogramme des décalages des extrema entre le signal de validation et chacun des signaux internes :  $s_{intensive}$ ,  $s_{shroud}$  et  $s_{MCB}$ , pour l'ensemble des données cumulées. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de une projection, soit 182.57 millisecondes, entre l'extremum du demi-cycle de l'expert et son extrema correspondant dans le signal extrait avec la méthode testée.

### 5.2.2.3 Comparaison des amplitudes

En terme d'amplitude, le tableau 5.3 donne le coefficient de corrélation  $r$  ainsi que l'erreur relative  $e_r$  entre l'amplitude du signal de validation et l'amplitude du signal extrait par chacune des méthodes, moyennés sur l'ensemble des patients.



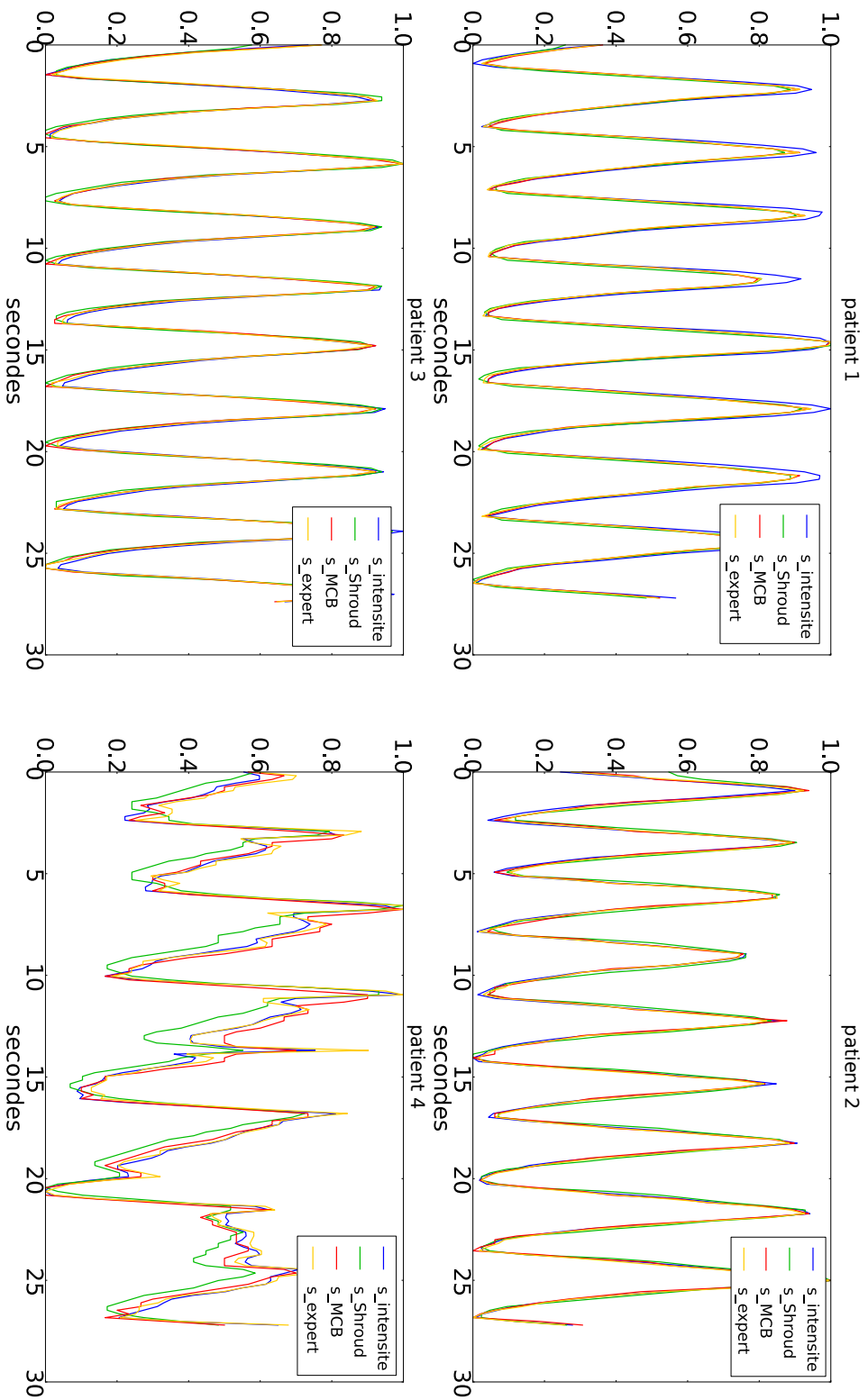


FIG. 5.1 – Comparaison des différentes méthodes d'extraction d'un signal respiratoire à partir de données internes ( $s_{intensite}$ ,  $s_{Shroud}$  et  $s_{MCB}$ ). Pour une meilleure visualisation, les signaux présentés sont normalisés pour les 4 cas.

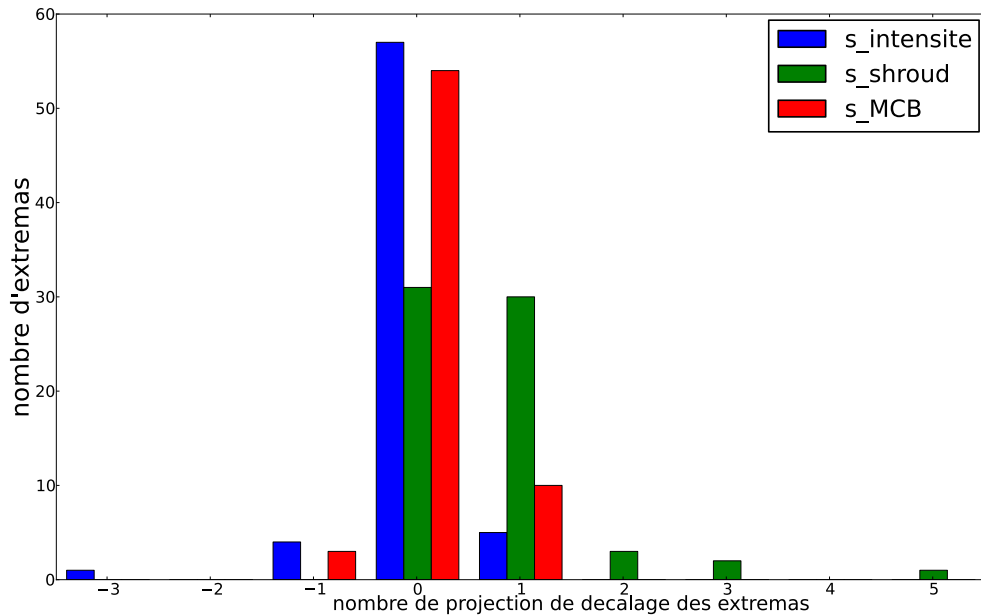


FIG. 5.2 – Histogramme des décalages des extrema entre le signal de validation et les signaux interne  $s_{intensite}$  (bleu),  $s_{shroud}$  (vert),  $s_{MCB}$  (rouge), pour l'ensemble des données des 4 cas. Au total, 67 extrema sont comparés pour chacune des méthodes. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 projection, soit 182.57 millisecondes, entre l'extremum du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal analysé.

	$s_{intensite}$	$s_{shroud}$	$s_{MCB}$
$r_\alpha$	0.94	0.88	0.94
$e_r$ (%)	2.4	4.0	1.9

TAB. 5.3 – Coefficient de corrélation ( $r_\alpha$ ) et erreur relative ( $e_r$ ), moyennés sur 4 patients, entre l'amplitude relative du signal de validation et celle de chacun des signaux issus des différentes méthodes

### 5.2.3 Analyse

Les trois méthodes confrontées permettent d'extraire un signal respiratoire automatiquement à partir de séquences fluoroscopiques. Le signal  $s_{intensite}$  est basé sur la corrélation entre la variation du niveau de gris dans une région d'intérêt et la quantité d'air dans le poumon. Le signal  $s_{shroud}$  est basé sur l'extraction du sommet de la coupole diaphragmatique. Le signal  $s_{MCB}$  est basé sur le suivi de bloc autour d'un point d'intérêt. Les résultats de la corrélation entre les signaux issus de chacune de ces méthodes et le signal de validation sont proches de 1 dans les trois cas. En s'intéressant uniquement à la phase, les extrema des signaux extraits avec les méthodes de la variation d'intensité et de la mise en correspondance de blocs se trouvent dans la grande majorité dans la projection où le signal respiratoire est effectivement à son extremum (85% des extrema avec le méthode de la variation d'intensité et 81% des cas avec la méthode MCB). Pour ces 2 méthodes, le *test t de Student* a montré que les différences observées des décalages de phase par rapport à la référence n'étaient statistiquement pas significatives ( $p > 0.05$ ). Avec la méthode de l'*Amsterdam Shroud*, les extrema du signal  $s_{shroud}$  sont dans la moitié des cas dans la projection exacte mais dans l'autre moitié des cas décalés de une projection, soit 182.5 millisecondes. Le *test t de Student* a montré que les différences observées des décalages de phase par rapport à la référence sont statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ). De même en terme d'amplitude, les résultats obtenus avec les méthodes de la variation d'intensité et de la mise en correspondance de

blocs sont meilleurs que ceux obtenus avec la méthode de l'*Amsterdam Shroud* (corrélation de 0.94 contre 0.88).

En terme de robustesse, nous avons toujours pu extraire un signal respiratoire avec les méthodes de la variation d'intensité et de l'*Amsterdam Shroud*, quels que soient les patients et le traitement suivi par le patient. Avec la méthode de mise en correspondance de blocs, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, il est parfois nécessaire d'appliquer au préalable un filtre à la séquence fluoroscopique dont le choix des paramètres est important.

La méthode de mise en correspondance de blocs se démarque cependant des deux autres méthodes de part sa précision localement. Comme le montre la figure 5.3, le mouvement dans le poumon n'est pas uniforme, notamment en terme d'amplitude, ce qui n'est pas visible avec les méthodes de l'*Amsterdam Shroud* et de la variation d'intensité. En effet, la méthode de l'*Amsterdam Shroud* permet de suivre le mouvement du diaphragme et non de la tumeur directement. Bien que bon indicateur de mouvement, il est nécessaire d'étudier la corrélation entre le mouvement de la tumeur et la mouvement du diaphragme avant d'utiliser ce dernier comme référence dans un modèle de prédiction du mouvement tumoral [Cerviño et al. 2009].

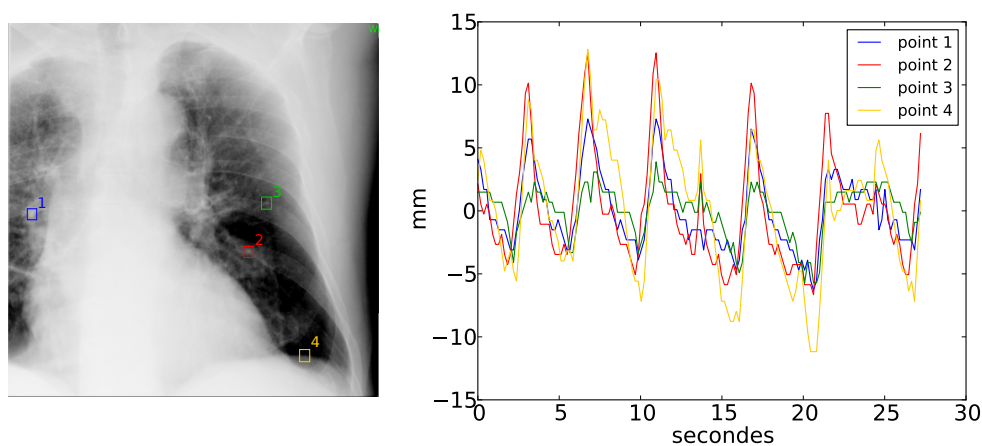


FIG. 5.3 – A droite, trajectoires extraites à partir de 4 points différents avec l'algorithme de mise en correspondance de blocs. A gauche, la position de ces points dans une projection de la séquence fluoroscopique.

Pour ce qui est de la méthode de la variation d'intensité, comme le montre la figure 5.4 de droite, l'amplitude du signal varie en fonction de la position de la région d'intérêt. Nous avons montré dans la section 4.2.3.4 que l'amplitude relative du signal extrait par cette méthode était bien corrélée à l'amplitude relative du signal de validation. Cependant, nous ne pouvons pas conclure en terme d'amplitude absolue car les signaux comparés n'ont pas la même unité. Qualitativement, si on compare les signaux extraits avec la méthode de mise en correspondance de blocs sur la figure 5.4 de gauche, qui ont été validés dans la section précédente (4.2.5.5), et ceux de la figure 5.4 de droite, le rapport de proportionnalité entre chacun des signaux n'est pas le même avec la méthode de mise en correspondance de blocs et ceux avec la méthode de la variation d'intensité.

## 5.2.4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons comparé les 3 méthodes décrites dans le chapitre précédent permettant d'extraire un signal respiratoire sur une séquence fluoroscopique acquise dans la salle de traitement. Une méthode est basée sur la variation de l'intensité, une autre sur l'extraction de la hauteur du diaphragme et la dernière sur le suivi de blocs autour d'un point d'intérêt. Chacune de ces méthodes a l'avantage d'être sans marqueur implanté. Les résultats ont montré que les trois méthodes permettent d'extraire un signal respiratoire bien corrélé au mouvement exact de la

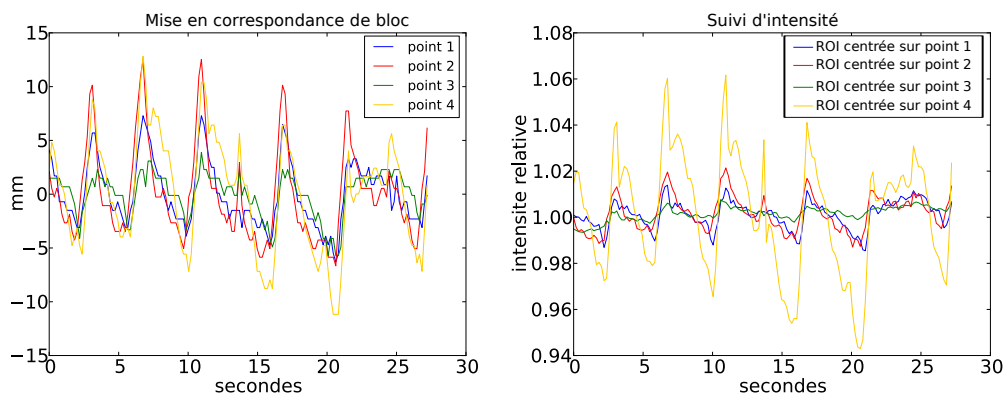


FIG. 5.4 – A gauche, trajectoires extraites à partir de 4 points différents avec l’algorithme de mise en correspondance de blocs. A droite, signaux extraits à partir de ROI centrées sur les 4 mêmes points avec la méthode de la variation d’intensité

hauteur du diaphragme. En terme de phase et d’amplitude, la méthode de mise en correspondance de blocs donne des résultats plus proche de la référence. Par ailleurs, nous avons montré que cette dernière méthode se démarquait des deux autres de part son caractère local. En effet, le mouvement n’est pas uniforme dans tout le poumon, notamment en terme d’amplitude, et la méthode de mise en correspondance de blocs permet d’obtenir le mouvement localement sans étude de corrélation au préalable. Dans la partie suivante, nous allons étudier le mouvement sur l’ensemble du poumon en utilisant la méthode de mise en correspondance de blocs, en vue d’établir une cartographie du poumon à partir de la détermination de régions homogènes en terme de mouvement.

## 5.3 Classification du mouvement sur l’ensemble du poumon par la méthode *k-means++*

### 5.3.1 Introduction

Sur les séquences fluoroscopiques, le mouvement réel (3D) peut-être évalué uniquement à l’aide du mouvement apparent (2D). Comme nous l’avons vu précédemment, le mouvement apparent des structures internes peut varier en phase et en amplitude à l’intérieur du poumon. Dans cette partie, nous proposons d’étudier les variations spatiales de ce mouvement en vue de déterminer quelles régions peuvent ou ne peuvent pas être utilisées pour obtenir un signal de synchronisation fiable. Pour cela, après avoir extrait des trajectoires en tout point du poumon avec la méthode de mise en correspondance de blocs appliquée à des séquences fluoroscopiques, nous proposons de regrouper ces trajectoires en partitions homogènes. Notre étude se ramène donc en un problème de partitionnement de données, plus connu sous son terme anglais *clustering*. A notre connaissance, il n’y a pas eu d’études publiées de ce type, illustrant les différences régionales des mouvements respiratoires apparents.

#### 5.3.1.1 Principe du partitionnement de données

Le principe du *clustering* est de diviser des données en plusieurs sous-ensembles homogènes. La technique de classification que nous avons choisie s’inspire de la méthode des *k*-moyennes (ou en anglais *k-means*) proposée par Lloyd [Lloyd 1982], également appelé “centres mobiles”. Le nom *k-means* dérive du fait que, pour représenter chacune des  $K$  partitions  $C_k$ , on utilise la moyenne (*mean*)  $c_k$  des points de la partition, appelée centroïde. Dans la formulation classique des *k*-moyennes, on se donne un entier  $k$  et un ensemble  $X = x_1, ..x_n$  de  $n$  points appartenant à  $\mathbb{R}^d$ ,  $d$  étant la dimension des points. Le but est de déterminer les  $k$  centroïdes de sorte à ce que l’énergie

$E$  égale à la somme des distances au carré entre chaque point et son centroïde le plus proche soit minimale.

$$E = \sum_{i=1}^k \sum_{x_j \in C_j} \|x_j - c_i\|^2 \quad (5.1)$$

L'algorithme de Lloyd commence par une phase d'initialisation qui consiste à choisir  $k$  centroïdes (le plus souvent de façon uniformément aléatoire parmi les  $n$  points) et assigner chacun des  $n$  points au centroïde le plus proche. L'algorithme procède ensuite en deux étapes : dans la première phase, on recalcule les centroïdes des classes, et dans la deuxième phase on réassigne tous les objets au centroïde le plus proche. Pour mesurer la proximité entre un centroïde et un point, on calcule une norme  $N$ . Les deux phases sont itérativement répétées jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt soit atteint (par exemple, si aucune modification n'a eu lieu, ou si le nombre maximum d'itérations a été atteint). Il a été montré que l'énergie diminuait de façon monotone au cours du processus. Puisqu'il y a au total  $k^n$  partitions possibles, le procédé se terminera toujours. L'algorithme 2 décrit plus précisément l'algorithme de Lloyd.

---

**Algorithme 2** k-moyennes

---

**ENTRÉES:**  $X = x_1, \dots, x_n$ , ensemble des points à partitionner, appartenant à  $\mathbb{R}^d$

**ENTRÉES:**  $c = c_1, \dots, c_k$ ,  $k$  centroïdes initiaux

**SORTIES:**  $\hat{c} = \hat{c}_1, \dots, \hat{c}_k$ , les  $k$  centroïdes finaux

**SORTIES:**  $C = C_1, \dots, C_k$ ,  $k$  partitions finales

**TANT QUE**  $C_n \neq C_{n-1}$  **FAIRE**

**POUR**  $i = 1..k$  **FAIRE**

*Affectation:* générer la partition  $C_i$  comme l'ensemble de points dans  $X$  qui sont plus proches au sens d'une norme  $N$  de  $c_i$  que de  $c_j$  pour tous les  $j \neq i$

**FIN POUR**

**POUR**  $i = 1..k$  **FAIRE**

*Représentation:* calculer  $c_i$ , le centre de masse de tous les points de  $C_i$

**FIN POUR**

**FIN TANT QUE**

---

Les principaux problèmes de l'approche des *k-moyennes* comme des autres approches partitionnelles, sont l'influence de la partition initiale et le choix du paramètre  $k$  qui n'est pas toujours évident. Pour pallier le problème du choix de la partition initiale, nous avons utilisé l'algorithme des *k - means ++* proposé par Arthur et Vassilvitskii [Arthur and Vassilvitskii 2007]. Par rapport à l'algorithme de Lloyd, l'algorithme *k - means ++* utilise une distribution de probabilité spécifique pour sélectionner les centroïdes initiaux itéré  $L$  fois, comme le décrit l'algorithme 3. Le partitionnement avec la solution ayant l'énergie la plus basse est alors choisie comme solution finale. En pratique, ce processus donne de meilleurs résultats que l'algorithme de Lloyd, converge également plus rapidement et peut-être répété tant qu'aucune meilleure solution n'ait été obtenue. L'algorithme 3 décrit plus précisément l'algorithme *k - means ++*.

### 5.3.1.2 Application aux trajectoires

Nous avons développé et appliqué l'algorithme des *k - means ++* aux trajectoires de chaque pixel du poumon à partir de séquences fluoroscopiques ayant été acquises sous un angle de  $90^\circ$ . Ces trajectoires ont été extraites avec l'algorithme de mise en correspondance de blocs. Les mêmes paramètres ont été utilisés pour chacune des trajectoires et pour chacun des patients : une taille de bloc de  $40 \times 40$  pixels et une taille de voisinage de recherche de  $20 \times 40$  pixels. Chaque séquence fluoroscopique comporte 150 images. L'algorithme des *k - means ++* est donc appliqué à des vecteurs de 300 éléments, 150 d'entre eux représentant la position latérale (axe des  $x$ ) et les 150 autres la position carnio-caudale (axe des  $y$ ). Notre étude porte sur les patients 1, 2 et 3 (présentés

---

**Algorithme 3** k-means ++

---

**ENTRÉES:**  $X = x_1, \dots, x_n$ , ensemble des points à partitionner, appartenant à  $\mathbb{R}^d$

**ENTRÉES:**  $L$ , le nombre d'itérations

**SORTIES:**  $\hat{c} = \hat{c}_1, \dots, \hat{c}_k$ , les  $k$  centroïdes finaux

**SORTIES:**  $C = C_1, \dots, C_k$ ,  $k$  partitions finales

**POUR**  $l = 1..L$  **FAIRE**

*Initialisation k-means ++*

$c_1$ , un centroïde initial choisi aléatoirement dans  $X$

**POUR**  $i = 2..k$  **FAIRE**

choix aléatoire du centroïde  $c_i$  suivant tel que  $c_i = x' \in X$  avec la probabilité  $\frac{D(x')^2}{\sum_{x \in X} D(x)^2}$ ,  
 $D(x)$  étant la distance entre  $x$  et le centre  $c$  le plus proche  $\in \{c_1, \dots, c_{i-1}\}$ .

**FIN POUR**

*k-means standard*

**TANT QUE**  $C^n \neq C^{n-1}$  **FAIRE**

**POUR**  $i = 1..k$  **FAIRE**

*Affectation:* générer la partition  $C_i^l$  comme l'ensemble de points dans  $X$  qui sont plus proches de  $c_i^l$  que de  $c_j^l$  pour tous les  $j \neq i$

**FIN POUR**

**POUR**  $i = 1..k$  **FAIRE**

*Représentation:* calculer  $c_i^l$ , le centre de masse de tous les points de  $C_i^l$

**FIN POUR**

**FIN TANT QUE**

$E_l \leftarrow$  énergie=somme des distances au carré entre chaque point et son centroïde le plus proche

**FIN POUR**

$C$  est égale à la partition parmi  $\{C^1, \dots, C^L\}$  ayant l'énergie minimale

---

sur la figure 3.7). Le patient 4 ayant une respiration trop irrégulière, nous avons choisi de ne pas le prendre en compte. Pour les patients 1 et 2, le filtre de ré-haussement de mouvement (voir section 4.2.5.4) a été appliqué. La figure 5.5 illustre le mouvement des points sur une grille sous-échantillonnée par rapport à l'image, pour les 15 premières images d'une séquence fluoroscopique acquise sur le patient 3. Cet ensemble d'images correspond à un cycle respiratoire.

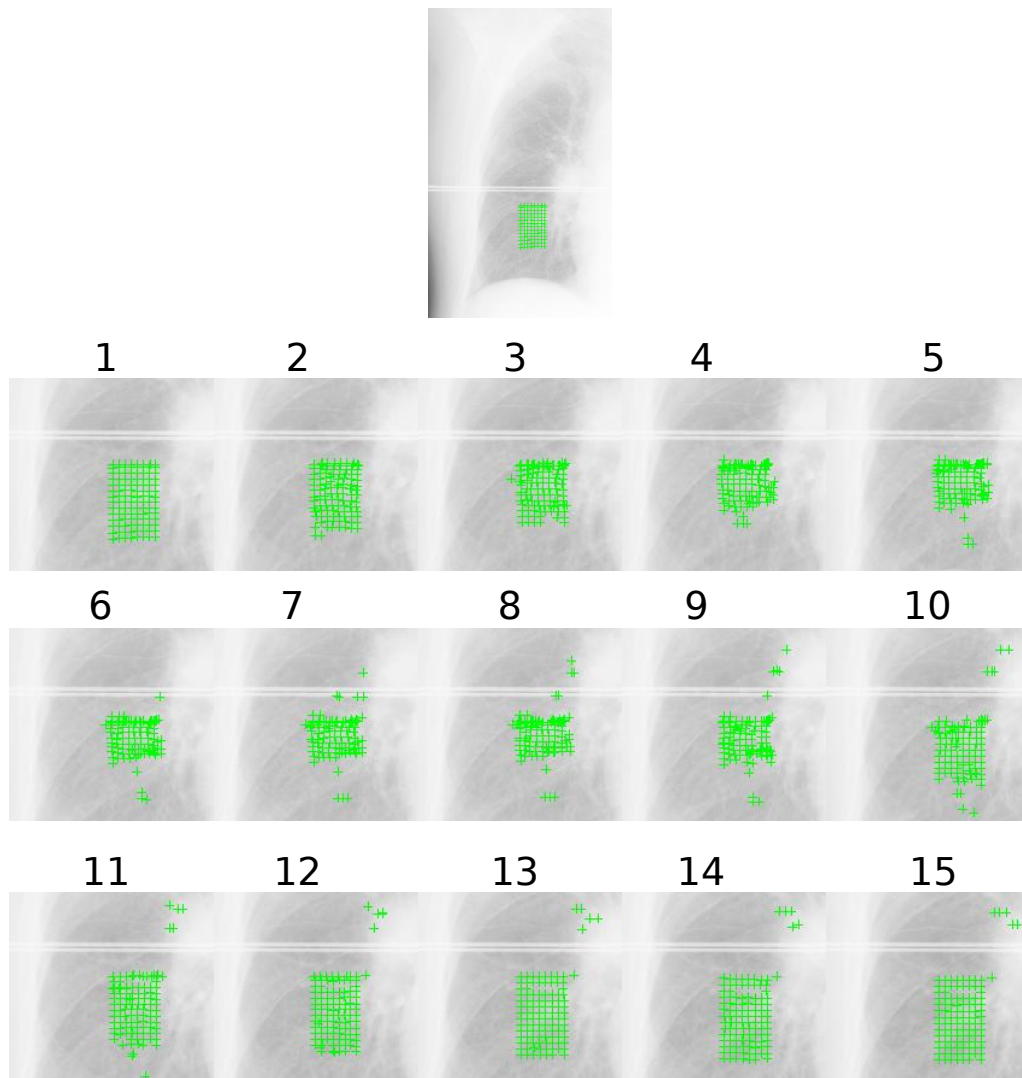


FIG. 5.5 – Mouvement des points sur une grille sous-échantillonnée pour une zone d'intérêt par rapport à l'image, pour les 15 premières images d'une séquence fluoroscopique acquise sur le patient 3. L'image centrale tout en haut permet de localiser cette zone d'intérêt dans le poumon et correspond à la première image de la séquence.

La métrique utilisée dans l'algorithme des  $k - means ++$  est la norme euclidienne. Avant de procéder à la classification, nous avons soustrait à chacune des trajectoires son premier élément afin de les rendre indépendantes de la position initiale du point d'origine.

## 5.3.2 Méthodologie

### 5.3.2.1 Segmentation manuelle du poumon

Afin de nous concentrer uniquement sur le poumon, nous avons limité l'extraction du mouvement à une région d'intérêt (ROI) correspondant au poumon. Cette ROI a été déterminée manuellement pour chacun des patients (figure 5.6). Le tableau 5.4 donne le nombre de trajectoires

extraites en chaque point de la ROI pour chacun des patients.

	Nombre de trajectoires extraites	remarques
patient 1	57400	filtrage préalable
patient 2	42924	filtrage préalable
patient 3	58047	pas de filtrage, barre de contention visible sur les images

TAB. 5.4 – Nombre de trajectoires extraites sur les régions d'intérêt pour chacun des patients

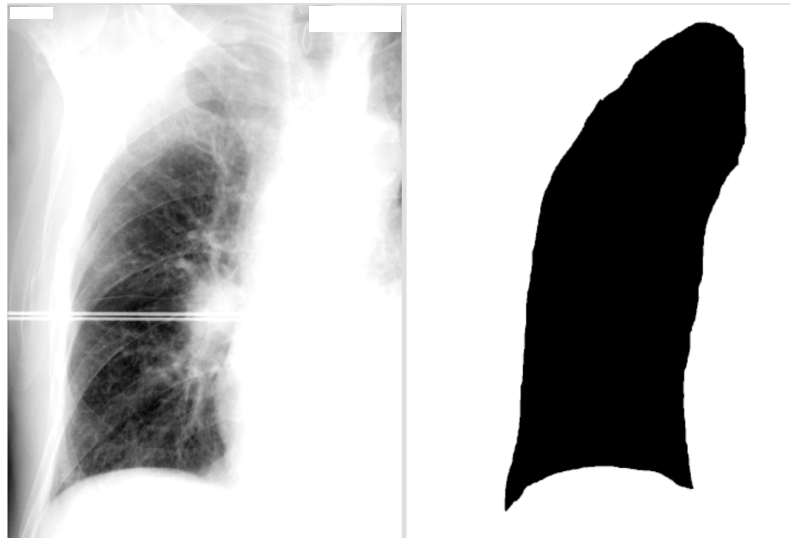


FIG. 5.6 – A gauche : une image de la séquence fluoroscopique pour le patient 3. La barre de contention est visible. A droite : exemple de région d'intérêt segmenté pour le patient 3.

### 5.3.2.2 Paramètres

**Nombre d'itérations  $L$  :** Le premier paramètre que nous avons dû fixer est le nombre d'itérations  $L$  nécessaire pour obtenir une classification optimale. Ce paramètre a une influence directe sur le temps de calcul : plus  $L$  est grand, plus le temps de calcul est long. Pour déterminer  $L$ , nous avons fixé arbitrairement le nombre de classes  $k$  à 5 et itéré 100 fois l'algorithme et supposons qu'un minimum de l'énergie (équation (5.1)) est atteint à l'issue de ces itérations. Comme le montre le graphique de la figure 5.7, pour 39 des 100 itérations l'énergie minimale constatée a été atteinte et pour les 61 une autre non.

Soit  $p$  la probabilité que l'énergie minimale soit atteinte, alors:

$$p \simeq 1 - \left(\frac{61}{100}\right)^L \quad (5.2)$$

Le tableau 5.5 donne  $p$  en fonction de  $L$ .

Nombre d'itérations $L$	3	5	7	10
$p$	77%	92%	<b>97%</b>	99%

TAB. 5.5 – Probabilité  $p$  d'obtenir la meilleur classification au bout de  $L$  itérations

Afin de limiter le temps de calcul tout en ayant une bonne probabilité d'obtenir la meilleure classification, nous fixons  $L$  à 7 itérations ( $p=97\%$ ).



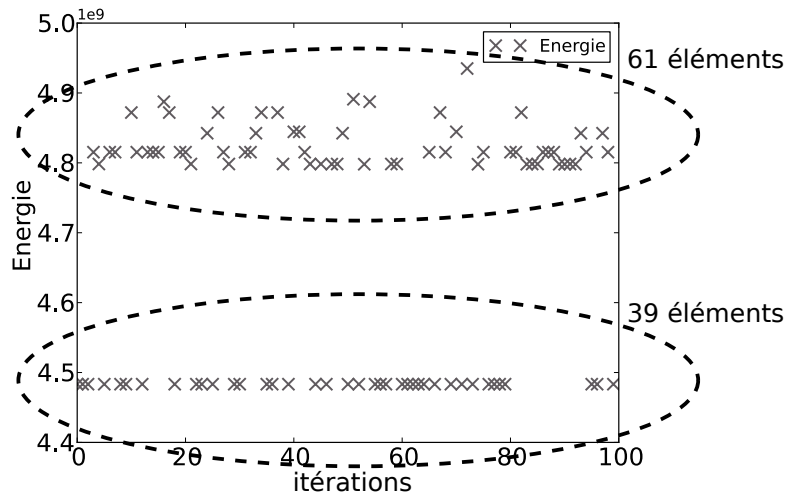


FIG. 5.7 – Détermination du nombre d’itérations dans l’algorithme des  $k - means ++$  : pour 39 des 100 itérations l’énergie minimale constatée a été atteinte et pour les 61 une autre non.

**Nombre de classes  $k$  :** Le deuxième paramètre à fixer dans l’algorithme des  $k - means ++$  est le nombre de classes  $k$ . L’énergie étant définie comme la somme des distances au carré entre chaque point d’une région et son centroïde le plus proche (équation (5.1)), il en résulte que celle-ci diminue en fonction du nombre de classes (figure 5.8). Pour fixer  $k$ , nous procédons en 2 étapes.

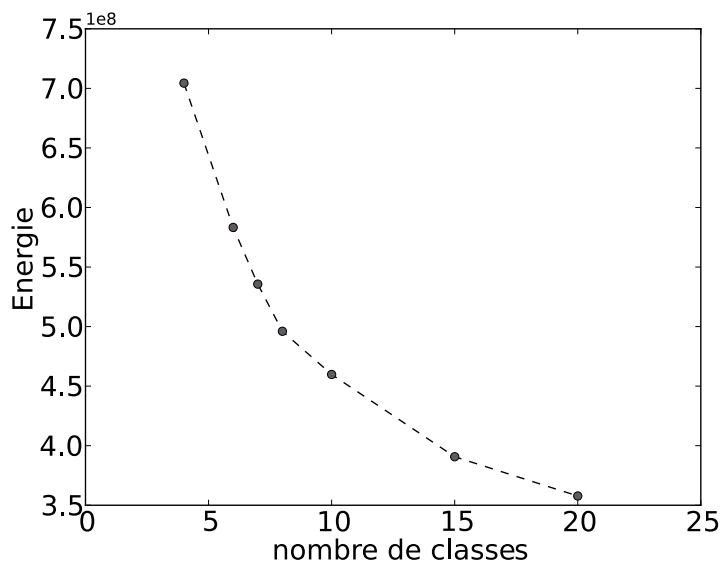


FIG. 5.8 – Détermination du nombre de classes dans l’algorithme des  $k - means ++$

La première étape fait office de filtrage des trajectoires pour lesquelles l’algorithme de mise en correspondance de blocs donne des résultats ne correspondant pas au mouvement réel du point original suivi. En effet, comme le montre la figure 5.9 montrant à gauche le résultat de la classification obtenue avec  $k = 8$  pour le patient 1, deux classes sont significatives (en rouge et gris sur l’image) c’est à dire comportant la majorité des trajectoires, et les 6 autres classes comportent peu d’éléments. Ces 6 autres classes se trouvent principalement en bordure du poumon. Si on observe le mouvement des barycentres de chacune des 8 classes (figure 5.9 à droite), on peut constater que seul le mouvement des centroïdes des 2 classes significatives a une amplitude pouvant correspondre à des mouvements dans le poumon. L’amplitude des centroïdes des 6 classes non signifi-

catives dépassent 60 pixels dans les directions cranio-caudales ou latérales, soit 48 millimètres ce qui est peu plausible.

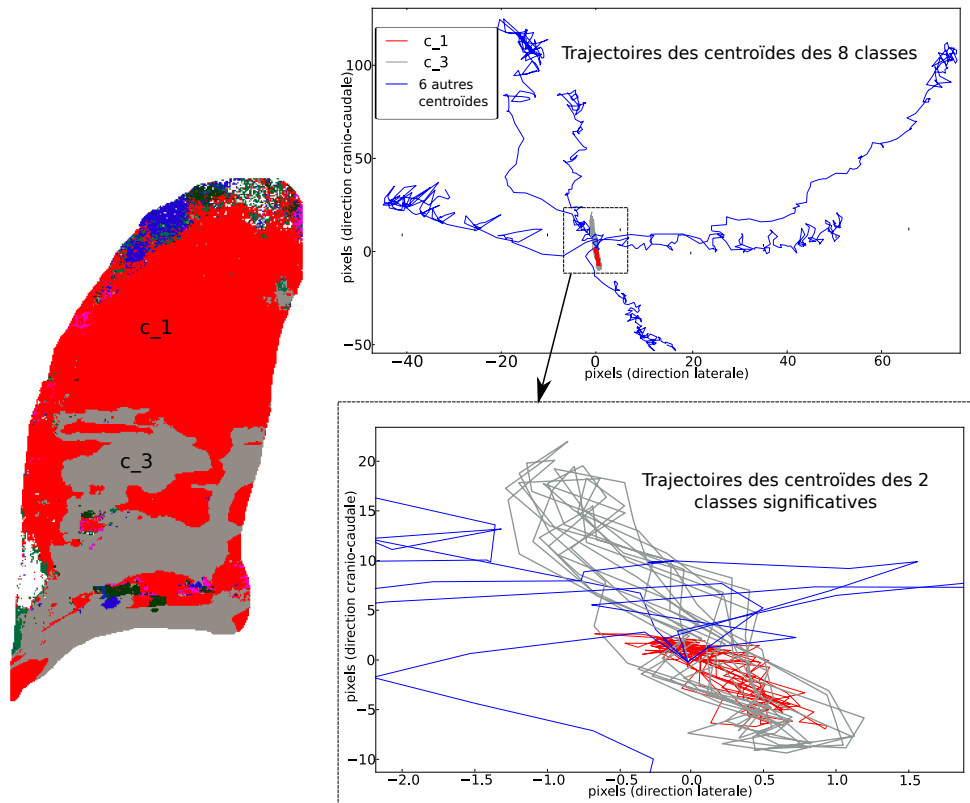


FIG. 5.9 – Résultat du 1<sup>er</sup> *k-means++* avec  $k = 8$  : seulement 2 classes sont significatives (en rouge et en gris sur l'image). A droite : représentation en "xy" du mouvement des centroïdes de chacune des classes: seul le mouvement des centroïdes des 2 classes significatives ( $c_1$  en rouge et  $c_3$  en gris) a une amplitude réaliste pouvant correspondre à des mouvements dans le poumon (<60 pixels dans les 2 directions).

Ainsi, nous choisissons dans un premier temps un nombre de classes élevé :  $k = 20$ . Nous ne conservons alors que les classes dont l'amplitude du centroïde est inférieure au mouvement maximum du diaphragme. La classification que nous retenons s'effectue sur ces trajectoires pour lesquelles nous appliquons à nouveau l'algorithme des *k-means++*. Pour déterminer le nombre de classes  $k'$  du deuxième *k-means*, nous testons différentes valeurs successives à partir de 2 et gardons celle à partir de laquelle le nombre de classes significatives (c'est à dire comportant plus de 5% des trajectoires) n'augmente plus. La figure 5.10 illustre un exemple du choix de  $k'$ .

### 5.3.2.3 Méthode d'évaluation qualitative de la classification

La classification issue de l'algorithme des *k-means* est souvent précédée d'une analyse en composante principale (ACP). Cette méthode classique en analyse de données permet de réduire l'information en un nombre de composantes plus limité que le nombre initial de variables. Dans notre cas, le principe est de voir s'il est possible de résumer les trajectoires regroupées par l'algorithme des *k-means*, en quelques trajectoires représentatives du mouvement principal. Le paragraphe qui suit explique brièvement le principe de l'ACP.

Considérons un nuage  $\nu$  de  $n$  réalisations d'une variable aléatoire dans un espace  $P$  de dimension  $p$  dont le centre de gravité est  $g$ . Un des buts de l'analyse en composantes principales est de trouver le meilleur sous-espace  $H$  de  $P$  dans lequel on aura la meilleure représentation du nuage.

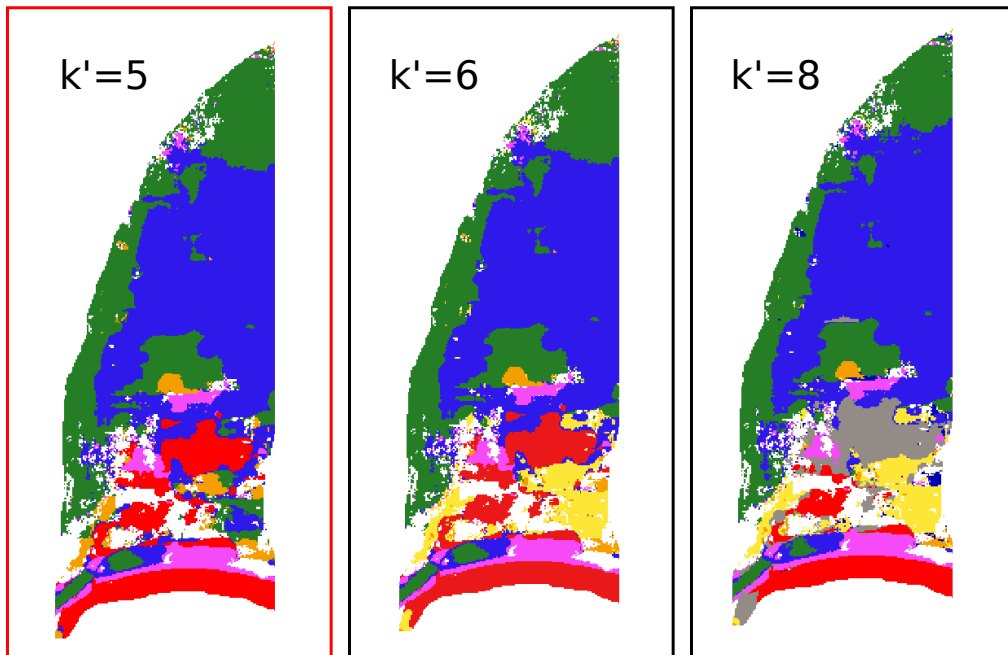


FIG. 5.10 – Détermination du nombre de classes  $k'$  pour le 2<sup>ème</sup>  $k$ -means. Nous testons différentes valeurs de 2 à 20 et gardons celle à partir de laquelle le nombre de classes significatives n'augmente plus. Ici, pour  $k' = 5, 6$  et  $8$  la classification est similaire, nous retenons donc  $k' = 5$ .

En fait, on va chercher à trouver le sous-espace  $H$  sur lequel le nuage projeté du nuage  $\nu$  aura la plus grande variance. On cherchera donc à maximiser la somme des carrés des distances entre tous les couples de points projetés.

Pour mieux comprendre, on peut regarder d'un point de vue géométrique. On cherche un sous-espace  $H$  de dimension  $h < p$  de  $P$  tel :

$$\sum_{i=1}^n \|p_i - h_i\|^2 \quad (5.3)$$

soit minimale, avec  $p_i$  (respectivement  $h_i$ ) les éléments de  $P$  (respectivement  $H$ ). Or d'après le théorème de Pythagore, minimiser l'équation (5.3), revient donc à maximiser :

$$\sum_{i=1}^n \|h_i - g\|^2 \quad (5.4)$$

car on a:

$$\|e_i - g\|^2 = \|p_i - h_i\|^2 + \|h_i - g\|^2 \quad (5.5)$$

Il est donc clair ici que trouver les valeurs de  $h_i$  les plus proches de celles de  $p_i$  dans un nouvel espace, revient à maximiser la dispersion (ou inertie totale) des  $h_i$ . La figure 5.11 illustre l'explication géométrique de l'ACP.

Dans notre cas, considérons  $p$  trajectoires  $X_1, \dots, X_p$ . Chaque trajectoire est constituée de  $n$  éléments. Cet échantillon de  $n$  variables aléatoires peut être structuré dans une matrice  $M$  à  $p$  lignes et  $n$  colonnes:

$$M = \begin{bmatrix} X_{1,1} & \cdots & X_{1,n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{p,1} & \cdots & X_{p,n} \end{bmatrix} \quad (5.6)$$

Nous considérons que chaque variable aléatoire est centrée. En multipliant  $M$  par sa transposée, nous obtenons la matrice de variance-covariance  $C$  permettant de mesurer les proximités entre

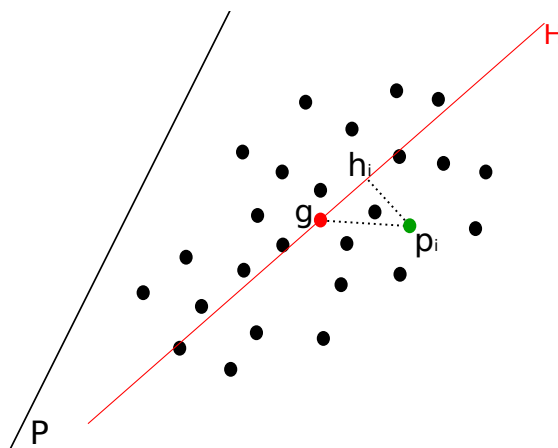


FIG. 5.11 – Illustration géométrique de l'analyse en composante principale. Le nuage  $\nu$  de l'espace  $P$  est représenté par des points noirs. Le centre de gravité  $g$  est repéré par un point rouge. Le sous-espace  $H$  est une droite passant par  $g$ , minimisant  $\sum_{i=1}^n \|p_i - h_i\|^2$  et donc maximisant  $\sum_{i=1}^n \|h_i - g\|^2$ .

les variables. Il s'agit d'une matrice carrée, symétrique, réelle et donc diagonalisable dans la base orthonormée formée des  $p$  vecteurs propres  $U$  et les éléments de la matrice diagonale  $\Delta$  sont les valeurs propres  $\lambda_i$ , pour  $i \in 1, \dots, p$

$$C = U^t \cdot \Delta \cdot U \quad (5.7)$$

Le premier vecteur propre normé  $u_1$  est un vecteur de  $\mathbb{R}^p$  qui maximise l'inertie projetée. Le deuxième vecteur propre normé  $u_2$  est un vecteur de  $\mathbb{R}^p$  orthogonal à  $u_1$ , qui maximise à nouveau l'inertie projetée. Ainsi de suite pour les  $u_3, \dots, u_r$  axes suivants où  $r$  représente le rang de la matrice diagonalisée. Si  $u_k$  est le vecteur propre de rang  $k$ ,  $u_k$  est appelé axe principal de rang  $k$ . Le vecteur  $l_k$  des coordonnées des  $n$  points sur  $u_k$  est une variable artificielle de moyenne nulle et de variance  $\lambda_k$ . La somme des valeurs propres correspond à l'inertie totale

#### 5.3.2.4 Méthode d'évaluation quantitative de la classification

Afin d'étudier l'homogénéité des régions obtenues avec l'algorithme des *k-means++*, nous calculons le coefficient de corrélation dans les directions latérale et cranio-caudale entre chacune des trajectoires de la région et la trajectoire du centroïde de la région correspondante.

#### 5.3.2.5 Résumé

Le schéma bloc de la figure 5.12 résume les différentes étapes de la méthodologie suivie pour déterminer des régions dans le poumon où le mouvement apparent est homogène.

### 5.3.3 Résultats

#### 5.3.3.1 Résultats à l'issue du 1<sup>er</sup> *Kmeans*

La figure 5.13 illustre pour chaque patient une image de la séquence d'origine, le masque segmenté manuellement servant de région d'intérêt et le résultat du filtrage à l'issue du 1<sup>er</sup> *k-means*. Pour le patient 1, 88% des trajectoires sont conservées, pour le patient 2, 90% et pour le patient 3, seulement 42%. Dans ce cas, une partie des trajectoires écartées correspondent à des trajectoires nulles. Cela peut s'expliquer par différentes raisons:

- d'une part, la barre de la compression utilisée pour le traitement et visible sur l'image, a gêné le bon fonctionnement de l'algorithme MCB,

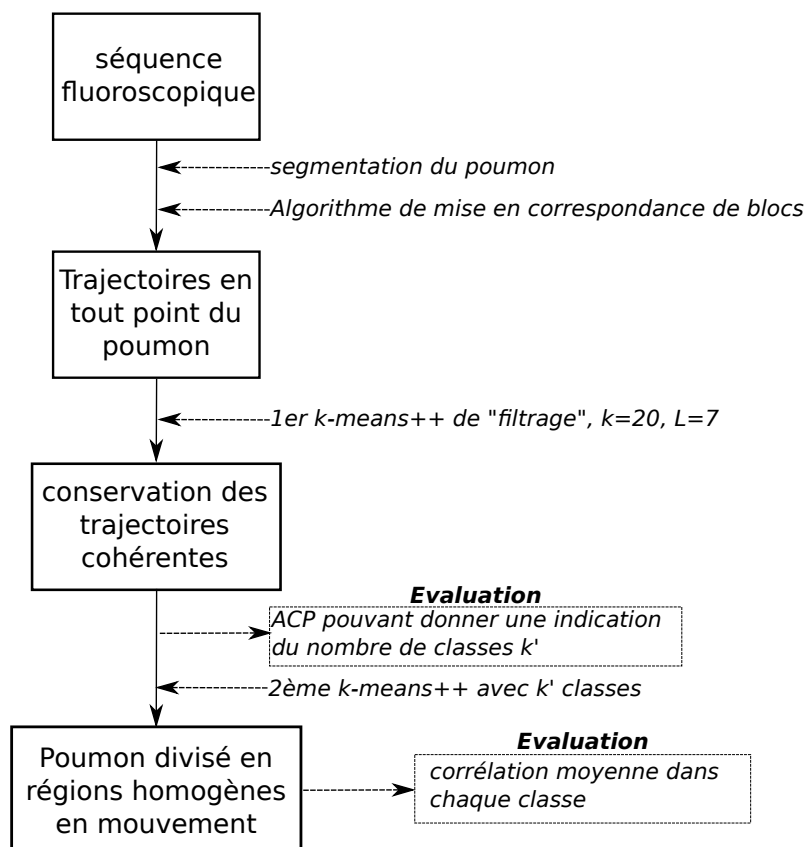


FIG. 5.12 – Différentes étapes de la méthodologie suivie pour déterminer des régions dans le poumon où le mouvement apparent est homogène

- d'autre part, les côtes du patient ont également gêné la recherche de mouvement, notamment dans la partie supérieure du poumon où le mouvement était particulièrement faible,
- enfin, lors de la segmentation manuelle du poumon, nous avons considéré une région d'intérêt légèrement plus grande que le poumon (sur le côté gauche) et comprenant donc des zones où le mouvement était quasiment inexistant.

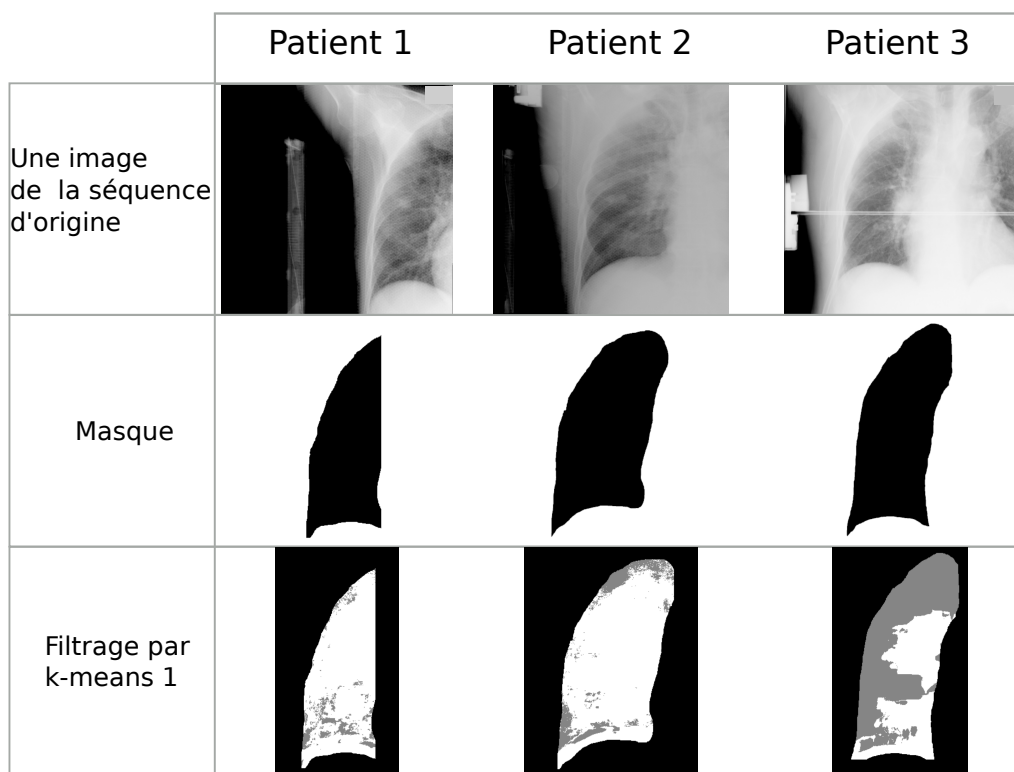


FIG. 5.13 – Illustration pour chaque patient d'une image de la séquence d'origine (1<sup>ère</sup> ligne), le masque segmenté manuellement servant de région d'intérêt (2<sup>ème</sup> ligne) et le résultat du filtrage à l'issue du 1<sup>er</sup>  $k$ -means++ avec  $k = 20$  et  $L = 7$  (3<sup>ème</sup> ligne). Sur cette dernière ligne, on ne garde que les trajectoires des régions blanches.

La suite du traitement que nous proposons s'effectue sur les trajectoires contenues dans les régions blanches de la dernière ligne de la figure 5.13. Nous présentons la suite des résultats patient par patient. Cela permet d'illustrer entre autres la grande variabilité inter-patient. Pour chacun des patients, les résultats suivants sont illustrés :

- le résultat de l'analyse en composante principale (ACP) : les trajectoires des 4 premiers vecteurs propres et la cartographie des 4 premiers coefficients.
- le résultat du 2<sup>ème</sup>  $k$ -means : la classification obtenue et le mouvement des centroïdes des classes significatives
- pour chacune des régions déterminées, la cartographie du coefficient de corrélation entre la trajectoire du centroïde et chacune des trajectoires de la région.

### 5.3.3.2 Patient 1

Les figures 5.14, 5.15 et 5.16 illustrent les résultats pour le patient 1. La figure 5.14 montre le résultat de l'analyse en composante principale (ACP). Comme nous pouvions nous y attendre, le mouvement est principalement dans la direction cranio-caudale : les vecteurs 1 et 2, pour lesquels les coefficients sont globalement non nuls, n'ont quasiment pas de déplacement dans la direction gauche-droite. Les deux premiers vecteurs semblent être suffisants pour résumer l'information. En effet, comme l'illustre les cartographies des coefficients 3 et 4, ces coefficients ont globalement

des valeurs proches de zéro. Sur la cartographie du coefficient 1, 3 régions semblent se dessiner en terme de répartition du mouvement : la partie supérieure du poumon, le milieu et le diaphragme.

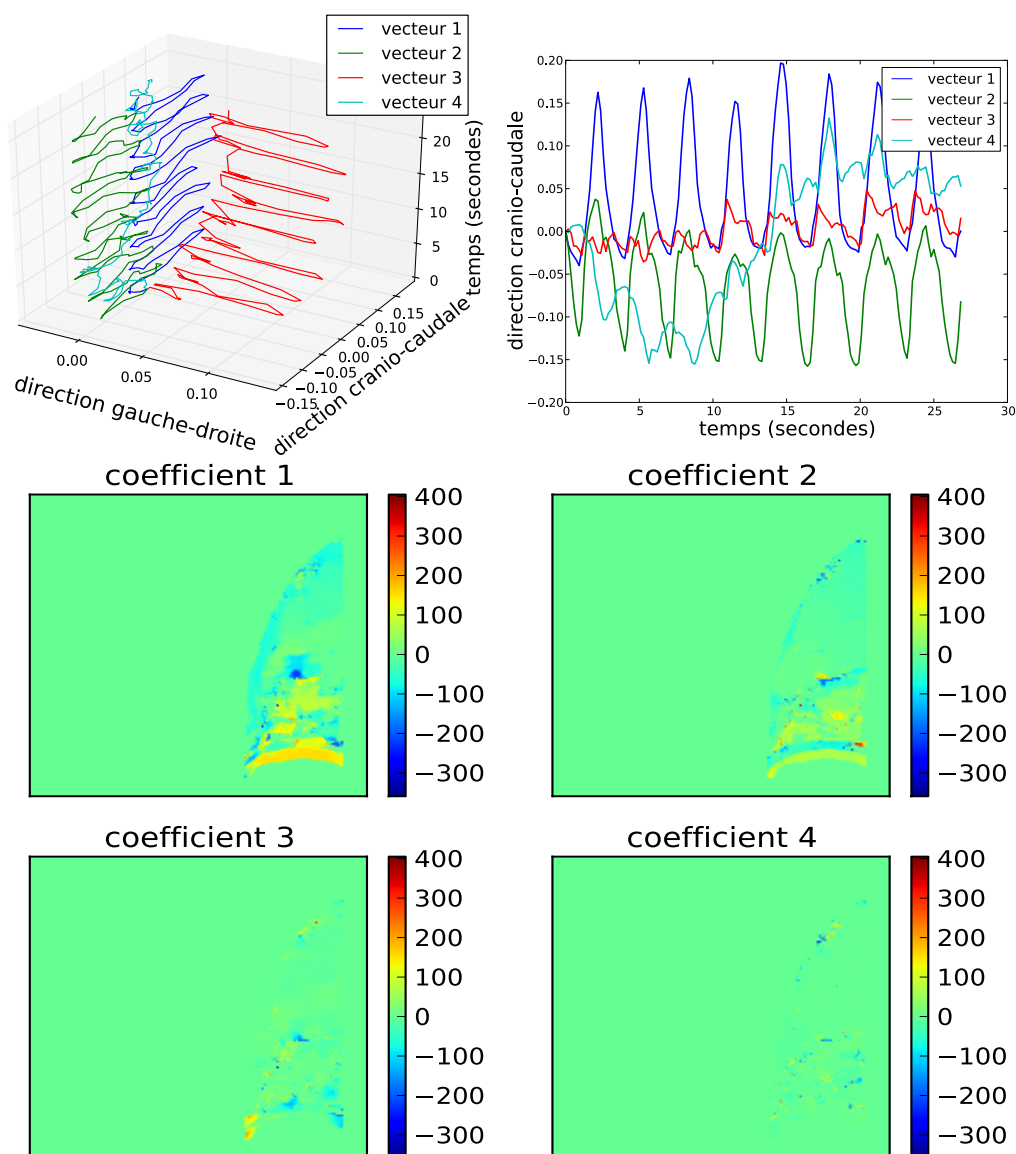


FIG. 5.14 – Patient 1. Les graphiques représentent les trajectoires des 4 premiers vecteurs propres. En haut à gauche : représentation des vecteurs dans les directions gauche-droite et cranio-caudale au court du temps. En haut à droite : représentation des vecteurs dans la direction principale (cranio-caudale) au cours du temps. Les cartes du bas représentent chacune des coefficients de l’ACP.

La figure 5.15 montre le résultat de la classification avec l’algorithme des  $k - means ++$ . Cette classification a été obtenue avec  $k' = 5$ . Parmi ces 5 classes, 4 d’entre elles comportent plus de 5% des trajectoires et sont donc considérées comme significatives. La classe intitulée “c\_1”, en bleue sur la carte et correspondant à la région du diaphragme, possède le mouvement le plus important dans la direction principale. La répartition trouvée est conforme aux résultats obtenus précédemment avec l’ACP.

La figure 5.16 illustre pour chacune des régions déterminées précédemment, la cartographie du coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. La corrélation est plus élevée dans la direction cranio-caudale que dans la direction gauche-droite. Le tableau 5.6 donne la moyenne des coeffi-

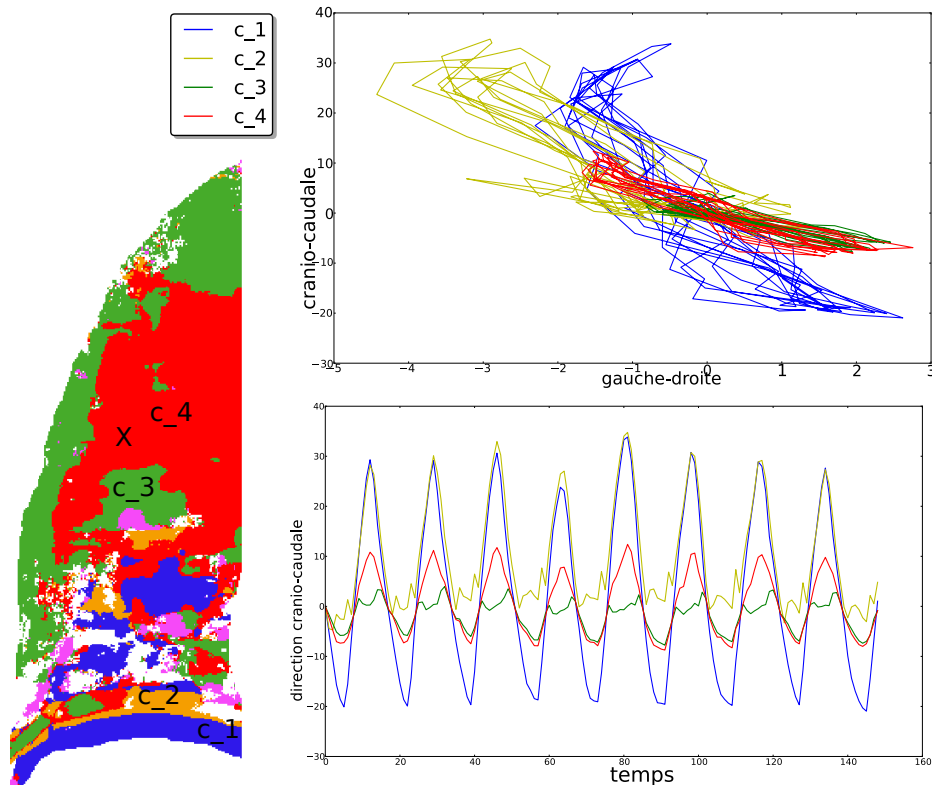


FIG. 5.15 – Patient 1. Résultat de la classification avec l'algorithme des  $k$ -means++ obtenue avec  $k' = 5$ . 4 classes sont significatives :  $c_1$  en bleue,  $c_2$  en orange,  $c_3$  en vert et  $c_4$  en rouge. La tumeur se trouve dans la région  $c_4$  et sa position approximative est représentée par la croix. Le graphique en haut à droite montre pour chacun des centroïdes le mouvement gauche-droite en fonction du mouvement cranio-caudal. L'unité des axes est le pixel. Le graphique en bas à droite représente pour chacun des centroïdes le mouvement dans la direction cranio-caudale (en pixel) en fonction du temps (l'unité de l'axe horizontal est le numéro de l'image dans la séquence fluoroscopique).



coefficients de corrélation ( $r$ ) et des écarts-types ( $\sigma$ ) par classe dans chacune des deux directions. Les régions du diaphragme et de la tumeur sont homogènes en terme de mouvement dans la direction principale, où le coefficient de corrélation moyen est proche de 1. Les résultats montrent que la région c\_3, correspondant globalement aux bords du poumon, n'est pas bien homogène ( $r=0.61$  (respectivement 0.47) dans la direction cranio-caudale (respectivement gauche-droite)).

couleur de la région correspondante		$r$ ( $\sigma$ ) gauche-droite	$r$ ( $\sigma$ ) cranio-caudale
c_1	bleu (diaphragme)	0.57 (0.3)	0.97 (0.06)
c_2	orange	0.40 (0.3)	0.77 (0.2)
c_3	vert	0.47 (0.3)	0.61 (0.3)
c_4	rouge (tumeur)	0.62 (0.3)	0.91 (0.1)

$r$  ( $\sigma$ ) pour coefficient de corrélation (écart-type)

TAB. 5.6 – Patient 1. Coefficient de corrélation (écart-type) moyen pour chacune des classes déterminées par l'algorithme des  $k - means ++$ .

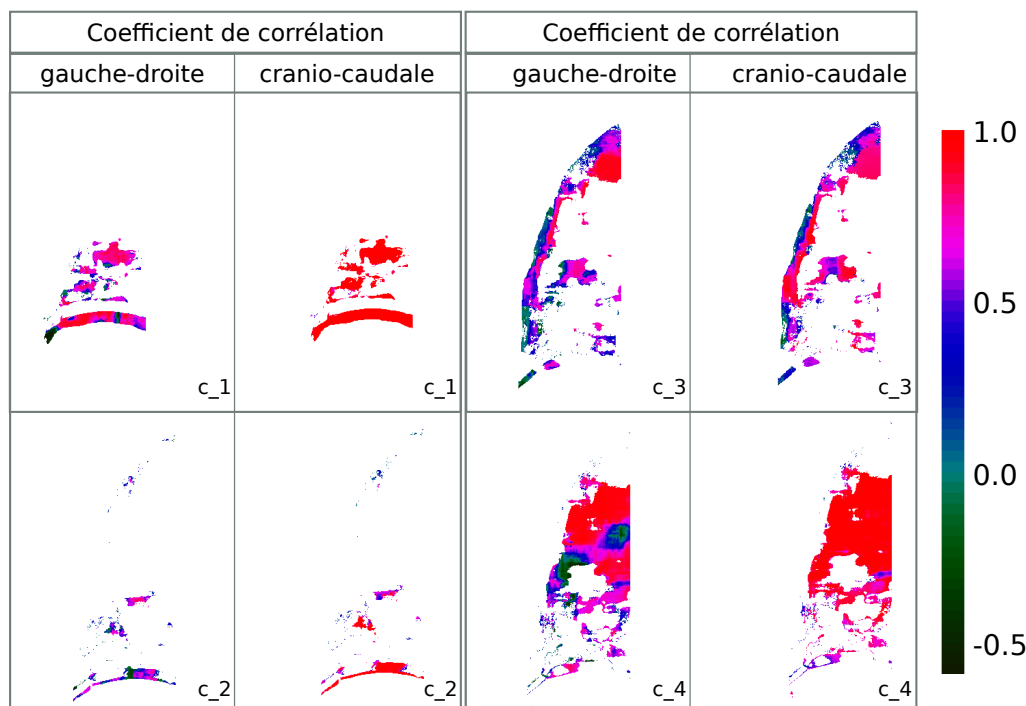


FIG. 5.16 – Patient 1. Pour chacune des régions déterminées précédemment, ces cartes représentent le coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. Globalement, la corrélation est proche de 1 dans la direction cranio-caudale.

### 5.3.3.3 Patient 2

Les figures 5.17, 5.18 et 5.19 illustrent les résultats pour le patient 2. La figure 5.17 montre le résultat de l'analyse en composante principale (ACP). De même que pour le patient précédant et conformément à ce que nous pouvions nous attendre, le mouvement est principalement dans la direction cranio-caudale. Les deux premiers vecteurs semblent également être suffisants pour résumer l'information : les coefficients 3 et 4 ont globalement des valeurs proches de zéro. Sur la

cartographie du coefficient 1, de même que pour le patient 1, 3 régions semblent se dessiner en terme de répartition du mouvement : la partie supérieure du poumon, le milieu et le diaphragme.

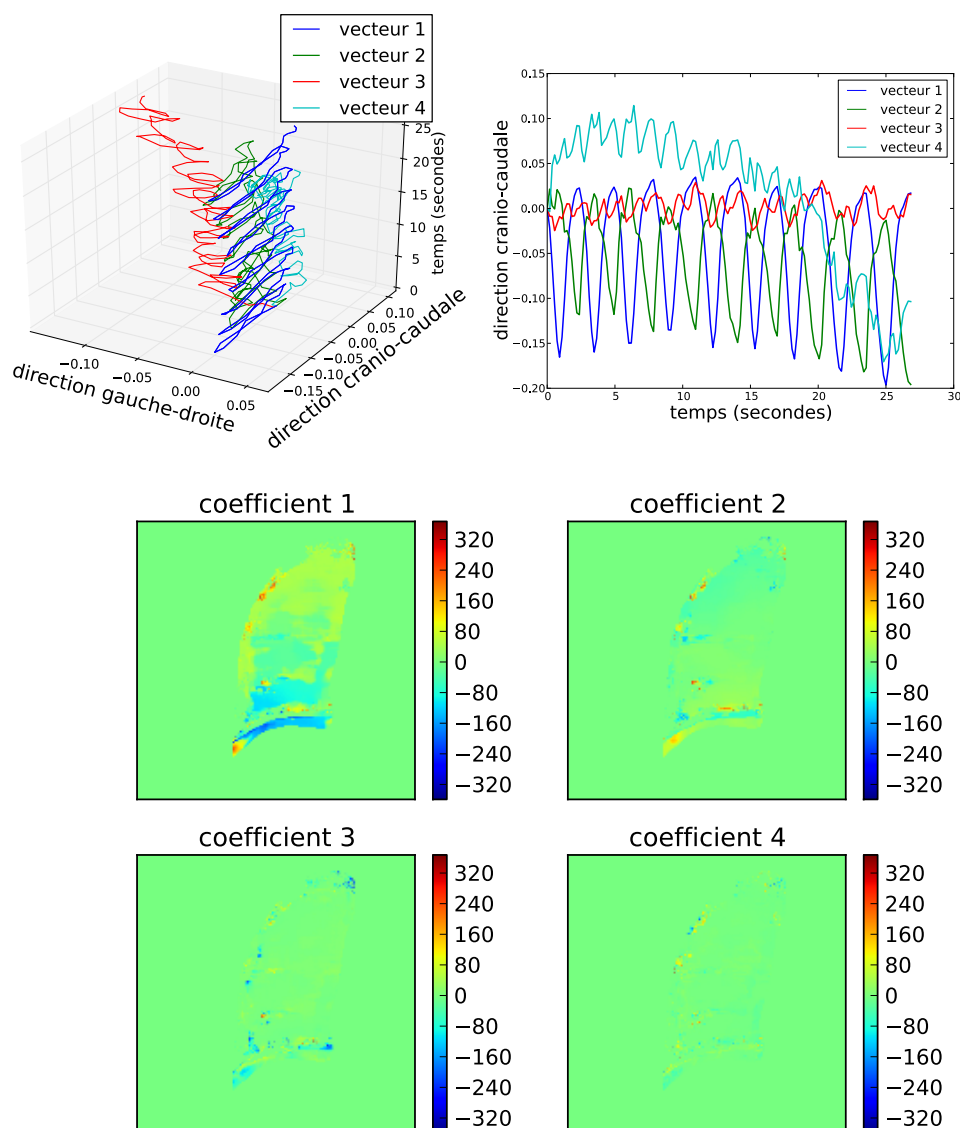


FIG. 5.17 – Patient 2. Les graphiques représentent les trajectoires des 4 premiers vecteurs propres. En haut à gauche : représentation des vecteurs dans les directions gauche-droite et crano-caudale au court du temps. En haut à droite : représentation des vecteurs dans la direction principale (crano-caudale) au cours du temps. Les cartes représentent chacune des coefficients de l'ACP.

La figure 5.18 montre le résultat de la classification avec l'algorithme des *k-means++*. Cette classification a été déterminée avec  $k' = 4$ . Parmi ces 4 classes, 3 d'entre elles comportent plus de 5% des trajectoires et sont donc considérées comme significatives. De même que pour le patient 1, la classe intitulée "c\_1", en bleue sur la carte et correspondant à la région du diaphragme, possède le mouvement le plus important dans la direction principale. La répartition obtenue est conforme aux résultats obtenus précédemment avec l'ACP.

La figure 5.19 illustre pour chacune des régions déterminées précédemment, la cartographie du coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et crano-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. De même que pour les résultats obtenus avec le patient 1, la corrélation est plus élevée dans la direction crano-caudale que dans la direction

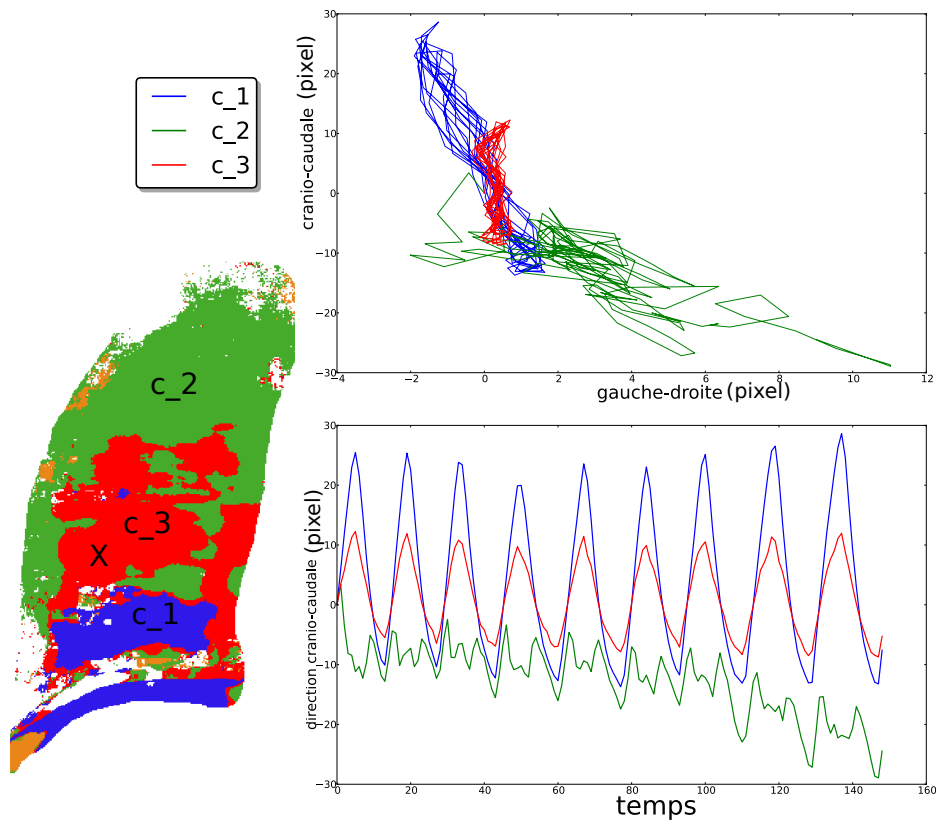


FIG. 5.18 – Patient 2. Résultat de la classification avec l’algorithme des  $k - means ++$  obtenue avec  $k' = 4$ . 3 classes sont significatives :  $c_1$  en bleu,  $c_2$  en vert et  $c_3$  en rouge. La tumeur se trouve dans la région  $c_3$  et sa position approximative est représentée par la croix. Le graphique en haut à droite montre pour chacun des centroïdes le mouvement gauche-droite en fonction du mouvement cranio-caudal. L’unité des axes est le pixel. Le graphique en bas à droite représente pour chacun des centroïdes le mouvement dans la direction cranio-caudale (en pixel) en fonction du temps (l’unité de l’axe horizontal est le numéro de l’image dans la séquence fluoroscopique).

gauche-droite. Le tableau 5.7 donne la moyenne des coefficients de corrélation ( $r$ ) et des écarts-types ( $\sigma$ ) par classe dans chacune des deux directions. Les résultats montrent que la région *c\_2*, correspondant globalement aux bords et la partie supérieure du poumon, est moins homogène ( $r=0.63$  (respectivement 0.28) dans la direction cranio-caudale (respectivement gauche-droite)).

	couleur de la région correspondante	$r(\sigma)$	
		gauche-droite	cranio-caudale
<i>c_1</i>	bleu (diaphragme)	0.48 (0.4)	0.97 (0.09)
<i>c_2</i>	vert	0.28 (0.3)	0.63 (0.3)
<i>c_3</i>	rouge (tumeur)	0.23 (0.2)	0.88 (0.2)

$r(\sigma)$  pour coefficient de corrélation (écart-type)

TAB. 5.7 – Patient 2. Coefficient de corrélation (écart-type) moyen pour chacune des classes déterminées par l’algorithme des *k - means ++*.

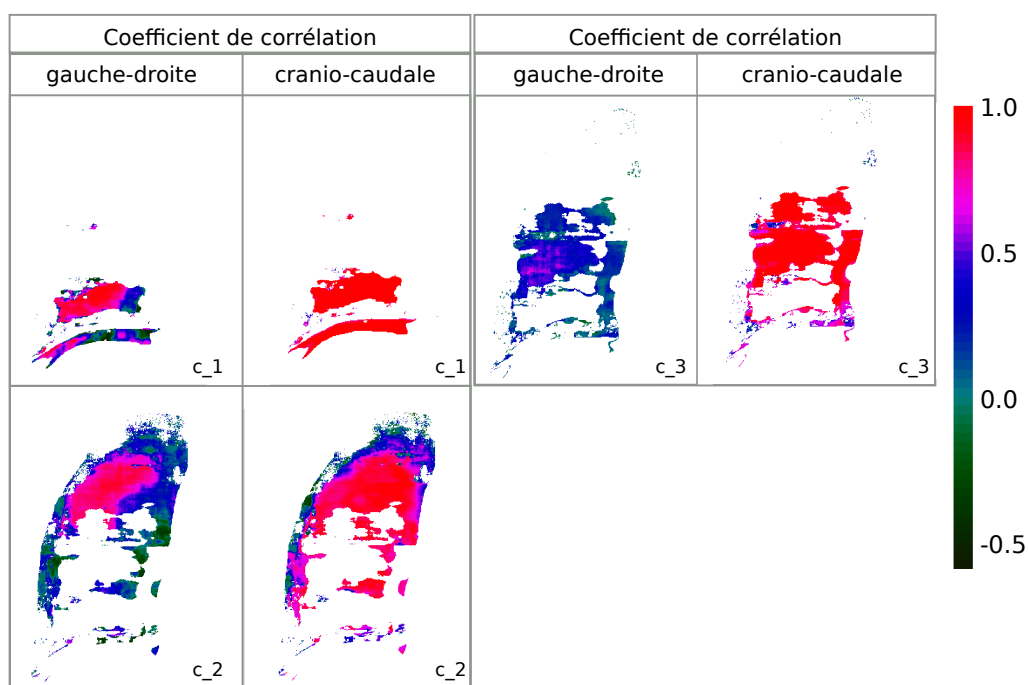


FIG. 5.19 – Patient 2. Pour chacune des régions déterminées précédemment, ces cartes représentent le coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. La corrélation est proche de 1 dans la direction cranio-caudale.

### 5.3.3.4 Patient 3

Les figures 5.20, 5.21 et 5.22 illustrent les résultats pour le patient 3. La figure 5.20 montre le résultat de l’analyse en composante principale (ACP). Le premier vecteur semble être suffisant pour résumer l’information : dès le coefficient 2 les valeurs sont proches de zéro. Sur la cartographie du coefficient 1, 2 régions semblent se dessiner en terme de répartition du mouvement.

La figure 5.21 montre le résultat de la classification avec l’algorithme des *k - means ++*. Cette classification a été déterminée avec  $k' = 4$ . Parmi ces 4 classes, 2 d’entre elles comportent plus de 5% des trajectoires et sont donc considérées comme significatives. La classe intitulée “*c\_1*”, en rouge sur la carte et correspondant à la région du diaphragme et de la tumeur, possède

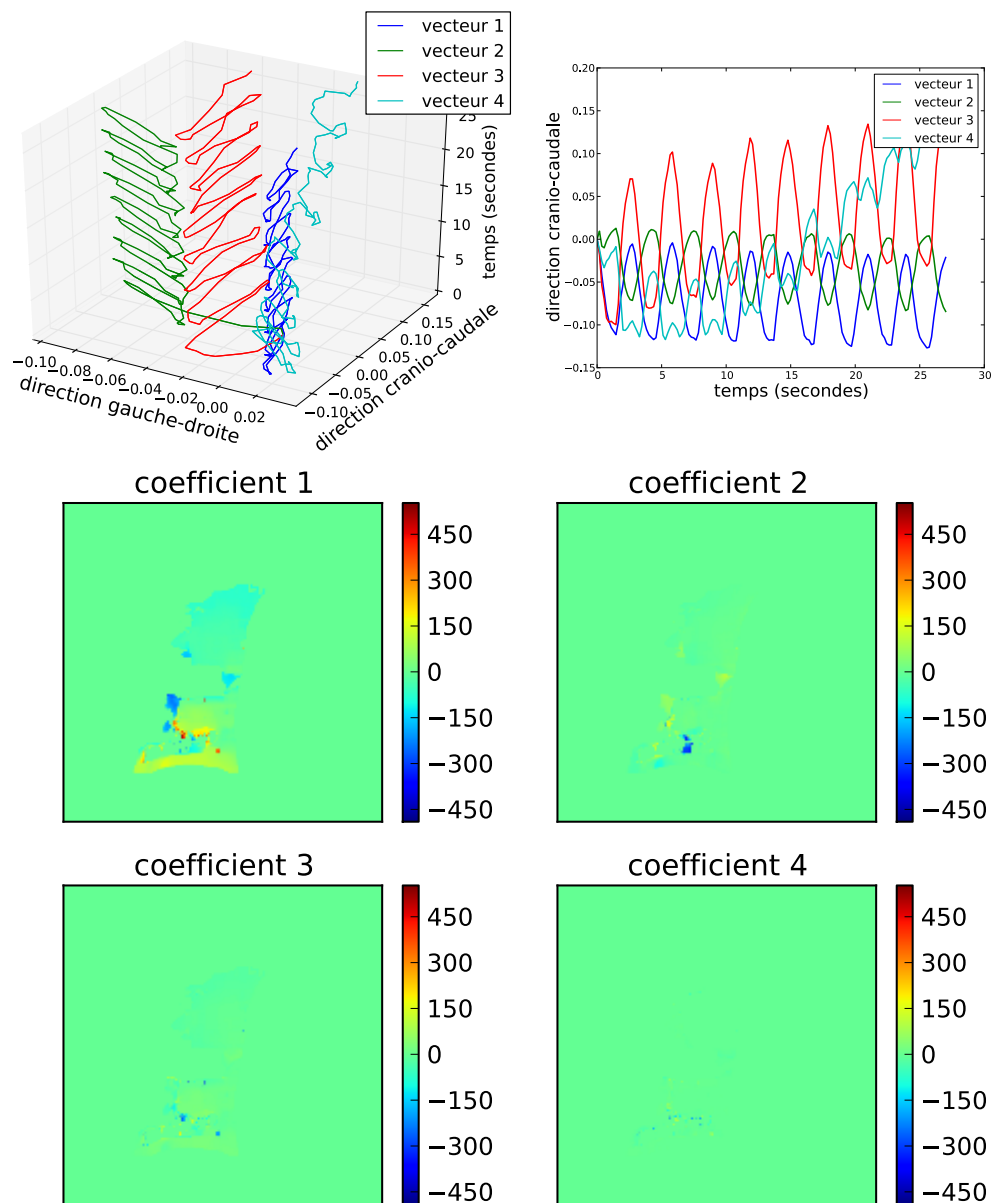


FIG. 5.20 – Patient 3. Les graphiques représentent les trajectoires des 4 premiers vecteurs propres. En haut à gauche : représentation des vecteurs dans les directions gauche-droite et cranio-caudale au court du temps. En haut à droite : représentation des vecteurs dans la direction principale (cranio-caudale) au cours du temps. Les cartes représentent chacune des coefficients de l’ACP.

le mouvement le plus important dans la direction principale. La répartition obtenue est conforme aux résultats obtenus précédemment avec l'ACP.

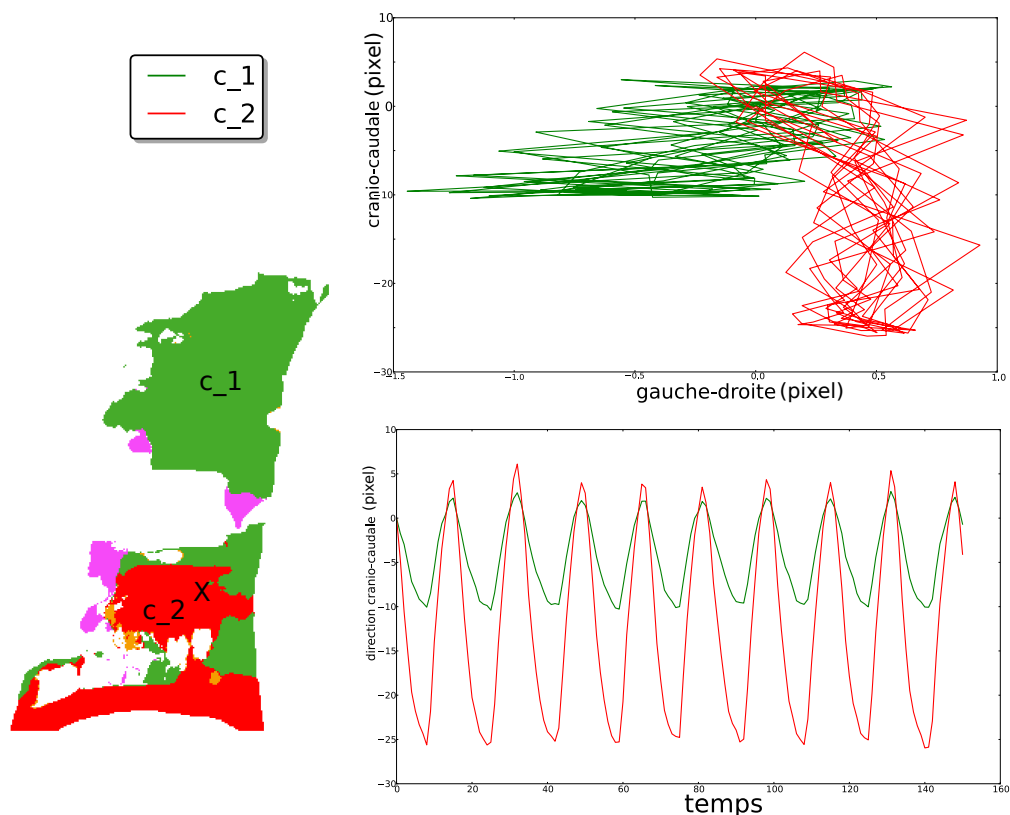


FIG. 5.21 – Patient 3. Résultat de la classification avec l'algorithme des *k-means++* obtenue avec  $k' = 4$ . 2 classes sont significatives : *c\_1* en vert et *c\_2* en rouge. La tumeur se trouve dans la région *c\_2* et sa position approximative est représentée par la croix. Le graphique en haut à droite montre pour chacun des centroïdes le mouvement gauche-droite en fonction du mouvement cranio-caudal (en pixels). Le graphique en bas à droite représente pour chacun des centroïdes le mouvement dans la direction cranio-caudale (en pixel) en fonction du temps (l'unité de l'axe horizontal est le numéro de l'image dans la séquence fluoroscopique).

La figure 5.22 illustre pour les deux régions déterminées précédemment, la cartographie du coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. La corrélation moyenne dans la direction cranio-caudale est proche de 1 pour les 2 classes. Le tableau 5.8 donne la moyenne des coefficients de corrélation ( $r$ ) et des écarts-types ( $\sigma$ ) par classe dans chacune des deux directions.

couleur de la région correspondante		$r$ ( $\sigma$ ) gauche-droite	$r$ ( $\sigma$ ) cranio-caudale
<i>c_1</i>	vert	0.55 (0.4)	0.95 (0.1)
<i>c_2</i>	rouge (tumeur)	0.18 (0.2)	0.98 (0.1)

$r$  ( $\sigma$ ) pour coefficient de corrélation (écart-type)

TAB. 5.8 – Patient 3. Coefficient de corrélation (écart-type) moyen pour chacune des classes déterminées par l'algorithme des *k-means++*.

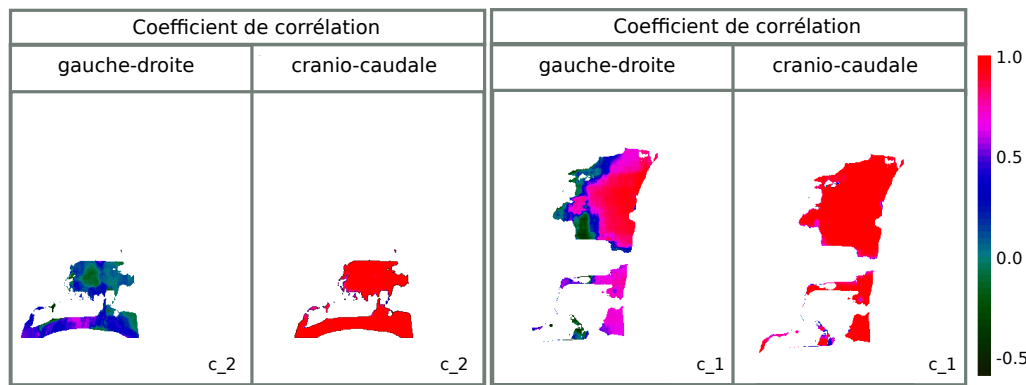


FIG. 5.22 – Patient 3. Pour chacune des régions déterminées précédemment, ces cartes représentent le coefficient de corrélation, dans les directions gauche-droite et cranio-caudale, entre le centroïde de la classe et chacun des éléments de la classe. La corrélation est proche de 1 dans la direction cranio-caudale pour les 2 classes.

### 5.3.4 Analyse et conclusion

Nous avons étudié la répartition spatiale du mouvement dans le poumon extrait avec un algorithme de mise en correspondance de blocs (MCB) et déterminé des régions où le mouvement apparent est homogène. Un premier filtrage effectuée avec l’algorithme des  $k - means ++$  nous a permis d’enlever les trajectoires pour lesquels l’algorithme MCB donnait des résultats incorrects (trajectoires aberrantes).

Nous avons dans un premier temps étudié les variations spatiales du mouvement en réalisant une analyse en composante principale (ACP) sur les trajectoires. Sur les 3 patients de l’étude, l’ACP a permis de montrer que l’information de mouvement sur tout le poumon pouvait se résumer en peu de trajectoires. Nous avons également mis en évidence que le mouvement était principalement dans la direction cranio-caudale pour cet angle de vue. Nous n’avons en revanche pu donner aucune information dans la direction antéro-postérieure. La même méthodologie appliquée à des séquences fluoroscopiques acquises avec un angle de vue de  $0^\circ$  (voir section 3.6) donnerait ce type d’information. Qualitativement, l’ACP a permis de faire apparaître des régions où le mouvement semble homogène.

Nous avons ensuite procédé à une classification des trajectoires sans *a priori* géométrique avec l’algorithme des  $k - means ++$ . Pour le patient 1, les trajectoires ont été réparties en 4 classes significatives, pour le patient 2 en 3 classes significatives et pour le patient 3 en 2 classes significatives. Pour chacun des patients, ces régions sont quasiment continues (formant un ensemble quasi-connexe) et globalement réparties dans la direction verticale du poumon. En étudiant le mouvement des centroïdes de chaque classe, nous pouvons constater que l’amplitude des trajectoires dans la direction cranio-caudale, est d’autant plus importante que l’on se trouve dans la partie inférieure du poumon (proche du diaphragme). Le muscle principal de la respiration étant le diaphragme, il est cohérent de trouver ce résultat. Quantitativement, nous avons montré que les régions déterminées étaient homogènes dans la direction du mouvement principal (direction cranio-caudale) : la corrélation moyenne sur l’ensemble des patients et des classes dans cette direction est de 0.85 avec un écart-type de 0.16. Dans la direction gauche-droite, la corrélation est bien moins élevée. Cela peut s’expliquer par le fait que le mouvement est plus faible dans cette direction.

Enfin, pour chacun des patients, nous avons obtenu des résultats cohérents entre l’analyse en composante principale et la classification par les  $k - means ++$ , ce qui permet de confirmer qualitativement l’homogénéité des classes déterminées.

Le nombre de cas considérés dans notre étude est limité. On peut cependant supposer que des résultats similaires seraient obtenus dans d’autres cas : des régions quasiment continues et

globalement réparties dans la direction verticale du poumon. En conséquence on peut se poser la question de la variabilité interindividuelle. Si les valeurs 'absolues' du mouvement sont très variables, ce type d'étude peut peut-être donner des éléments sur les variations relatives dans les différentes régions. Evidemment la population n'est pas homogène, il s'agit de patients. Mais si nous disposons des données, la technique pourrait s'appliquer pour étudier le mouvement sur une population de sujets sains et de sujets avec des pathologies similaires.

D'un point de vue clinique, cette étude a permis de déterminer des régions candidates au suivi de mouvement respiratoire en vue de traitement synchronisé avec la respiration (*gating* et *tracking*).

## 5.4 Analyse de la corrélation entre un signal externe et un signal interne

### 5.4.1 Introduction

Afin de limiter la dose supplémentaire due à l'imagerie, plusieurs méthodes hybrides combinant le suivi respiratoire avec un capteur externe et un système d'imagerie ont été proposées dans la littérature [Schweikard et al. 2004], [Wu et al. 2008], [Cho et al. 2008], [Glide-Hurst et al. 2011]. Dans cette section, nous étudions et évaluons la corrélation entre le signal externe  $s_{VRPM}$  décrit dans le paragraphe 3.3 et le mouvement interne issu des séquences fluoroscopiques. Nous rappelons que  $s_{VRPM}$  provient d'une acquisition avec le VRPM (*Video Real-time Position Management*) et est synchronisé avec l'acquisition de séquences fluoroscopiques.

Dans un premier temps, nous proposons de comparer  $s_{VRPM}$  et le signal  $s_{expert}$  correspondant au mouvement du sommet de la coupole, repéré par un expert sur chacune des projections des séquences fluoroscopiques de chacun des patients. Dans une deuxième partie, nous étudierons l'évolution spatiale de la corrélation entre le mouvement externe et le mouvement interne, à partir des régions déterminées dans la partie précédente (section 5.3).

### 5.4.2 Etude quantitative

#### 5.4.2.1 Méthodologie

Dans cette section, nous comparons le signal externe  $s_{VRPM}$  avec le signal interne de validation  $s_{expert}$ . Le signal VRPM étant acquis à une fréquence presque 5 fois plus importante que les images de la séquence fluoroscopique, nous avons dû ré-échantillonner le signal  $s_{VRPM}$  pour mener à bien cette étude. Cet échantillonnage consiste à avoir à chaque instant où une image fluoroscopique est acquise  $t_{interne}$ , une valeur du signal  $s_{VRPM}$ . Pour cela, après avoir repéré les instants  $t_{externe_1}$  et  $t_{externe_2}$  encadrant l'instant d'acquisition d'une image de la séquence fluoroscopique  $t_{interne}$ , nous avons interpolé linéairement le signal  $s_{VRPM}$  pour obtenir une valeur du signal à l'instant  $t_{interne}$ . La figure 5.23 montre le ré-échantillonnage obtenu.

Pour comparer les deux signaux, nous suivons la même méthodologie que pour la comparaison des signaux internes entre eux (voir section 5.2.1) à savoir :

- le calcul de la corrélation  $r$  entre le signal  $s_{VRPM}$  normalisé et le signal de validation normalisé,
- la comparaison des instants des extrema après les avoir détectés automatiquement et la quantification du décalage en calculant la moyenne (EM) et l'écart-type ( $\sigma$ ) des différences temporelles des extrema issus du signal évalué et du signal de validation,
- la quantification de la différence d'amplitude en calculant le coefficient de corrélation  $r_\alpha$  ainsi que l'erreur relative  $e_r$ .

Cette étude a été menée sur trois des quatre patients : patients 1, 2 et 4. Le patient 3 ne fait pas partie de cette étude car nous n'avons pas pu acquérir de signal externe lors de ses séances de traitement.



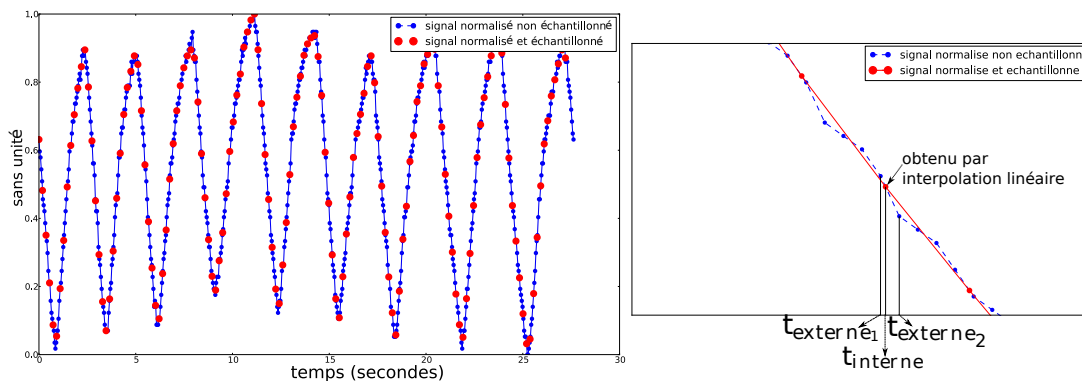


FIG. 5.23 – *A gauche* : Résultat du ré-échantillonnage du signal  $s_{VRPM}$  (courbe bleue) afin d'obtenir à chaque instant où une image fluoroscopique est acquise une valeur du signal  $s_{VRPM}$ . *A droite* :  $t_{externe_1}$  et  $t_{externe_2}$  encadrent l'instant d'acquisition d'une image de la séquence fluoroscopique  $t_{interne}$ , la valeur du signal  $s_{VRPM}$  à l'instant  $t_{interne}$  est obtenue par interpolation linéaire.

#### 5.4.2.2 Résultats et analyse

Le tableau 5.9 rapporte les résultats obtenus pour chacun des patients pour chacune des grandeurs comparées entre le signal externe  $s_{VRPM}$  et le signal interne de validation  $s_{expert}$ .

	Patient 1	Patient 2	Patient 4	Résultat absolu moyen
Signaux normalisés : $r$	0.97	0.94	0.74	0.88
Phase : EM ( $\sigma$ ) (ms)	0 (129)	-121 (88)	-33 (307)	145 (131)
Amplitude : $r_\alpha / e_r$ (%)	0.72 / 4.0	0.83 / 3.6	0.95 / 2.7	0.83 / 3.4

TAB. 5.9 – Résultats obtenus pour chacun des patients (colonne) pour chacune des grandeurs comparées entre le signal externe  $s_{VRPM}$  et le signal interne de validation  $s_{expert}$  : coefficient de corrélation entre les signaux normalisés (1ère ligne), moyenne (écart-type) des différences des extrema en millisecondes (ms) (2ème ligne), coefficient de corrélation ( $r_\alpha$ ) et erreur relative ( $e_r$ ), entre les amplitudes relatives (3ème ligne). La dernière colonne donne les résultats moyens sur l'ensemble des patients.

Le signal externe  $s_{VRPM}$  extrait avec le système VRPM que nous avons mis en place est bien corrélé ( $r = 0.88$  en moyenne) au mouvement de la coupole diaphragmatique donné par l'expert sur les 3 patients de l'étude. Les résultats plus faibles obtenus avec le patient 4 peuvent s'expliquer par le fait que la respiration de ce patient était particulièrement irrégulière. Le tableau 5.10 récapitule les résultats obtenus pour l'ensemble des signaux extraits :  $s_{intensite}$ ,  $s_{shroud}$ ,  $s_{MCB}$  et  $s_{VRPM}$  moyennés sur l'ensemble des patients. En terme de phase et d'amplitude, l'ordre de grandeur des résultats obtenus est le même que ceux obtenus avec les signaux internes.

A titre d'illustration, la figure 5.24 représente l'ensemble des signaux extraits normalisés pour le patient 2.

La figure 5.25 représente l'histogramme des décalages des extrema entre le signal de validation et chacun des signaux extraits :  $s_{intensite}$ ,  $s_{shroud}$ ,  $s_{MCB}$  et  $s_{VRPM}$ , pour l'ensemble des données cumulées sur les patients 1, 2 et 3.

En moyenne, le nombre de projections de décalage des extréma pour le signal  $s_{VRPM}$  semble davantage dispersé par rapport aux résultats issus des signaux internes. En plus du décalage potentiellement existant entre le signal interne et le signal externe, une partie de cette dispersion peut être due à l'incertitude expérimentale.

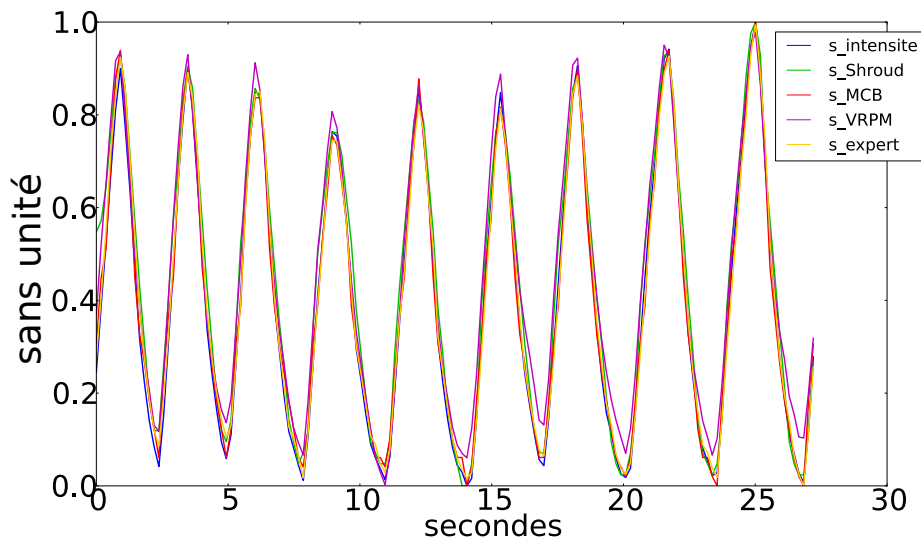


FIG. 5.24 – L'ensemble des signaux extraits normalisés  $s_{intensite}$  (bleu),  $s_{shroud}$  (vert),  $s_{MCB}$  (rouge),  $s_{VRPM}$  (violet) et  $s_{expert}$  (jaune) pour le patient 2. Toutes les courbes se superposent.

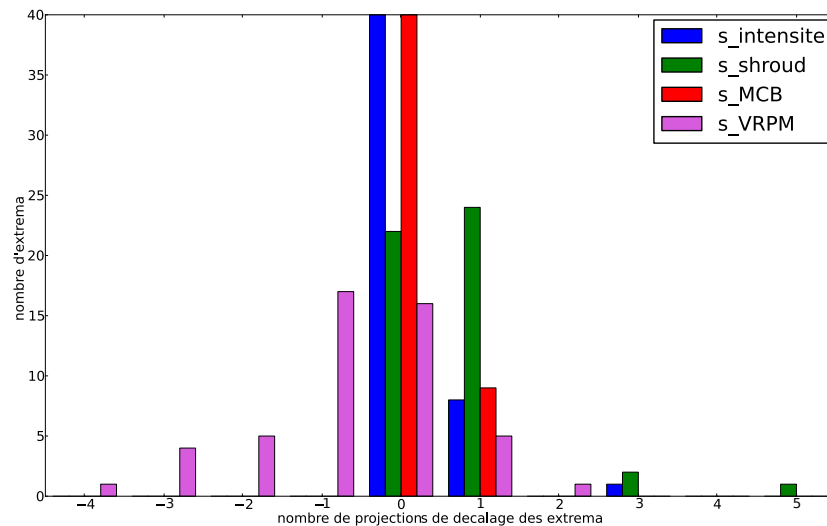


FIG. 5.25 – Histogramme des décalages des extrema entre le signal de validation et les signaux extraits  $s_{intensite}$  (bleu),  $s_{shroud}$  (vert),  $s_{MCB}$  (rouge),  $s_{VRPM}$  (violet) pour l'ensemble des données. Un décalage de 1 signifie qu'il y a un décalage de 1 projection, soit 182.57 millisecondes, entre l'extremum du demi-cycle de l'expert et son correspondant dans le signal analysé.

	$s_{intensite}$ interne	$s_{shroud}$ interne	$s_{MCB}$ interne	$s_{VRPM}$ externe
Signaux normalisés : $r$	1	0.98	0.99	0.88
Phase : EM ( $\sigma$ ) (ms)	23 (82)	133 (149)	19 (79)	145 (131)
Amplitude : $r_\alpha / e_r$ (%)	0.94 / 2.4	0.88 / 4.0	0.94 / 1.9	0.83 / 3.4

TAB. 5.10 – Résumé des résultats obtenus pour l'ensemble des méthodes d'extraction d'un signal respiratoire (colonne) pour chacune des grandeurs comparées entre les différents signaux extraits et le signal interne de validation  $s_{expert}$  (sur les 3 cas) : coefficient de corrélation entre les signaux normalisés (1ère ligne), moyenne (écart-type) des différences des extrema en millisecondes (ms) (2ème ligne), coefficient de corrélation ( $r_\alpha$ ) et erreur relative ( $e_r$ ), entre les amplitudes relatives (3ème ligne).

### 5.4.3 Cartographie de la corrélation

#### 5.4.3.1 Méthodologie

Dans cette section, nous nous intéressons à la corrélation entre le signal externe et le mouvement apparent sur l'ensemble du poumon. A partir des régions homogènes en mouvement déterminées avec l'algorithme des  $k - means ++$  (section 5.3), nous calculons le coefficient de corrélation entre chacune des trajectoires normalisées de la région et le mouvement externe. Nous avons considéré uniquement la direction principale du mouvement (cranio-caudale). Cette étude porte seulement sur les patients 1 et 2.

#### 5.4.3.2 Résultats et analyse

La figure 5.26 (respectivement 5.27) donne la cartographie de la corrélation entre le signal externe  $s_{VRPM}$  et le mouvement cranio-caudal interne pour le patient 1 (respectivement patient 2), sur :

- la région issue de la première classification faisant office de filtrage et correspondant à la quasi-totalité du poumon
- chacune des régions significatives issues de la 2<sup>ème</sup> classification.

Le tableau 5.11 rapporte le coefficient de corrélation moyen  $r$  et l'écart-type  $\sigma$  pour chacune des classes pour les 2 patients de l'étude.

	Régions	$\bar{r}(\bar{\sigma})$
Patient 1	c_1 (diaphragme)	0.95 (0.06)
	c_2	0.73 (0.26)
	c_3	0.45 (0.29)
	c_4 (tumeur)	0.86 (0.14)
Patient 2	c_1 (diaphragme)	0.94 (0.08)
	c_2	0.49 (0.26)
	c_3 (tumeur)	0.86 (0.17)

TAB. 5.11 – Coefficient de corrélation moyen (écart-type moyen) par région entre le mouvement externe et chacune des trajectoires en chaque point

Les résultats montrent que la corrélation entre le signal externe et le mouvement apparent varie spatialement. Les résultats observés pour les 2 patients sont similaires : la corrélation est d'autant meilleure que l'on se rapproche du diaphragme où elle est particulièrement élevée (dans la région diaphragmatique :  $r = 0.95$  pour le patient 1 et  $r = 0.94$  pour le patient 2). Sur les bords le coefficient de corrélation diminue. Dans les 2 cas, les régions contenant la tumeur (c\_4 pour le

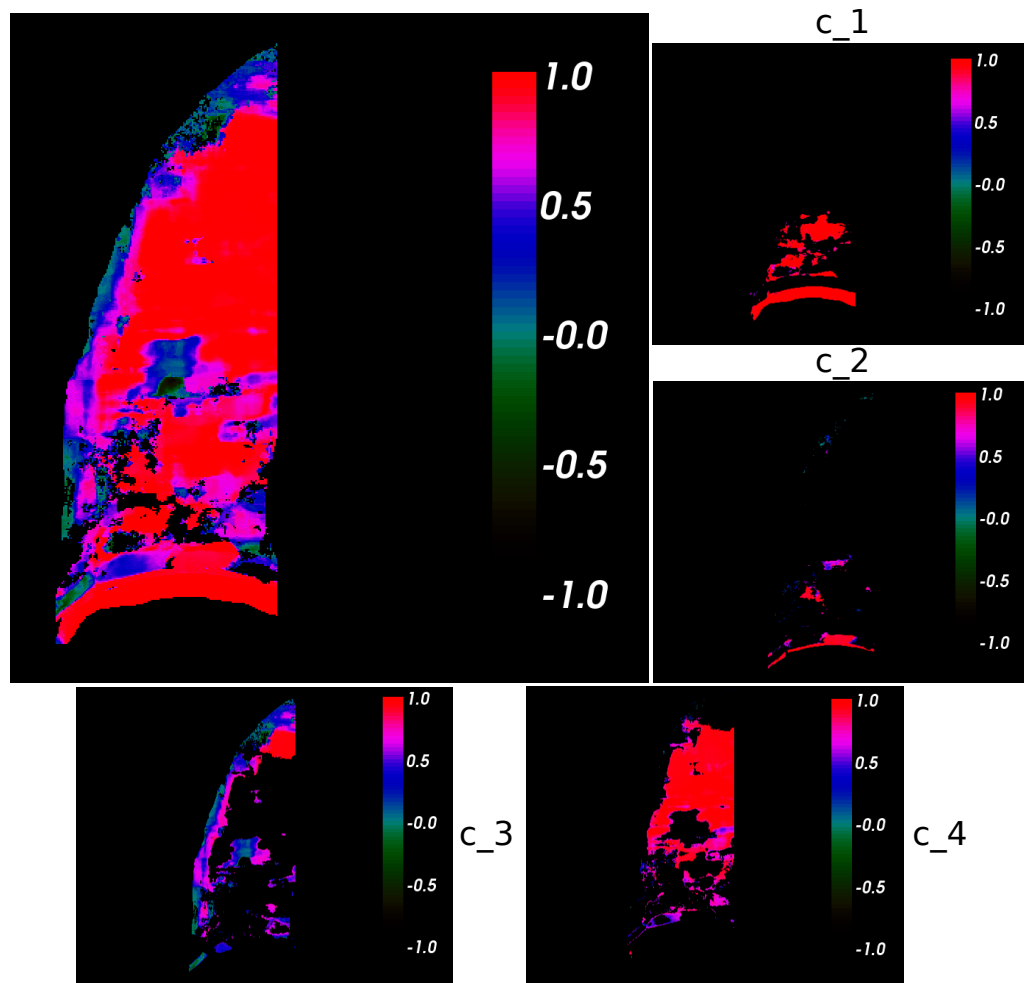


FIG. 5.26 – *Patient 1* : cartographie de la corrélation entre le signal externe  $s_{VRPM}$  et le mouvement cranio-caudal interne. Sur l'image en haut à gauche, la corrélation a été calculée sur la région issue de la 1<sup>ère</sup> classification. Les plus petites images autour correspondent aux 4 classes déterminées suite à la 2<sup>ème</sup> classification. La tumeur est contenue dans la région  $c_4$ .

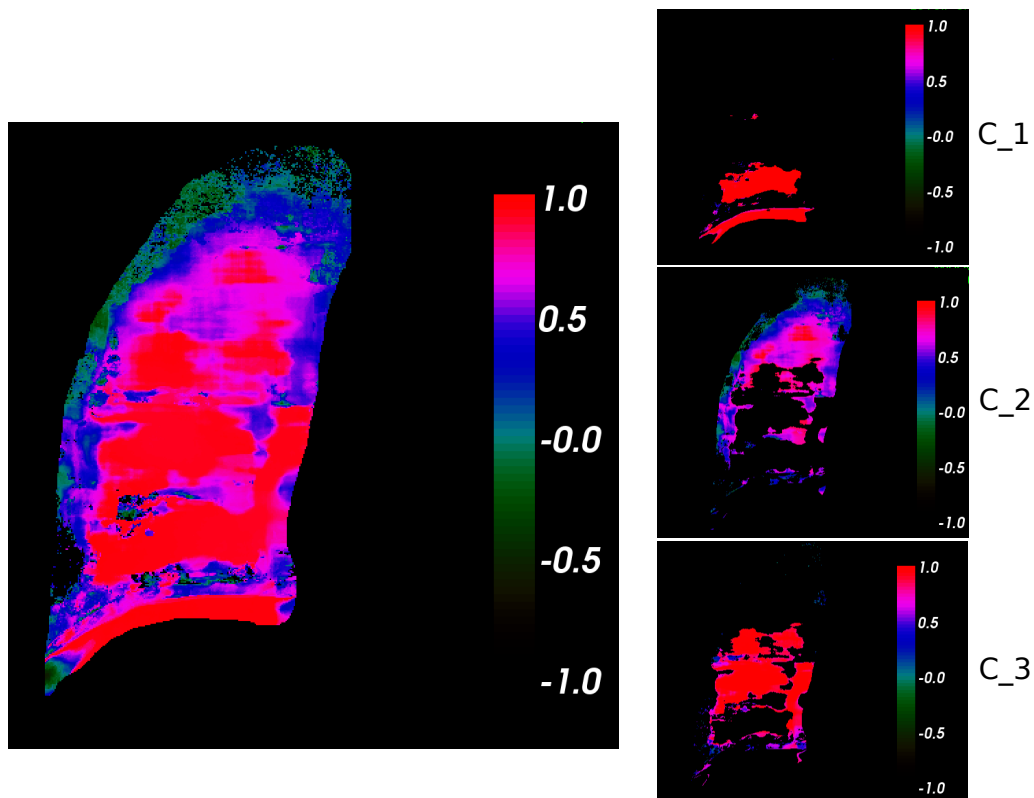


FIG. 5.27 – *Patient 2* : cartographie de la corrélation entre le signal externe  $s_{VRPM}$  et le mouvement cranio-caudal interne. Sur l'image de gauche, la corrélation a été calculée sur la région issue de la 1<sup>ère</sup> classification. Les plus petites images à droite correspondent aux 3 classes déterminées suite à la 2<sup>ème</sup> classification. La tumeur est contenue dans la région  $c_3$ .

patient 1 et  $c_3$  pour le patient 2) sont bien corrélées au mouvement externe ( $r = 0.86$ ). Ces résultats seraient à confirmer sur davantage de patients.

#### 5.4.4 Conclusion

Dans cette section, nous avons comparé le signal externe  $s_{VRPM}$  et le signal  $s_{expert}$  correspondant au mouvement du sommet de la coupole obtenu sur des séquences fluoroscopiques. Nous avons alors montré que le signal externe et le signal interne sont cohérents en phase et en amplitude. A partir des mesures réalisés sur les patients de l'étude, nous avons évalué le décalage entre le signal externe et le signal interne à 145 millisecondes en moyenne. En terme d'amplitude, nous avons trouvé une erreur relative moyenne de 3.4% entre ces deux signaux. Dans une seconde partie, nous avons étudié la corrélation entre le signal externe et le mouvement apparent sur l'ensemble du poumon. Nous avons alors montré que cette corrélation était d'autant meilleure que l'on se rapproche du diaphragme où elle est élevée. Ces résultats sont cependant à confirmer sur davantage de patients. Cette méthodologie permet d'analyser les corrélations interne-externes plus finement qu'avec les approches actuelles n'utilisant qu'un seul type de signal.

### 5.5 Proposition d'un modèle pour estimer le mouvement tridimensionnel de la tumeur

#### 5.5.1 Introduction

Dans les sections précédentes, nous avons décrit l'acquisition des images tomodensitométriques (TDM) 4D (section 3.2.2) ainsi qu'une modélisation du mouvement respiratoire à partir de ces images en utilisant un recalage déformable (section 2.3.2.1). Ce type d'information peut-être très utile lors de la phase de planification du traitement pour la radiothérapie du poumon, comme par exemple pour décrire précisément le mouvement de la cible ou encore pour la prise en compte du mouvement dans le calcul prévisionnel de la dose. La connaissance du mouvement respiratoire au cours du traitement permet d'adapter celui-ci et se rapprocher de l'objectif premier de la radiothérapie : délivrer le maximum de dose de rayons X à la tumeur en épargnant au mieux les tissus sains environnants pour limiter les toxicités induites. Nous avons par ailleurs mis en évidence dans la section sur l'état de l'art (section 2.2), que l'utilisation des différentes sources d'information dans la salle de traitement offre des perspectives prometteuses pour l'amélioration du traitement. Nous avons alors étudié dans nos travaux comment extraire un signal respiratoire fiable à partir ces données.

Nous proposons maintenant d'exploiter d'une part un modèle de mouvement *a priori* issu de l'imagerie tomodensitométrique 4D acquise lors de la planification du traitement nécessaire à une phase d'apprentissage et d'autre part les séquences fluoroscopiques disponibles dans la salle de traitement dans le but de prédire la position 3D de la tumeur. Il s'agit d'une approche initiale, dont nous présentons les premiers résultats.

#### 5.5.2 Méthodologie

##### 5.5.2.1 Description du modèle

Nous proposons de combiner l'information pré-traitement issue du modèle *a priori* de Vandemeulebroucke *et al.* et l'information per-traitement issue de séquences fluoroscopiques pour estimer la position tri-dimensionnelle de la tumeur au cours du traitement. La figure 5.28 illustre schématiquement la méthodologie que nous proposons.

Notre approche commence par une phase d'apprentissage sur des séquences fluoroscopiques réalistes simulées, s'appuyant sur le modèle de mouvement patient-spécifique de Vandemeulebroucke *et al.*. Nous rappelons que ce modèle permet de décrire la position tridimensionnelle d'un

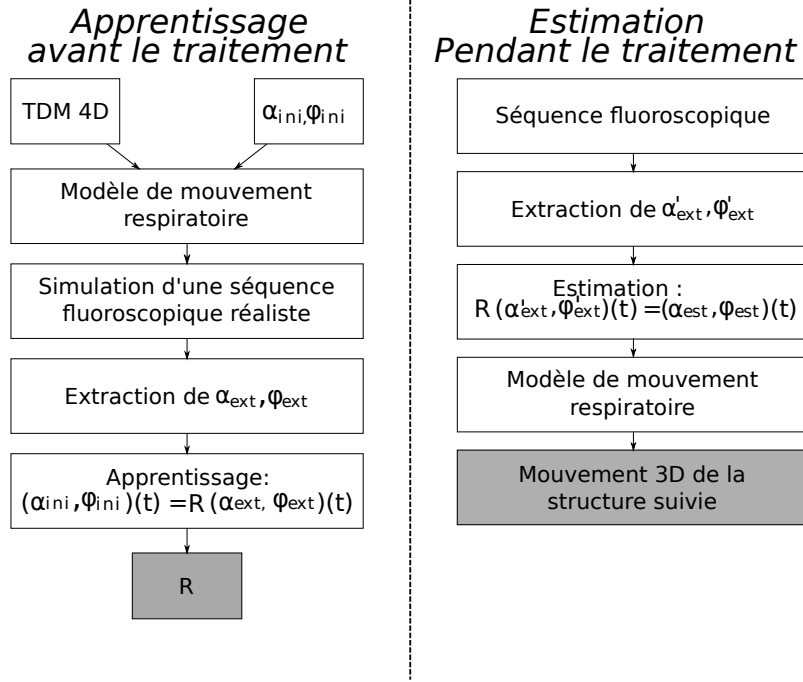


FIG. 5.28 – Illustration des différentes étapes de notre approche

point étant donné une amplitude  $\alpha$ , une phase  $\varphi$  et un champ de déformation spécifique au mouvement pulmonaire de chaque patient calculé à partir des  $N$  instants d'une image TDM 4D. Nous rappelons également que

- $\alpha$ , correspond à l'amplitude instantanée permettant de modéliser les variations de l'amplitude de la forme de la trajectoire.  $\alpha$  varie autour de 1.
- $\varphi \in [0; 1)$  correspond à la phase respiratoire. A la fin d'expiration,  $\varphi = 0.5$ .

A l'issue de cet apprentissage, une relation  $\mathbf{R}$  est établie entre des paramètres initiaux sur l'amplitude et la phase respiratoire ( $\alpha_{ini}, \varphi_{ini}$ ) et ceux calculés à partir d'un signal respiratoire extrait sur une séquence fluoroscopique simulée ( $\alpha_{ext}, \varphi_{ext}$ ). De même qu'il a déjà été proposé dans la littérature dans des contextes d'apprentissage [Hoisak et al. 2004], [Koch et al. 2004], [Kanoulas et al. 2007], [Seppenwoolde et al. 2007], en première approximation, nous supposons que cette relation  $\mathbf{R}$  est linéaire. Nous cherchons donc  $R = (R_\alpha, R_\varphi)$  tels que :

$$\begin{bmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \dots \\ \alpha_n \\ 1 \end{bmatrix}_{ini} = R_\alpha \begin{bmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \dots \\ \alpha_n \\ 1 \end{bmatrix}_{ext} \quad \text{et} \quad \begin{bmatrix} \varphi_1 \\ \varphi_2 \\ \dots \\ \varphi_n \\ 1 \end{bmatrix}_{ini} = R_\varphi \begin{bmatrix} \varphi_1 \\ \varphi_2 \\ \dots \\ \varphi_n \\ 1 \end{bmatrix}_{ext} \quad (5.8)$$

où  $\alpha$  et  $\varphi$  sont respectivement les séquences d'amplitude et de phase, fonctions du temps sous forme discrète de  $n$  échantillons.  $R_\alpha$  et  $R_\varphi$  sont des matrices carrées de taille  $n + 1$  de la forme :

$$\begin{pmatrix} & b \\ aI_n & : \\ & b \\ 0 & \dots & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{avec} \quad \begin{cases} I_n \text{ la matrice identité de taille } n \\ (a, b) \text{ deux paramètres à déterminer} \end{cases} \quad (5.9)$$

Pour trouver les deux coefficients de  $R$ , nous procédons par régression linéaire.

Au cours du traitement, des séquences fluoroscopiques sont acquises à partir desquelles l'amplitude et la phase respiratoire sont extraites ( $\alpha'_{ext}, \varphi'_{ext}$ ). En appliquant la relation  $\mathbf{R}$  établie lors

de la phase d'apprentissage, nous pouvons alors estimer les paramètres  $(\hat{\alpha}, \hat{\varphi})$  qui, ré-injectés dans le modèle de mouvement, permettent de calculer la position 3D de la structure suivie. En effet, si nous considérons une position 3D  $X$  dont nous souhaitons estimer la position  $\hat{X}$ , à partir des séquences  $\hat{\alpha}$  et  $\hat{\varphi}$  ainsi que du champ de vecteur 4D  $D$ , alors à l'instant futur  $i$ :

$$\hat{X}_i = X + \hat{\alpha}_i D_{\hat{\varphi}_i}(X) \quad (5.10)$$

En pratique,  $D_\varphi$  n'étant défini que pour les  $N$  phases du TDM 4D, pour les valeurs de  $\varphi$  correspondant à un instant intermédiaire du cycle respiratoire entre 2 phases, nous interpolons linéairement ces 2 phases de sorte à obtenir le champ de déformation à l'instant intermédiaire :

$$\hat{X}_i = X + \hat{\alpha}_i (\omega_i D_{E[\hat{\varphi}_i]}(X) + \omega_{i+1} D_{E[\hat{\varphi}_{i+1}]}(X))$$

$$\text{avec } \begin{cases} \omega_i = 1 - (E[\hat{\varphi}_i] - \hat{\varphi}_i) \times N \\ \omega_{i+1} = (\hat{\varphi}_i - E[\hat{\varphi}_i]) \times N \\ E[\cdot] \text{ étant l'opérateur } \textit{partie entière} \end{cases} \quad (5.11)$$

### 5.5.2.2 Données de simulation

Nous avons testé notre méthode sur des séquences fluoroscopiques réalistes simulées. Nous disposons de 2 TDM 4D issue du même patient, acquises lors de sa mise en traitement. A partir de ces 2 TDM 4D, nous avons pu calculer les 2 champs de vecteurs 4D ( $D^1$  et  $D^2$ ) en utilisant la méthode de Vandemeulebroucke *et al.*. Nous avons ensuite simulé 2 signaux respiratoires irréguliers (voir la description dans la section 3.5.2.2) avec les mêmes paramètres de phase (période =  $4 \pm 1$  s), amplitude (distance pic à pic =  $4 \pm 0.5$  cm) et position de la fin d'expiration (à  $-2 \pm 0.5$  cm). A partir de ces 2 signaux respiratoires différents mais ayant les mêmes caractéristiques statistiques, nous avons extrait les séquences de phase et d'amplitude  $((\alpha, \varphi)^1$  et  $(\alpha, \varphi)^2$ ). Enfin, avec les paramètres  $(D^1$  et  $(\alpha, \varphi)^1$ ) nous avons simulé une première séquence fluoroscopique que nous avons appelé *fluo*<sub>1</sub>. De même, avec les paramètres  $(D^2$  et  $(\alpha, \varphi)^2$ ) nous avons simulé une deuxième séquence fluoroscopique que nous avons appelé *fluo*<sub>2</sub>. La séquence *fluo*<sub>1</sub> correspond par exemple à la première séance de traitement à partir de laquelle l'apprentissage est effectué, et la séquence *fluo*<sub>2</sub> à une séance suivante pour laquelle nous cherchons à inférer la position 3D de la tumeur à partir des images radiographiques et du modèle d'apprentissage. Un avantage de ce protocole expérimental est que les deux fluoroscopies sont générées à partir de deux examens scanner différents, conduisant à deux modèles de respiration, illustratif des variations interfractions. Afin d'avoir davantage de données, nous avons simulé des séquences fluoroscopiques dix fois plus longues que la réalité (300 secondes en simulation contre environ 30 secondes en réalité).

## 5.5.3 Résultats

Dans ce qui suit, nous décrivons 2 expérimentations que nous avons réalisées. Chacune de ces deux expérimentations est présentée avec ses résultats. La seconde expérimentation correspond à une situation plus proche des conditions réelles que la première.

### 5.5.3.1 Expérimentation 1

Dans un premier temps, afin de tester la fiabilité de notre modèle, nous mettons en oeuvre une des méthodes de type "validation croisée" : la méthode du *leave-one-out cross validation* (LOOCV). Le principe de la validation croisée consiste à estimer le modèle sur une partie de l'échantillon puis de calculer l'erreur commise sur une autre partie de l'échantillon qui n'a pas participé à l'estimation des paramètres de ce modèle. La méthode LOOCV considère  $n$  échantillons d'apprentissage de taille  $n - 1$  obtenus en éliminant tour à tour chaque observation qui constitue l'échantillon test.



Nous avons testé cette méthode sur la séquence  $fluo_1$ . Nous avons extrait un signal respiratoire sur cette séquence avec l'algorithme de mise en correspondance de blocs et extrait les paramètres  $\alpha_{ext}$  et  $\varphi_{ext}$ . Nous avons alors estimé  $\hat{\alpha}$  et  $\hat{\varphi}$  à partir de  $(\alpha_{ini}, \varphi_{ini})$  utilisé pour la simulation de la séquence d'étude et  $(\alpha_{ext}, \varphi_{ext})$  avec la méthode LOOCV.

La figure 5.29 illustre les résultats de la méthode LOOCV pour la phase et l'amplitude. Pour

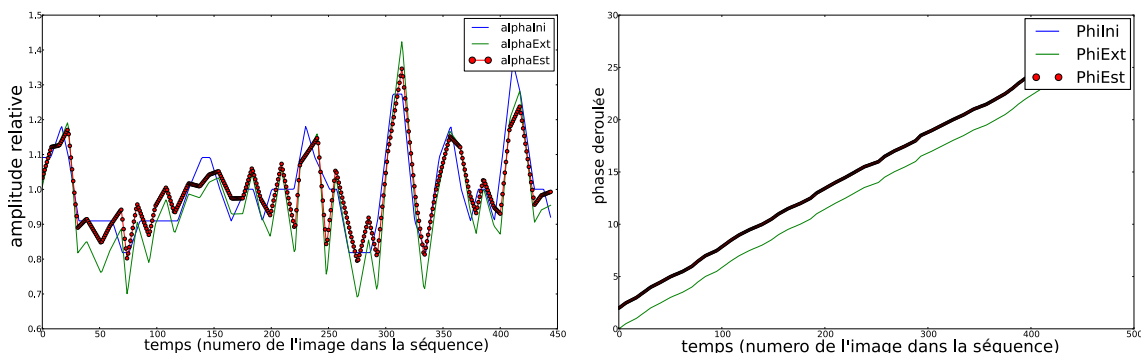


FIG. 5.29 – Estimation de l'amplitude  $\alpha Est$  (à gauche) et de la phase  $\Phi Est$  (à droite) à partir des séquences initiales ( $\alpha Ini$ ,  $\Phi Ini$ ) et extraites ( $\alpha Ext$ ,  $\Phi Ext$ ). Pour la phase, la séquence initiale et la séquence estimée sont parfaitement corrélées : les 2 courbes sont confondues.

l'amplitude, le coefficient de corrélation moyen entre la séquence initiale et la séquence estimée est de 0.88 avec un écart-type de 0.02. Pour la phase, la séquence initiale et la séquence estimée sont parfaitement corrélées.

La figure 5.30 illustre pour chacune des directions (gauche-droite, antéro-postérieure et cranio-caudale), la trajectoire réelle d'un point et sa trajectoire estimée. Les échelles des 3 graphiques sont différentes: le mouvement dans la direction gauche-droite est de l'ordre de 1 millimètre.

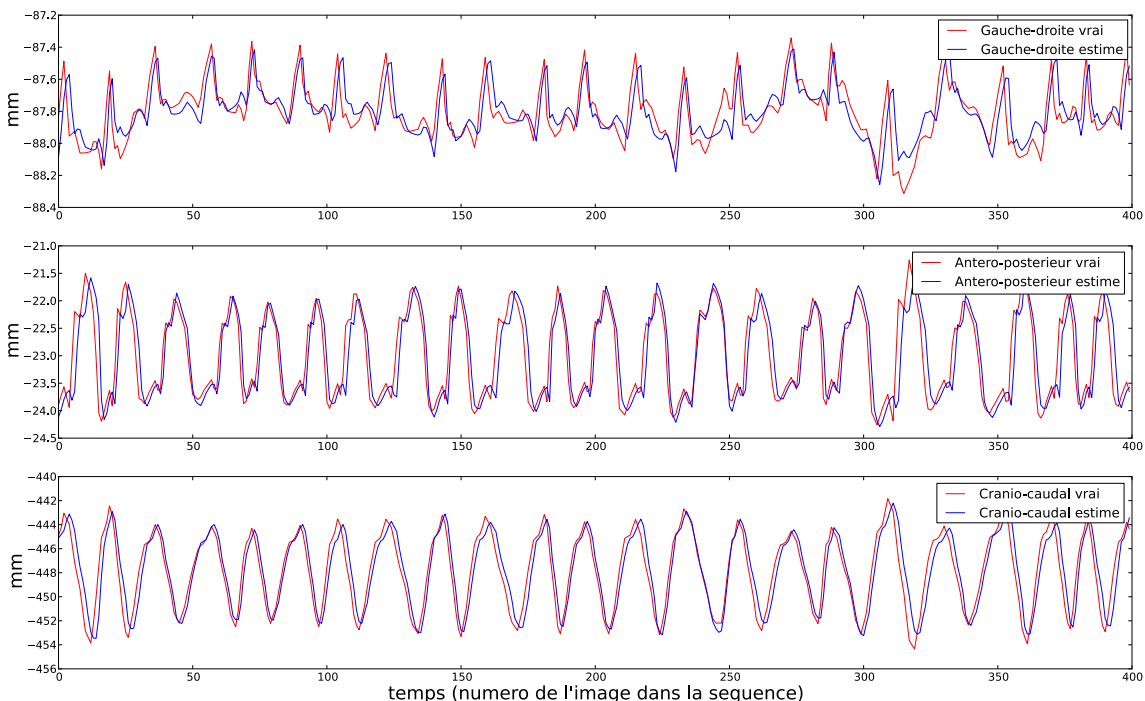


FIG. 5.30 – Trajectoire 3D réelle de la tumeur (rouge) et trajectoire 3D estimée (bleue) pour chacune des directions : (de haut en bas) gauche-droite, antéro-postérieure, cranio-caudale. Les échelles des axes verticaux sont différentes pour les 3 graphiques.

L'erreur quadratique moyenne entre la trajectoire réelle et la trajectoire estimée est de 0.12

mm dans la direction gauche-droite, 0.41 mm dans la direction antéro-postérieure et 1.3 mm dans la direction cranio-caudale. Ces résultats préliminaires sont prometteurs mais restent à confirmer sur davantage de données.

### 5.5.3.2 Expérimentation 2

Dans cette deuxième étude expérimentale, nous avons cherché à apprendre la relation  $R$  à partir de la première séquence fluoroscopique  $fluo_1$  puis estimer le mouvement 3D à partir de la deuxième séquence fluoroscopique  $fluo_2$ . La difficulté est double : d'une part le signal respiratoire d'apprentissage et différent de celui de test, mais également les images et les modèles de mouvement sont différents. Même s'il s'agit d'une simulation, l'utilisation de deux TDM 4D différents génèrent des modèles différents et donc des radiographies différentes.

Nous avons donc extrait dans un premier temps  $(\alpha_{ext}, \varphi_{ext})$  à partir du signal respiratoire issu de  $fluo_1$ , extrait avec l'algorithme de mise en correspondance de blocs (MCB). La structure suivie est la tumeur. Nous avons ensuite calculé les paramètres de  $R_\alpha$  et  $R_\varphi$ . Dans un deuxième temps, nous avons extrait  $(\alpha_{ext}, \varphi_{ext})'$  sur  $fluo_2$  similairement à l'extraction de  $(\alpha_{ext}, \varphi_{ext})$ , à partir d'un signal respiratoire issu de  $fluo_2$ , extrait avec l'algorithme (MCB). La structure suivie se trouve dans la région de la tumeur mais n'est pas exactement au même endroit que pour l'extraction du signal respiratoire sur la séquence  $fluo_1$  lors de la séance d'apprentissage. Nous avons alors estimé  $\hat{\alpha}$  et  $\hat{\varphi}$  à partir de  $R_\alpha$  et  $R_\varphi$  selon l'équation (5.8).

La figure 5.31 illustre le résultat de l'estimation de la séquence de phase et de la séquence d'amplitude. La figure 5.32 illustre pour chacune des directions (gauche-droite, antéro-postérieure et cranio-caudale), la trajectoire réelle de la tumeur et sa trajectoire estimée. Le tableau 5.12 donne l'erreur quadratique moyenne entre la trajectoire réelle et la trajectoire estimée (EQM) pour chacune des directions, en millimètres.

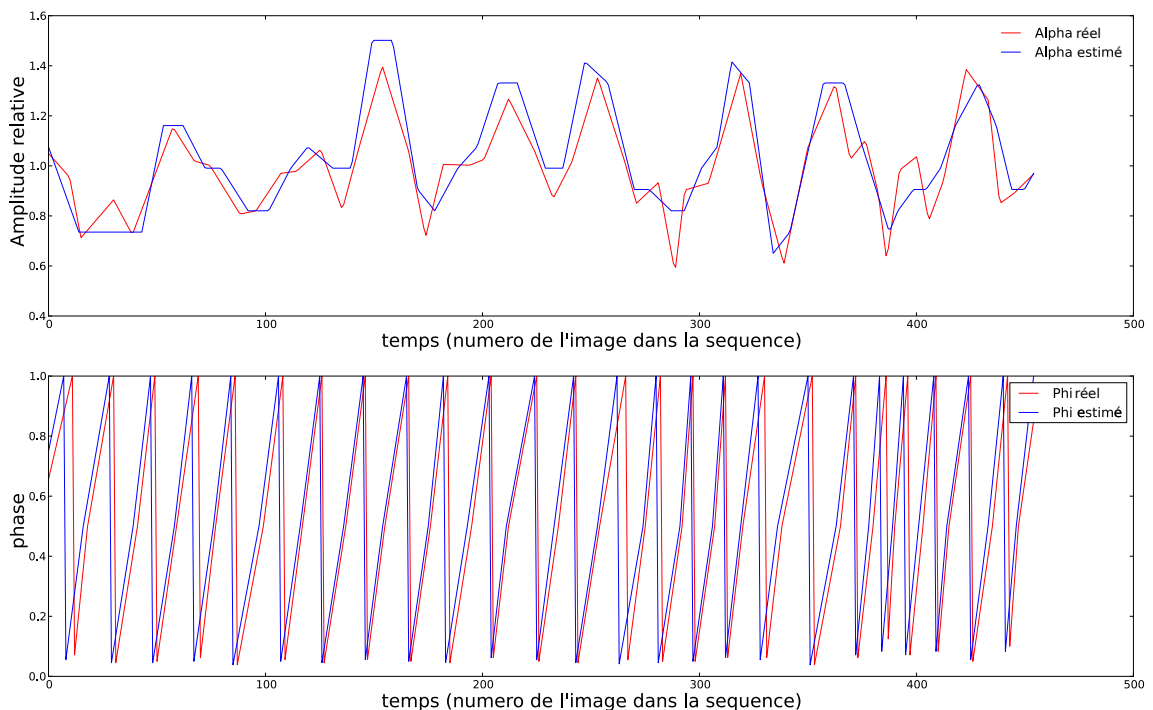


FIG. 5.31 – Estimation de l'amplitude  $Alpha\ estimé$  (en haut, courbe bleue) et de la phase  $Phi\ estimé$  (en bas, courbe bleue) à partir des séquences initiales ( $Alpha\ initial$ ,  $Phi\ initial$ ) (en rouge)

Ces résultats préliminaires montrent qu'à partir d'informations *a priori* ( $D^1$  et  $(\alpha, \varphi)^1$ ) et d'informations per-traitement  $(\alpha_{ext}, \varphi_{ext})'$ , nous pouvons prédire la trajectoire tridimensionnelle de la tumeur. Cette estimation est proche de la trajectoire réelle (moins d'un millimètre d'erreur

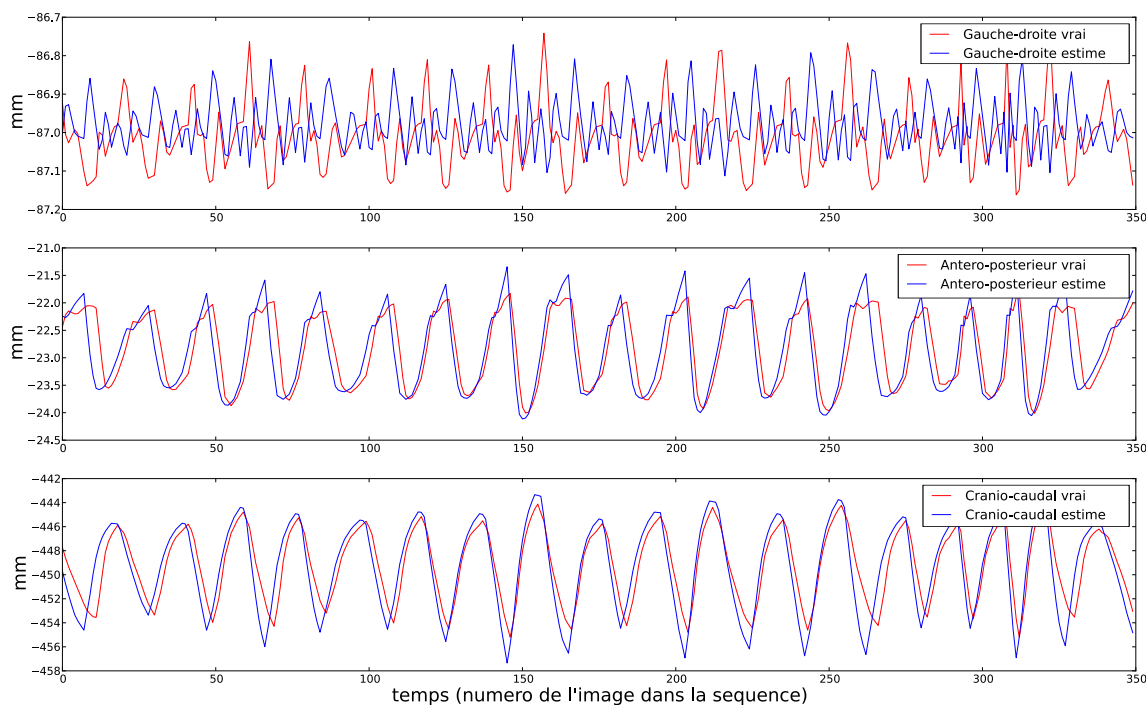


FIG. 5.32 – Trajectoire réelle de la tumeur (rouge) et trajectoire estimée (bleue) pour chacune des directions : (de haut en bas) gauche-droite, antéro-postérieure, cranio-caudale. Les échelles des axes verticaux sont différentes pour les 3 graphiques.

	gauche-droite	antéro-postérieure	cranio-caudale
EQM (mm)	0.12	0.4	1.71

TAB. 5.12 – Erreur quadratique moyenne entre la trajectoire réelle et la trajectoire estimée (EQM) pour chacune des directions, en millimètres

en moyenne). Par contre, la matrice  $R_\varphi$  est égale à la matrice identité et la matrice  $R_\alpha$  en est très proche. Cela laisse penser que l'expérimentation réalisée n'est pas complètement réaliste. Davantage d'expériences sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats. Une perspective de test serait d'utiliser une séquence d'amplitude  $\alpha$  ayant une plus grande variation autour de 1. Nous avons obtenu des résultats similaires en suivant une structure proche du diaphragme au lieu de la tumeur.

## 5.6 Conclusion

L'objectif de ce chapitre était d'analyser et exploiter les signaux respiratoires acquis au cours d'un traitement par radiothérapie en vue d'apporter une contribution à l'extraction de paramètres quantitatifs de mouvement pouvant servir à améliorer la balistique d'un traitement dans le cadre du cancer du poumon. Nous avons pour cela mené quatre études complémentaires:

- la comparaison des trois méthodes d'extractions d'un signal interne présentées dans le chapitre précédent,
- l'étude de la répartition spatiale du mouvement respiratoire dans le poumon,
- l'étude de la corrélation entre un signal externe et le mouvement interne
- une proposition d'un modèle d'estimation du mouvement 3D de la tumeur au cours du traitement.

Dans la première étude nous avons donc comparé les 3 méthodes automatiques d'extractions d'un signal respiratoire sans marqueurs implantés sur une séquence fluoroscopique acquise dans la

salle de traitement. Une méthode est basée sur la variation de l'intensité, une autre sur l'extraction de la hauteur du diaphragme et la dernière sur le suivi de blocs autour d'un point d'intérêt. Nous avons alors mis en évidence le fait qu'avec ces trois techniques, le signal respiratoire extrait est bien corrélé au mouvement de la hauteur du diaphragme. Nous avons cependant mis en évidence que la méthode de mise en correspondance de blocs se démarquait des 2 autres méthodes car cet algorithme extrait une information plus locale, spatialement variant.

La seconde étude avait pour but d'étudier les variations spatiales du mouvement respiratoire en vue d'analyser les variations spatiales du mouvement apparent et ainsi déterminer quelles régions peuvent ou ne peuvent pas être utilisées pour obtenir un signal de synchronisation fiable. Pour cela, nous avons groupé les trajectoires extraites en tout point du poumon, sans *a priori* géométrique, avec un algorithme de classification s'inspirant de la méthodes des *kmeans*. Pour chacun des patients de l'étude, les régions obtenues sont quasiment connexes et globalement réparties dans la direction verticale du poumon. Nous avons montré que l'amplitude des trajectoires dans la direction cranio-caudale, est d'autant plus importante que l'on se trouve dans la partie inférieure du poumon (proche du diaphragme). Quantitativement, nous avons montré que les régions déterminées étaient homogènes dans la direction cranio-caudale du mouvement principal : la corrélation moyenne sur l'ensemble des patients et des classes dans cette direction est de 0.85 avec un écart-type de 0.16. En réalisant une analyse en composante principale sur l'ensemble des trajectoires, nous avons montré que l'information de mouvement sur tout le poumon pouvait se résumer en un nombre réduit de trajectoires. Cette étude a permis de déterminer des régions candidates au suivi de mouvement respiratoire en vu de traitements synchronisés avec la respiration (*gating* et *tracking*). Il est ainsi envisageable d'effectuer un suivi de mouvement sans marqueur, à partir d'un point situé dans une région homogène, mise en évidence par la méthode proposée.

La troisième étude a permis de comparer le mouvement externe et le mouvement interne. A partir des mesures réalisés sur les patients de l'étude, nous avons trouvé un décalage moyen de 145 millisecondes entre le signal externe et le signal interne. En terme d'amplitude, nous avons trouvé une erreur relative moyenne de 3.4% entre ces deux signaux. Nous avons également étudié la répartition spatiale de la corrélation entre le mouvement externe et le mouvement interne. Nous avons alors montré que cette corrélation était d'autant meilleure que l'on se rapproche du diaphragme. Ces résultats sont cependant à confirmer sur davantage de patients.

Enfin, dans la dernière étude de ce chapitre, nous proposons d'exploiter d'une part un modèle de mouvement *a priori* issu de l'imagerie tomodensitométrique 4D acquise lors de la planification du traitement nécessaire à une phase d'apprentissage et d'autre part les séquences fluoroscopiques disponibles dans la salle de traitement dans le but de prédire la position 3D de la tumeur. Ces résultats préliminaires ont montré qu'à partir d'informations *a priori* et d'informations per-traitement, nous avons pu estimer la trajectoire tridimensionnelle de la tumeur. Cette estimation est proche de la trajectoire réelle (moins d'un millimètre d'erreur en moyenne). Les résultats obtenus sont cependant préliminaires du fait du nombre réduit de cas qui a pu être analysé. D'autre part, il ne s'agit ici que de simulations et des méthodologies de validation expérimentales devront également être développées.



# 6

## Conclusion et Perspectives

L'objectif de la radiothérapie est de délivrer le maximum de dose de rayons X à la tumeur en épargnant au mieux les tissus sains environnants pour limiter les toxicités induites. Dans le cas du cancer du poumon, les mouvements respiratoires représentent une difficulté majeure dans le traitement car ils entraînent une incertitude balistique entraînant un risque de sous-dosage de la tumeur et de sur-dosage des tissus sains. Les nouvelles techniques telles que le *gating* où la dose est délivrée uniquement lorsque la respiration du patient se trouve dans une fenêtre temporelle pré-définie du cycle respiratoire ou encore les techniques de suivi de la tumeur au cours du traitement (mieux connues sous le terme anglais *tracking*) sont prometteuses car elles permettent de réduire les complications sur les tissus sains et d'améliorer le contrôle de la dose délivrée en tout point de la tumeur, tout en ne contraignant pas le patient. Actuellement, ces techniques reposent sur un signal de synchronisation qui est soit un signal externe tel celui résultant du suivi des mouvements apparents du thorax, soit un signal interne issu du mouvement de marqueurs implantés autour de la tumeur suivie sur des séquences fluoroscopiques. A contrario, notre approche permet d'obtenir un signal de synchronisation à partir de données internes sans marqueur implanté. Dans cette même démarche, l'objectif de nos travaux a alors été d'apporter une contribution à l'extraction de paramètres de mouvement quantitatifs pouvant servir à améliorer la balistique d'un traitement. Nous avons proposé d'exploiter d'une part un modèle de mouvement *a priori* issu de l'imagerie tomodensitométrie 4D acquise lors de la planification du traitement nécessaire à la phase d'apprentissage et d'autre part les séquences fluoroscopiques disponibles dans la salle de traitement dans le but de prédire la position 3D de la tumeur.

Pour mettre en œuvre ces travaux, nous disposons de 2 types de données réelles issues d'informations internes au patient et un type de données réelles issues d'informations externes au patient. Une part importante de nos travaux a porté sur l'extraction d'un signal respiratoire à partir de séquences fluoroscopiques (données internes). En vue d'acquérir des données externes, nous avons mis en place un dispositif que nous avons appelé le VRPM pour *Video Real-time Position Management* permettant d'obtenir le mouvement du thorax du patient. Ce système est synchronisé avec l'acquisition des séquences fluoroscopiques. Nous disposons également d'une plateforme de simulation permettant de simuler d'une part des signaux respiratoires réguliers et irréguliers ainsi que des séquences fluoroscopiques réalistes patient-spécifiques.

Nous présentons dans ce qui suit un résumé de nos contributions à travers les différentes études que nous avons menées et proposons des perspectives de poursuites.

## Extractions de paramètres sur un signal respiratoire

La première contribution a été de caractériser un signal respiratoire par sa phase et son amplitude. Nous avons alors proposé une méthode simple pour extraire ces deux paramètres. Notre méthode passe par une étape préliminaire qui consiste à extraire les extrema de ce signal. Pour cela, nous avons fait l'hypothèse que les extrema sont tous supérieurs (maxima) ou inférieurs (minima) à la valeur moyenne  $M(t)$  du signal. En pratique, nous avons considéré  $M(t)$  comme une constante  $M$  définie comme la moyenne du signal. Partant de l'hypothèse énoncé à l'instant, un extrema est alors rapidement repéré comme étant alternativement le maximum ou le minimum du signal entre les intersections de ce signal et de sa moyenne. Le calcul de la séquence de phase et d'amplitude en découle.

Dans nos travaux, nous avons caractérisé le mouvement de la tumeur ou d'autres structures par une fonction de phase et d'amplitude temporelles. Or il a été montré que la position moyenne varie également au cours du temps. Il est donc plus juste de la prendre en compte. Ruan *et al.* ont proposé à ce sujet une méthode d'extraction de la position moyenne [Ruan et al. 2008] qu'il serait intéressant de développer.

---

## Extractions de signaux respiratoires sur des séquences fluoroscopiques

La seconde contribution que nous avons apportée a été d'expérimenter, de développer puis d'évaluer différentes méthodes d'extraction de signaux respiratoires à partir de séquences fluoroscopiques sans marqueur implanté, acquises en salle de traitement. Le signal respiratoire extrait par chacune de ces méthodes correspond alors à un signal interne. La première méthode est basée sur la corrélation entre la variation du niveau de gris dans une région d'intérêt et la quantité d'air dans le poumon. La deuxième méthode sur les données internes est basée sur l'extraction automatique du sommet de la coupole diaphragmatique. Cette méthode, dite de l'*Amsterdam Shroud* est utilisée dans la littérature dans le cadre de projections coniques *Cone-Beam*, où l'angle de projection varie à chaque instant. Enfin, la troisième méthode sur les données internes est basée sur le suivi de structures identifiables en utilisant un algorithme de mise en correspondance de blocs (MCB). Nous avons mis en évidence le fait que l'algorithme doit être utilisé après filtrage des images dans le cas où la séquence fluoroscopique est issue d'un traitement en compression abdominale. Les signaux respiratoires obtenus avec chacune de ces méthodes sont globalement en phase (décalage d'environ 20 ms pour les méthodes de la variation d'intensité et MCB et 130 ms pour la méthode de l'*Amsterdam Shroud*) et corrélées en amplitude (en moyenne,  $r=0.92$ ) avec le signal de référence. En comparant ces 3 méthodes les unes par rapport aux autres, nous avons mis en évidence que la méthode de mise en correspondance de blocs se démarquait des 2 autres méthodes car cet algorithme extrait une information plus locale, variant spatialement, comme nous l'avons étudié et le résumons dans la section suivante.

### Analyse du mouvement apparent

La troisième contribution a été l'étude des variations spatiales du mouvement apparent afin de déterminer quelles régions peuvent ou ne peuvent pas être utilisées pour obtenir un signal de synchronisation fiable. A notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude publiée de ce type, illustrant les différences régionales des mouvements respiratoires apparents. Nous avons groupé les trajectoires extraites en tout point du poumon, sans *a priori* géométrique, avec un algorithme de classification s'inspirant de la méthode des  $k - moyennes$ . Pour chacun des patients de l'étude, les régions obtenues sont quasiment connexes et globalement réparties dans la direction verticale du poumon. Nous avons montré que l'amplitude des trajectoires dans la direction cranio-caudale, est d'autant plus importante que l'on se trouve dans la partie inférieure du poumon (proche du diaphragme). Quantitativement, nous avons montré que les régions déterminées étaient homogènes dans la direction du mouvement principal (direction cranio-caudale) : la corrélation moyenne sur l'ensemble des patients et des classes dans cette direction est de 0.85 avec un écart-type de 0.16. En réalisant une analyse en composante principale sur l'ensemble des trajectoires, nous avons montré que l'information de mouvement sur tout le poumon pouvait se résumer en quelques trajectoires types. Cette étude a permis de déterminer des régions candidates au suivi de mouvement respiratoire en vu de traitement synchronisé avec la respiration (*gating* et *tracking*). Par exemple, cela nous permet d'envisager un suivi de mouvement sans marqueur, à partir d'un point situé dans une région homogène, mise en évidence par la méthode proposée.

Une perspective intéressante de cette étude serait d'appliquer la même méthodologie à des séquences fluoroscopiques acquises avec un autre angle de vue que la direction antéro-postérieure afin de donner des informations sur les variations spatiales du mouvement respiratoire dans la direction antéro-postérieure.



## Étude de la corrélation entre le mouvement interne et le mouvement externe

La quatrième contribution a été de proposer une méthode pour extraire le mouvement respiratoire à partir d'un dispositif de mesures externes que nous avons mis en place. Cette méthode utilise le VRPM (*Video Real-time Position Management*) et reprend l'algorithme de mise en correspondance de blocs. Le système VRPM est synchronisé avec l'acquisition de séquences fluoroscopiques. Nous avons ainsi pu comparer le mouvement externe et le mouvement interne. A partir des mesures réalisées sur les patients de l'étude, nous avons trouvé un décalage moyen de 145 millisecondes entre le signal externe et le signal interne. En terme d'amplitude, nous avons trouvé une erreur relative moyenne de 3.4% entre ces deux signaux. Nous avons également étudié la répartition spatiale de la corrélation entre le mouvement externe et le mouvement interne. Nous avons alors montré que cette corrélation était d'autant meilleure que l'on se rapproche du diaphragme où elle est élevée.

Le système VRPM présente l'avantage d'être peu couteux et facile à mettre en place. Il présente cependant plusieurs inconvénients. D'une part, le positionnement de la cible reste une partie délicate quant à sa reproductibilité inter et intra patients. D'autre part, le mouvement respiratoire est apparenté au mouvement d'un seul point. Pour palier à cela, il serait intéressant d'utiliser le système de stéréo-vision *VisionRT* permettant d'obtenir des surfaces tri-dimensionnelles du thorax des patients [Glide-Hurst et al. 2011].

## Estimation de la position 3D de la tumeur

Enfin, la dernière contribution de mes travaux concerne la proposition d'exploiter d'une part un modèle de mouvement *a priori* issu de l'imagerie tomodensitométrique 4D acquise lors de la planification du traitement nécessaire à une phase d'apprentissage et d'autre part les séquences fluoroscopiques disponibles dans la salle de traitement dans le but de prédire la position 3D de la tumeur. Les résultats préliminaires ont montré qu'à partir d'informations *a priori* et d'informations per-traitement, nous pouvons pu estimer la trajectoire tridimensionnelle de la tumeur lors de la séance d'irradiation. Ces résultats sont cependant encore limités du fait du nombre réduit de cas qui a pu être analysé. D'autre part, il ne s'est agit ici que de simulations et des méthodologies de validation expérimentales devront également être développées.

## Perspectives à plus long terme

L'exploitation de séquences fluoroscopiques est particulièrement intéressante car elle permet d'imager la tumeur et les structures environnantes juste avant et pendant l'irradiation. D'un point de vue dosimétrique, nous avons cependant vu qu'il fallait se placer dans un contexte de traitement en hypofractionnement (peu de séances mais une dose prescrite plus élevée par séance) pour pouvoir utiliser ce type d'imagerie en continue pendant le traitement tout en limitant la dose reçue par le patient. Nous avons proposé trois types d'approches pour extraire un signal respiratoire. D'autres approches d'analyse des séquences fluoroscopiques sont envisageables comme par exemple une approche par suivi de structures segmentées. Pour cela, on pourrait par exemple utiliser les contours de la tumeur repérés par le radiothérapeute lors de la séance de planification sur des images tomodensitométriques. Une autre approche d'analyse des séquences fluoroscopiques pourrait être envisagée par recalage déformable local. On pourrait alors regarder si le champ de vecteur obtenu est conforme aux régions déterminées par notre méthode.

D'autre part, nous nous sommes exclusivement intéressés dans ces travaux à l'imagerie par rayons X. On pourrait envisager des approches permettant le suivi de la tumeur par d'autres modalités moins invasives. A ce sujet, de récents systèmes viennent d'être commercialisés proposant

---

une imagerie ultrasonore embarquée ([Sawada et al. 2004], [Johnston et al. 2008], [Varadarajulu et al. 2010], [Chadha et al. 2011]).

## **Le mot de la fin**

Les travaux développés pendant cette thèse ont permis d'apporter une contribution à l'extraction de paramètres de mouvement quantitatifs pouvant améliorer la balistique d'un traitement de tumeurs pulmonaires. Le but ultime, et qui reste un challenge, est d'asservir dynamiquement le traitement par radiothérapie de tumeurs pulmonaires au mouvement respiratoire.

## Bibliographie

- Adler, J. R., Chang, S. D., Murphy, M. J., Doty, J., Geis, P., and Hancock, S. L. (1997). The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, 69(1-4 Pt 2):124–128.
- Adler, J. R., Murphy, M. J., Chang, S. D., and Hancock, S. L. (1999). Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery*, 44(6):1299–306; discussion 1306–7.
- Ahn, S., Yi, B., Suh, Y., Kim, J., Lee, S., Shin, S., Shin, S., and Choi, E. (2004). A feasibility study on the prediction of tumour location in the lung from skin motion. *Br J Radiol*, 77(919):588–596.
- Amberg, B., Romdhani, S., and Vetter, T. (2007). Optimal Step Nonrigid ICP Algorithms for Surface Registration. In *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*.
- Arthur, D. and Vassilvitskii, S. (2007). k-means++: the advantages of careful seeding. *Proceedings of the 18th ACM-SIAM symposium on Discrete algorithms*, pages 1025–1035.
- Ayadi, M. (2007). *Mesures et intégration des marges de conformation et de mouvement dans le plan de traitement de cancers bronchiques non à petites cellules*. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon1.
- Barnes, E. A., Murray, B. R., Robinson, D. M., Underwood, L. J., Hanson, J., and Roa, W. H. (2001). Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(4):1091–1098.
- Berbeco, R. I., Mostafavi, H., Sharp, G. C., and Jiang, S. B. (2005). Towards fluoroscopic respiratory gating for lung tumours without radiopaque markers. *Phys Med Biol*, 50(19):4481–4490.
- Bert, C., Metheany, K. G., Doppke, K., and Chen, G. T. Y. (2005). A phantom evaluation of a stereo-vision surface imaging system for radiotherapy patient setup. *Med Phys*, 32(9):2753–2762.
- Bert, C., Metheany, K. G., Doppke, K. P., Taghian, A. G., Powell, S. N., and Chen, G. T. Y. (2006). Clinical experience with a 3D surface patient setup system for alignment of partial-breast irradiation patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(4):1265–1274.
- Bouilhol, G., Ayadi, M., Rit, S., Thengumpallil, S., Schaerer, J., Vandemeulebroucke, J., Claude, L., and Sarrut, D. (2011). Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4D-CT and dosimetric lobe-dependent study. *Radiotherapy and Oncology*, soumission en cours.
- Boyle, P. and Levin, B. (2008). World cancer report 2008. Technical report, International Agency for Research on Cancer.
- Carlson, B. W. and Neelon, V. J. (2002). Evaluation of variables to characterize respiratory periodicity during sleep in older adults. *Biol Res Nurs*, 3(4):176–188.
- Cerviño, L. I., Chao, A. K. Y., Sandhu, A., and Jiang, S. B. (2009). The diaphragm as an anatomic surrogate for lung tumor motion. *Phys Med Biol*, 54:3529–3541.
- Chadha, M., Young, A., Geraghty, C., Masino, R., and Harrison, L. (2011). Image guidance using 3D-ultrasound (3D-US) for daily positioning of lumpectomy cavity for boost irradiation. *Radiat Oncol*, 6:45.
- Chapet, O. (2007). [Acute and late toxicities in thoracic irradiation]. *Cancer Radiother*, 11(1-2):92–100.

- Chen, Q. S., Weinhaus, M. S., Deibel, F. C., Ciezki, J. P., and Macklis, R. M. (2001). Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. *Med Phys*, 28(9):1850–1856.
- Cho, B., Poulsen, P. R., and Keall, P. J. (2010). Real-time tumor tracking using sequential kV imaging combined with respiratory monitoring: a general framework applicable to commonly used IGRT systems. *Phys Med Biol*, 55(12):3299–3316.
- Cho, B., Suh, Y., Dieterich, S., and Keall, P. J. (2008). A monoscopic method for real-time tumour tracking using combined occasional X-ray imaging and continuous respiratory monitoring. *Phys Med Biol*, 53(11):2837–2855.
- Cui, Y., Dy, J. G., Alexander, B., and Jiang, S. B. (2008). Fluoroscopic gating without implanted fiducial markers for lung cancer radiotherapy based on support vector machines. *Phys Med Biol*, 53(16):N315–N327.
- Cui, Y., Dy, J. G., Sharp, G. C., Alexander, B., and Jiang, S. B. (2007a). Multiple template-based fluoroscopic tracking of lung tumor mass without implanted fiducial markers. *Phys Med Biol*, 52(20):6229–6242.
- Cui, Y., Dy, J. G., Sharp, G. C., Alexander, B., and Jiang, S. B. (2007b). Robust fluoroscopic respiratory gating for lung cancer radiotherapy without implanted fiducial markers. *Phys Med Biol*, 52(3):741–755.
- Dieterich, S., Cleary, K., D’Souza, W., Murphy, M., Wong, K. H., and Keall, P. (2008). Locating and targeting moving tumors with radiation beams. *Med Phys*, 35(12):5684–5694.
- George, R., Vedam, S. S., Chung, T. D., Ramakrishnan, V., and Keall, P. J. (2005). The application of the sinusoidal model to lung cancer patient respiratory motion. *Med Phys*, 32(9):2850–2861.
- Gierga, D. P., Riboldi, M., Turcotte, J. C., Sharp, G. C., Jiang, S. B., Taghian, A. G., and Chen, G. T. Y. (2008). Comparison of target registration errors for multiple image-guided techniques in accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(4):1239–1246.
- Glide-Hurst, C. K., Ionascu, D., Berbeco, R., and Yan, D. (2011). Coupling surface cameras with on-board fluoroscopy: a feasibility study. *Med Phys*, 38(6):2937–2947.
- Goitein, M. (2004). Organ and tumor motion: an overview. *Semin Radiat Oncol*, 14(1):2–9.
- Guthrie, B. L. and Adler, J. R. (1992). Computer-assisted preoperative planning, interactive surgery, and frameless stereotaxy. *Clin Neurosurg*, 38:112–131.
- Gérard, J.-P., Thariat, J., Giraud, P., and Cosset, J.-M. (2010). [Past, present and near future of techniques in radiation oncology]. *Bull Cancer*, 97(7):743–751.
- Harada, T., Shirato, H., Ogura, S., Oizumi, S., Yamazaki, K., Shimizu, S., Onimaru, R., Miyasaka, K., Nishimura, M., and Dosaka-Akita, H. (2002). Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer*, 95(8):1720–1727.
- Hoisak, J. D. P., Sixel, K. E., Tirona, R., Cheung, P. C. F., and Pignol, J.-P. (2004). Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(4):1298–1306.
- Horn, B. K. P. and Schunck, B. G. (1981). Determining optical flow. *Artificial Intelligence*, 17:185–203.

- Hugo, G., Vargas, C., Liang, J., Kestin, L., Wong, J. W., and Yan, D. (2006). Changes in the respiratory pattern during radiotherapy for cancer in the lung. *Radiother Oncol*, 78(3):326–331.
- Hugo, G. D., Yan, D., and Liang, J. (2007). Population and patient-specific target margins for 4D adaptive radiotherapy to account for intra- and inter-fraction variation in lung tumour position. *Phys Med Biol*, 52(1):257–274.
- Imura, M., Yamazaki, K., Shirato, H., Onimaru, R., Fujino, M., Shimizu, S., Harada, T., Ogura, S., Dosaka-Akita, H., Miyasaka, K., and Nishimura, M. (2005). Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(5):1442–1447.
- Ionascu, D., Jiang, S. B., Nishioka, S., Shirato, H., and Berbeco, R. I. (2007). Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors. *Med Phys*, 34(10):3893–3903.
- Islam, M. K., Purdie, T. G., Norrlinger, B. D., Alasti, H., Moseley, D. J., Sharpe, M. B., Siewerdsen, J. H., and Jaffray, D. A. (2006). Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy. *Med Phys*, 33(6):1573–1582.
- Jiang, S. B. (2006). Technical aspects of image-guided respiration-gated radiation therapy. *Med Dosim*, 31(2):141–151.
- Johnston, H., Hilts, M., Beckham, W., and Berthelet, E. (2008). 3D ultrasound for prostate localization in radiation therapy: a comparison with implanted fiducial markers. *Med Phys*, 35(6):2403–2413.
- Kanoulas, E., Aslam, J. A., Sharp, G. C., Berbeco, R. I., Nishioka, S., Shirato, H., and Jiang, S. B. (2007). Derivation of the tumor position from external respiratory surrogates with periodical updating of the internal/external correlation. *Phys Med Biol*, 52(17):5443–5456.
- Keall, P. (2004). 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol*, 14(1):81–90.
- Keall, P. J., Mageras, G. S., Balter, J. M., Emery, R. S., Forster, K. M., Jiang, S. B., Kapatoes, J. M., Low, D. A., Murphy, M. J., Murray, B. R., Ramsey, C. R., Herk, M. B. V., Vedam, S. S., Wong, J. W., and Yorke, E. (2006). The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*, 33(10):3874–3900.
- Kilby, W., Dooley, J. R., Kuduvalli, G., Sayeh, S., and Maurer, C. R. (2010). The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat*, 9(5):433–452.
- Koch, N., Liu, H. H., Starkschall, G., Jacobson, M., Forster, K., Liao, Z., Komaki, R., and Stevens, C. W. (2004). Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part I—correlating internal lung motion with skin fiducial motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(5):1459–1472.
- Korten, J. B. and Haddad, G. G. (1989). Respiratory waveform pattern recognition using digital techniques. *Comput Biol Med*, 19(4):207–217.
- Kubo, H. D. and Hill, B. C. (1996). Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol*, 41(1):83–91.
- Lacroute, P. (1995). *Fast volume rendering using a shear-warp factorization of the viewing transformation*. Thèse de doctorat, Stanford University.

- Laurent, F., Latrabe, V., Vergier, B., and Michel, P. (2000a). Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 23(4):266–272.
- Laurent, F., Latrabe, V., Vergier, B., Montaudon, M., Vernejoux, J. M., and Dubrez, J. (2000b). CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. *Clin Radiol*, 55(4):281–287.
- Li, R., Lewis, J. H., Cerviño, L. I., and Jiang, S. B. (2009). A feasibility study of markerless fluoroscopic gating for lung cancer radiotherapy using 4DCT templates. *Phys Med Biol*, 54(20):N489–N500.
- Lin, T., Cerviño, L. I., Tang, X., Vasconcelos, N., and Jiang, S. B. (2009a). Fluoroscopic tumor tracking for image-guided lung cancer radiotherapy. *Phys Med Biol*, 54(4):981–992.
- Lin, T., Li, R., Tang, X., Dy, J. G., and Jiang, S. B. (2009b). Markerless gating for lung cancer radiotherapy based on machine learning techniques. *Phys Med Biol*, 54(6):1555–1563.
- Lloyd, S. P. (1982). Least squares quantization in pcm. *IEEE Transactions on Information Theory*, 28(2):129–136.
- Lu, W., Low, D. A., Parikh, P. J., Nystrom, M. M., Naqa, I. M. E., Wahab, S. H., Handoko, M., Fooshee, D., and Bradley, J. D. (2005). Comparison of spirometry and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung. *Med Phys*, 32(7):2351–2357.
- Lujan, A. E., Larsen, E. W., Balter, J. M., and Haken, R. K. T. (1999). A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys*, 26(5):715–720.
- Mageras, G. S., Yorke, E., Rosenzweig, K., Braban, L., Keatley, E., Ford, E., Leibel, S. A., and Ling, C. C. (2001). Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys*, 2(4):191–200.
- McClelland (2008). *Registration Based Respiratory Motion Models for use in Lung Radiotherapy*. Thèse de doctorat, University College London.
- Moser, T., Biederer, J., Nill, S., Remmert, G., and Bendl, R. (2008). Detection of respiratory motion in fluoroscopic images for adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol*, 53(12):3129–3145.
- Murphy, K., van Ginneken, B., Reinhardt, J., Kabus, S., Ding, K., Deng, X., Cao, K., Du, K., Christensen, G., Garcia, V., Vercauteren, T., Ayache, N., Commowick, O., Malandain, G., Glocker, B., Paragios, N., Navab, N., Gorbunova, V., Sporring, J., de Bruijne, M., Han, X., Heinrich, M., Schnabel, J., Jenkinson, M., Lorenz, C., Modat, M., McClelland, J., Ourselin, S., Muenzing, S., Viergever, M., Nigris, D. D., Collins, D., Arbel, T., Peroni, M., Li, R., Sharp, G., Schmidt-Richberg, A., Ehrhardt, J., Werner, R., Smeets, D., Loeckx, D., Song, G., Tustison, N., Avants, B., Gee, J., Staring, M., Klein, S., Stoel, B., Urschler, M., Werlberger, M., Vandemeulebroucke, J., Rit, S., Sarrut, D., and Pluim, J. (2011). Evaluation of Registration Methods on Thoracic CT: The EMPIRE10 Challenge. *IEEE Trans Med Imaging*.
- Murphy, M. J. (2004). Tracking moving organs in real time. *Semin Radiat Oncol*, 14(1):91–100.
- Nutting, C., Dearnaley, D. P., and Webb, S. (2000). Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol*, 73(869):459–469.
- Otto, K. (2008). Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*, 35(1):310–317.

- Pan, T., Lee, T.-Y., Rietzel, E., and Chen, G. T. Y. (2004). 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med Phys*, 31(2):333–340.
- Plathow, C., Ley, S., Fink, C., Puderbach, M., Hosch, W., Schmähel, A., Debus, J., and Kauczor, H.-U. (2004). Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(4):952–959.
- Ramsey, C. R., Cordrey, I. L., and Oliver, A. L. (1999). A comparison of beam characteristics for gated and nongated clinical x-ray beams. *Med Phys*, 26(10):2086–2091.
- Rietzel, E., Pan, T., and Chen, G. T. Y. (2005). Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys*, 32(4):874–889.
- Rit (2007). *Prise en compte du mouvement respiratoire pour la reconstruction d'images tomodesitométriques*. Thèse de doctorat, Université Lumière Lyon 2.
- Rit, S., van Herk, M., Zijp, L., and Sonke, J.-J. (2011). Quantification and impact of the variability of the respiratory motion during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- Ruan, D., Fessler, J. A., and Balter, J. M. (2008). Mean position tracking of respiratory motion. *Med Phys*, 35(2):782–792.
- Sarrut, D. and Vandemeulebroucke, J. (2010). B-LUT: Fast and low memory B-spline image interpolation. *Comput Methods Programs Biomed*, 99(2):172–178.
- Sawada, A., Yoda, K., Kokubo, M., Kunieda, T., Nagata, Y., and Hiraoka, M. (2004). A technique for noninvasive respiratory gated radiation treatment system based on a real time 3D ultrasound image correlation: a phantom study. *Med Phys*, 31(2):245–250.
- Schaerer, J., Fassi, A., Riboldi, M., Cerveri, P., Baroni, G., and Sarrut, D. (2011). Multi-dimensional respiratory motion tracking from markerless optical surface imaging based on deformable mesh registration. *Phys Med Biol*, soumission en cours.
- Schweikard, A. and Adler, J. R. (1997). Robotic radiosurgery with noncylindrical collimators. *Comput Aided Surg*, 2(2):124–134.
- Schweikard, A., Glosser, G., Bodduluri, M., Murphy, M. J., and Adler, J. R. (2000). Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput Aided Surg*, 5(4):263–277.
- Schweikard, A., Schlaefel, A., and Adler, J. R. (2006). Resampling: an optimization method for inverse planning in robotic radiosurgery. *Med Phys*, 33(11):4005–4011.
- Schweikard, A., Shiomi, H., and Adler, J. (2004). Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys*, 31(10):2738–2741.
- Schöffel, P. J., Harms, W., Sroka-Perez, G., Schlegel, W., and Karger, C. P. (2007). Accuracy of a commercial optical 3D surface imaging system for realignment of patients for radiotherapy of the thorax. *Phys Med Biol*, 52(13):3949–3963.
- Seco, J., Sharp, G. C., Wu, Z., Gierga, D., Buettner, F., and Paganetti, H. (2008). Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy: a 4D Monte Carlo study of intrafraction and interfraction effects. *Med Phys*, 35(1):356–366.
- Seppenwoolde, Y., Berbeco, R. I., Nishioka, S., Shirato, H., and Heijmen, B. (2007). Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: a simulation study. *Med Phys*, 34(7):2774–2784.

- Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Shimizu, S., van Herk, M., Lebesque, J. V., and Miyasaka, K. (2002). Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(4):822–834.
- Sharp, G. C., Jiang, S. B., Shimizu, S., and Shirato, H. (2004). Tracking errors in a prototype real-time tumour tracking system. *Phys Med Biol*, 49(23):5347–5356.
- Sherouse, G., Novins, K., and Chaney, E. (1990). Computation of digitally reconstructed radiographs for use in radiotherapy treatment design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18(3):651–658.
- Shimizu, S., Shirato, H., Ogura, S., Akita-Dosaka, H., Kitamura, K., Nishioka, T., Kagei, K., Nishimura, M., and Miyasaka, K. (2001). Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(2):304–310.
- Shirato, H., Harada, T., Harabayashi, T., Hida, K., Endo, H., Kitamura, K., Onimaru, R., Yamazaki, K., Kurauchi, N., Shimizu, T., Shinohara, N., Matsushita, M., Dosaka-Akita, H., and Miyasaka, K. (2003). Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(1):240–247.
- Shirato, H., Seppenwoolde, Y., Kitamura, K., Onimura, R., and Shimizu, S. (2004). Intrafractional tumor motion: lung and liver. *Semin Radiat Oncol*, 14(1):10–18.
- Shirato, H., Shimizu, S., Kunieda, T., Kitamura, K., van Herk, M., Kagei, K., Nishioka, T., Hashimoto, S., Fujita, K., Aoyama, H., Tsuchiya, K., Kudo, K., and Miyasaka, K. (2000). Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(4):1187–1195.
- Tang, G., Earl, M. A., Luan, S., Wang, C., Mohiuddin, M. M., and Yu, C. X. (2010). Comparing radiation treatments using intensity-modulated beams, multiple arcs, and single arcs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(5):1554–1562.
- Topal, U. and Ediz, B. (2003). Transthoracic needle biopsy: factors effecting risk of pneumothorax. *Eur J Radiol*, 48(3):263–267.
- Tsunashima, Y., Sakae, T., Shioyama, Y., Kagei, K., Terunuma, T., Nohtomi, A., and Akine, Y. (2004). Correlation between the respiratory waveform measured using a respiratory sensor and 3D tumor motion in gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(3):951–958.
- Unser, M. (1999). Splines: a perfect fit for signal and image processing. *Signal Processing Magazine, IEEE*, 16(6):22 – 38.
- van Herk, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 14(1):52–64.
- van Herk, M. (2007). Different styles of image-guided radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 17(4):258–267.
- van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., and Lebesque, J. V. (2000). The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(4):1121–1135.
- Vandemeulebroucke, J. (2010). *Lung Motion Modelling and Estimation for Image Guided Radiation Therapy*. Thèse de doctorat, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon.
- Vandemeulebroucke, J., Kybic, J., Clarysse, P., and Sarrut, D. (2009). Respiratory Motion Estimation from Cone-Beam Projections Using a Prior Model. In *Med Image Comput Comput Assist Interv*, volume 12 of *PT 2*, pages 365–372, Londres.



- Vandemeulebroucke, J., O. B., Kybic, J., Clarysse, P., and Sarrut, D. (2010). A motion mask to preserve sliding in deformable registration of CT images of the lungs. In *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*. Amsterdam.
- Vandemeulebroucke, J., Rit, S., Kybic, J., Clarysse, P., and Sarrut, D. (2011). Spatiotemporal motion estimation for respiratory-correlated imaging of the lungs. *Med Phys*, 38(1):166–178.
- Vandemeulebroucke, J., Sarrut, D., and P.Clarysse (2007). Point-validated pixel-based breathing thorax model. In *International Conference on the Use of Computers on Radiation Therapy*.
- Varadarajulu, S., Trevino, J. M., Shen, S., and Jacob, R. (2010). The use of endoscopic ultrasound-guided gold markers in image-guided radiation therapy of pancreatic cancers: a case series. *Endoscopy*, 42(5):423–425.
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R., and Mohan, R. (2001). Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys*, 28(10):2139–2146.
- Vedam, S. S., Kini, V. R., Keall, P. J., Ramakrishnan, V., Mostafavi, H., and Mohan, R. (2003). Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Med Phys*, 30(4):505–513.
- Wolberg, G. (1990). *Digital image warping*. IEEE Computer Society Press. cité pages 38, 41 107 et 108.
- Wolthaus, J. W. H., Sonke, J.-J., van Herk, M., Belderbos, J. S. A., Rossi, M. M. G., Lebesque, J. V., and Damen, E. M. F. (2008). Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(4):1229–1238.
- Wong, J. W., Sharpe, M. B., Jaffray, D. A., Kini, V. R., Robertson, J. M., Stromberg, J. S., and Martinez, A. A. (1999). The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44(4):911–919.
- Wu, H., Zhao, Q., Berbeco, R. I., Nishioka, S., Shirato, H., and Jiang, S. B. (2008). Gating based on internal/external signals with dynamic correlation updates. *Phys Med Biol*, 53(24):7137–7150.
- Wu, Q. J., Yoo, S., Kirkpatrick, J. P., Thongphiew, D., and Yin, F. F. (2009). Volumetric arc intensity-modulated therapy for spine body radiotherapy: comparison with static intensity-modulated treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75(5):1596–1604.
- Xu, Q., Hamilton, R. J., Schowengerdt, R. A., Alexander, B., and Jiang, S. B. (2008). Lung tumor tracking in fluoroscopic video based on optical flow. *Med Phys*, 35(12):5351–5359.
- Xu, Q., Hamilton, R. J., Schowengerdt, R. A., and Jiang, S. B. (2007). A deformable lung tumor tracking method in fluoroscopic video using active shape models: a feasibility study. *Phys Med Biol*, 52(17):5277–5293.
- Yan, H., Yin, F.-F., Zhu, G.-P., Ajlouni, M., and Kim, J. H. (2006). The correlation evaluation of a tumor tracking system using multiple external markers. *Med Phys*, 33(11):4073–4084.
- Zagni, L. (2006). Somme spatio-temporelle d’image 4D pour le cumul rétrospectif de doses en radiothérapie du poumon. Mémoire de master, Institut National des Sciences Appliquées (INSA).
- Zijp, L., Sonke, J.-J., and Van Herk, M. (2004). Extraction of the respiratory signal from sequential thorax Cone-Beam X-ray images. In *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*. Seoul Korea.

# Bibliographie personnelle

## Articles de conférences internationales avec comité de sélection

Grezes-Besset, L., Schaerer, J., Clarysse, P., and Sarrut, D. (2010). Apparent motion clustering on Cone-Beam fluoroscopic images for thorax tracking. In *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy*. Amsterdam.

Grezes-Besset, L., Vandemeulebroucke, J., Clarysse, P., and Sarrut, D. (2009). Respiratory motion tracking from different viewing angles during lung cancer treatment in radiotherapy. In *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*. Orlando.

## Résumé de conférences internationales avec comité de sélection

Grezes-Besset, L., Schaerer, J., Clarysse, P., and Sarrut, D. (2010). Fluoroscopic block-matching based mean position tracking of respiratory motion for lung cancer radiotherapy. In *ESTRO 29 : European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Barcelone.

## Article de conférences nationales avec comité de sélection

Grezes-Besset, L., Vandemeulebroucke, J., Clarysse, P., and Sarrut, D. (2009). Extraction du signal respiratoire au cours du traitement en radiothérapie du cancer du poumon. In *Journée de Recherche en Imagerie et Technologies de la santé*. Lille.