



HAL
open science

Fusion d'images multimodales pour la caractérisation du cancer de la prostate

Frédéric Commandeur

► **To cite this version:**

Frédéric Commandeur. Fusion d'images multimodales pour la caractérisation du cancer de la prostate. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Rennes, 2016. Français. NNT : 2016REN1S038 . tel-01427734

HAL Id: tel-01427734

<https://theses.hal.science/tel-01427734>

Submitted on 6 Jan 2017

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.

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Traitement du Signal et Télécommunications
École doctorale MATISSE

présentée par

Frédéric Commandeur

préparée à l'unité de recherche LTSI - INSERM U1099
Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image
ISTIC UFR Informatique et Électronique

**Fusion d'images
multimodales
pour la caractérisation
du cancer
de la prostate**

**Thèse à soutenir à Rennes
le 19 mai 2016**

devant le jury composé de :

Carole LARTIZIEN

CR CNRS, CREATIS, UMR 5220 CNRS,
U1044 INSERM, Université Lyon 1, INSA Lyon /
rapporteur

Fabrice MÉRIAUDEAU

PU, Le2i, UMR 6306 CNRS, Université de Bourgogne /
rapporteur

Jean-Yves BOIRE

PU-PH, ISIT, UMR 6284 CNRS, Université d'Auvergne
Clermont 1 / examinateur

Renaud DE CREVOISIER

PU/PH, Centre Eugène Marquis, LTSI, U1099 INSERM,
Université de Rennes 1 / directeur de thèse

Oscar ACOSTA

MCU, LTSI, U1099 INSERM, Université de Rennes 1 /
co-directeur de thèse

Antoine SIMON

MCU, LTSI, U1099 INSERM, Université de Rennes 1 /
co-directeur de thèse

Table des matières

Table des matières	1
Introduction	5
1 Contexte et objectifs	9
Introduction	9
1 Le cancer de la prostate	10
1.1 Anatomie	10
1.2 Le cancer de la prostate	11
1.3 Diagnostic du cancer de la prostate	12
1.3.1 Bilan initial	12
1.3.2 Bilan d'extension	13
1.4 Classification du cancer de la prostate	13
1.4.1 Facteurs pronostiques	13
1.4.2 Classification de D'Amico	16
1.5 Thérapies du cancer de la prostate	16
1.5.1 Surveillance active	16
1.5.2 Prostatectomie radicale	17
1.5.3 Radiothérapie externe	17
1.5.4 Curiethérapie ou radiothérapie interne	18
1.5.5 Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU : <i>High Intensity Focused Ultrasound</i>)	18
1.5.6 Hormonothérapie	18
1.5.7 Chimiothérapie	19
2 Imagerie du cancer de la prostate	19
2.1 L'échographie transrectale (TRUS : <i>Transrectal Ultrasound</i>)	19
2.2 La tomodensitométrie (TDM)	20
2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	21
2.4 La tomographie par émission de positons (TEP)	27
2.5 L'histologie	28
2.5.1 Coloration HES	28
2.5.2 Immunohistochimie	28
3 Vers un système d'aide au diagnostic (CAD)	32

4	Problématique de la thèse	33
5	Objectifs de la thèse	34
2	Extraction de paramètres et classification automatique : état de l'art	37
	Introduction	38
1	Généralités	38
2	Extraction de caractéristiques textuelles	40
2.1	Descripteurs d'intensité	40
2.2	Statistiques de premier ordre	40
2.3	Statistiques de second ordre	40
2.4	Opérateurs de gradients	41
2.5	Histogrammes de gradients orientés (HOG : <i>Histograms of Oriented Gradients</i>)	41
2.6	Motifs binaires locaux (LBP : <i>Local Binary Pattern</i>)	43
2.7	Descripteurs de Haar	43
2.8	Filtres de Gabor	43
3	Extraction de caractéristiques fonctionnelles	45
3.1	Paramètres dynamiques en IRM de perfusion	45
3.1.1	Caractérisation du signal brut	46
3.1.2	Modélisation pharmacocinétique de Tofts	47
3.2	Paramètres de la TEP à la choline	49
4	Sélection des paramètres	49
4.1	Test de Student	50
4.2	Test de Wilcoxon	50
4.3	Redondance minimale et pertinence maximale (mRMR : <i>minimum Redundancy Maximum Relevance</i>)	50
5	Méthodes de classification	51
5.1	K plus proches voisins (KNN : <i>K-Nearest Neighbors</i>)	51
5.2	Classifieur bayésien naïf	52
5.3	Machines à vecteurs de support (SVM : <i>Support Vector Machine</i>)	53
5.4	Forêts aléatoires (RF : <i>Random Forests</i>)	53
6	Évaluation des performances d'un classifieur	55
6.1	Sensibilité, spécificité et précision	56
6.2	Analyse ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)	57
	Conclusion	58
3	Segmentation automatique de la prostate	59
	Introduction	59
1	État de l'art et approche proposée	60
1.1	Catégories de méthodes	60
1.2	Méthodes hybrides	61
1.3	Approche proposée	62
2	Méthode de segmentation de la prostate	63
2.1	Segmentation par classification automatique de la prostate	63

2.1.1	Extraction de descripteurs de texture	63
2.1.2	Tri des caractéristiques selon leur pertinence	64
2.1.3	Construction du classifieur RF	65
2.1.4	Segmentation par RF	65
2.2	Régularisation de forme	66
2.2.1	Modèle statistique de forme (SSM : <i>Statistical Shape Model</i>)	66
2.2.2	Modèle d'harmoniques sphériques (<i>SPHARM : Spherical Harmonics</i>)	67
2.3	Évaluation de la segmentation : comparaison à une approche basée atlas	69
2.3.1	Segmentation par atlas	69
2.3.2	Coefficient de Dice (DSC : <i>Dice Score Coefficient</i>)	69
2.3.3	Distance de Hausdorff (HD : <i>Hausdorff Distance</i>)	69
2.3.4	Sensibilité, spécificité et précision	70
3	Données	70
3.1	TDM	70
3.2	IRM	70
4	Résultats et discussion	71
4.1	Sélection des caractéristiques pertinentes	71
4.2	Segmentation par classification RF	72
4.3	Segmentation après régularisation	73
4.4	Discussion	73
	Conclusion	78
4	Recalage : mise en correspondance spatiale IRM-TEP-Histologie	79
	Introduction	79
1	Généralités sur le recalage d'images	80
2	Recalage IRM-TDM-TEP	82
2.1	Motivation et positionnement	82
2.1.1	État de l'Art	82
2.1.2	Approche proposée	84
2.2	Méthode de recalage IRM-TDM	84
2.2.1	Mesure de similarité	85
2.2.2	Transformation, optimisation et interpolation	87
2.3	Évaluation	88
2.4	Résultats et discussion	91
2.4.1	Résultats sur données simulées	91
2.4.2	Résultats sur données réelles	91
2.4.3	Impact dosimétrique pour la planification en radiothérapie	93
2.5	Mise en correspondance IRM-TEP	96
3	Recalage IRM-Histologie	97
3.1	Motivation et positionnement	97
3.1.1	État de l'Art	97

3.1.2	Approche proposée	100
3.2	Méthode de recalage IRM-histologie	101
3.2.1	Protocole d'acquisition	101
3.2.2	Reconstruction 3D des blocs histologiques	101
3.2.3	Initialisation du positionnement des blocs	102
3.2.4	Correspondances entre coupes IRM et blocs HES	103
3.2.5	Recalage des blocs histologiques sur l'IRM	107
3.3	Évaluation	108
3.4	Résultats et discussions	108
	Conclusion	110
5	Apprentissage pour la caractérisation automatique de la tumeur	111
	Introduction	111
1	État de l'art et approche proposée	112
1.1	État de l'art	112
1.2	Approche proposée	113
2	Méthode d'apprentissage pour la caractérisation de la tumeur	114
2.1	Caractérisation des observations multimodales in-vivo	114
2.1.1	Caractérisation de la texture	114
2.1.2	Caractérisation fonctionnelle	115
2.2	Caractéristiques tissulaires ex-vivo	116
2.3	Apprentissage et évaluation	116
3	Résultats et discussion	118
3.1	Détection automatique des tumeurs	118
3.2	Prédiction du score de Gleason	121
3.3	Estimation des scores IHC	124
	Conclusion et perspectives	125
	Conclusion et perspectives	129
	Publications	133
	Bibliographie	135
	Annexe : Imagerie par résonance magnétique	155
1	Principe de l'IRM	155
2	Principales séquences en IRM	156

Introduction

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme dans les pays développés. En 2012 selon l'institut national du cancer (INCa), plus de 53 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France, représentant ainsi plus de 26% des nouveaux diagnostics, tous cancers confondus. Avec presque 9 000 décès cette même année, il s'agit du troisième cancer le plus meurtrier, derrière les cancers colorectaux et du poumon, et donc d'un réel enjeu de santé publique.

De nos jours, la prise en charge du cancer de la prostate repose sur un dépistage régulier, conseillé chez l'homme de plus de 50 ans, consistant en un dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) et un toucher rectal, éventuellement suivis de biopsies. Cette procédure permet, dans la majorité des cas, de diagnostiquer les cancers lorsqu'ils sont encore localisés à la glande prostatique et sont donc associés à un meilleur pronostic. Des thérapies sont alors envisagées afin de traiter la prostate, notamment par ablation de la prostate ou par radiothérapie. Cependant, ces thérapies, dites "radicales", sont aussi associées à des effets indésirables, telles que des complications ou des toxicités touchant les organes sains.

Si la plupart des patients sont donc aujourd'hui traités par des thérapies visant l'ensemble de la prostate, la prise en charge thérapeutique a, depuis quelques années, connu des avancées majeures. Parmi celles-ci se trouvent le développement de techniques de plus en plus ciblées, dont le but est de traiter uniquement le volume tumoral en préservant les tissus sains environnants. Ces traitements focaux incluent notamment la cryothérapie, la photothérapie dynamique, les ultrasons focalisés et la curiethérapie, mais aussi potentiellement la radiothérapie externe qui, grâce au développement de nouveaux modes plus conformationnels, tels que la modulation d'intensité ou le Cyberknife, combinés à un guidage par l'image, a bénéficié d'une amélioration conséquente de sa précision. Pour envisager un tel traitement limité au cancer, l'identification précise de la tumeur, ainsi que de sa caractérisation en termes d'agressivité et l'identification d'autres facteurs pronostiques, sont des préalables indispensables.

L'imagerie médicale occupe alors une place grandissante dans le diagnostic et la définition de la cible tumorale, notamment grâce à ses évolutions technologiques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est ainsi devenue la modalité de référence pour le diagnostic initial du cancer, avec notamment l'utilisation de différentes séquences d'acquisition, permettant l'accès à des propriétés structurelles et fonctionnelles de la prostate. On parle alors d'IRM multiparamétrique (IRMm) qui fournit, entre autres, une meilleure description de la prostate et du cancer. D'autre part, l'imagerie métabo-

lique, principalement représentée par la TEP, peut être utilisée dans le cadre d'un bilan d'extension. Elle évolue vers l'utilisation de nouveaux traceurs, tels que la Choline, qui permettent une augmentation des performances diagnostiques de la TEP par rapport au traceur classique (^{18}F -FDG).

Cependant, l'exploitation de ces données d'imagerie reste sous-optimale. Bien qu'il ait été démontré qu'elles pouvaient être corrélées à des caractéristiques biologiques du cancer, leur interprétation reste complexe et dépendante de l'expert. Cette complexité est d'autant plus grande lorsqu'il s'agit d'exploiter la complémentarité des informations apportées par différentes séquences d'imagerie ou par différentes modalités.

Afin de répondre à ces enjeux, des travaux ont porté sur le développement de systèmes d'aide au diagnostic (CAD, *Computer-Aided Diagnosis*). Leur objectif est de fournir des informations permettant au médecin d'établir le diagnostic, à partir des données, notamment d'imagerie, disponibles. Dans le cadre du cancer de la prostate, il s'agira d'identifier la région tumorale et de la caractériser en termes d'agressivité, de prolifération, etc. Ces systèmes reposent généralement sur des méthodes de classification prenant en entrée les données disponibles et devant, en sortie, fournir les caractéristiques recherchées. La construction d'un tel système CAD repose donc au préalable sur une phase d'apprentissage nécessitant un jeu de données, ou données d'entraînement, correspondant à des patients pour lesquels les caractéristiques à déterminer sont connues (apprentissage supervisé).

Ces caractéristiques sont ainsi considérées comme des références à partir desquelles des règles de décision sont apprises. Une fois cet apprentissage réalisé, le système CAD peut être mis en œuvre en appliquant les règles de décision identifiées sur des données de patients pour lesquels les références ne sont pas connues. La question des références utilisées lors de l'apprentissage est donc cruciale.

Naturellement, de nombreux systèmes ont été entraînés à partir d'une référence radiologique établie par un ou plusieurs experts. Cependant, reposant sur l'analyse visuelle réalisée par les experts, de tels systèmes ne pourraient, au mieux, que reproduire cette analyse. De plus, cette référence est sujette aux variabilités inter-experts et ne reflète pas forcément la réalité biologique des tissus. L'exploitation de données *ex-vivo* représentant une référence biologique a donc été investiguée. Les biopsies ont été considérées mais représentent un échantillonnage limité de la prostate et la localisation des échantillons est souvent imprécise. Ainsi, des travaux se sont tournés vers l'exploitation des pièces de prostatectomie sur lesquelles, en routine clinique, une analyse histologique est menée. Cette analyse intégrant la caractérisation de la tumeur avec différents descripteurs constitue aujourd'hui la référence biologique sur le cancer prostatique. Cependant, son exploitation dans la phase d'apprentissage des systèmes CAD se heurte à un ensemble de difficultés.

La première difficulté est liée au recueil des données. En effet, leur acquisition fait intervenir un ensemble de spécialités médicales, dont la chirurgie, la radiologie, la médecine nucléaire et l'anatomopathologie, qui doit se coordonner. Ensuite, l'ensemble des données d'imagerie doivent être recalées, c'est-à-dire positionnées dans un même référentiel géométrique. Cette tâche est compliquée par les caractéristiques extrêmement diverses des images considérées, que ce soit en termes de dimensions (2D, 3D), de ré-

solution ou de nature des images. De plus, les processus de prostatectomie et de découpe histologique sont susceptibles d'entraîner des déformations de la prostate qu'il faut compenser pour établir une correspondance précise. Pour surmonter ces difficultés, beaucoup d'approches ont utilisé une mise en correspondance de régions, voire un recalage, manuels. Si ces approches permettent d'effectuer des analyses régionales, elles ne paraissent pas assez précises pour effectuer des analyses plus locales. Une fois les données recalées, l'étape de classification doit établir des règles de décision pour prédire les caractéristiques biologiques à partir des caractéristiques des images. Cependant, il n'y a, à ce jour, pas de consensus que ce soit sur les descripteurs d'images à utiliser ou sur les méthodes de classification à considérer.

Dans un objectif de caractérisation et de ciblage des tumeurs prostatiques, ce travail de thèse vise donc à proposer un schéma d'exploitation de l'information multimodale à partir des observation *in-vivo*, incluant l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMm), la tomодensitométrie (TDM) et la tomographie par émission de positons (TEP). Dans une perspective de développement d'un système CAD, l'objectif est de proposer des solutions pour lever les verrous liés à l'apprentissage, la segmentation et la mise en correspondance spatiale entre modalités pour aller vers une caractérisation fine du cancer en considérant la référence biologique fournie par l'histopathologie.

Après une description du contexte médical et de la motivation de cette thèse dans le chapitre 1, ce manuscrit est organisé comme suit :

- Le chapitre 2 présente le contexte méthodologique de la caractérisation d'images et de l'apprentissage pour la classification automatique. Premièrement, l'extraction de descripteurs structurels est décrite, ces derniers permettant de caractériser la texture des images en calculant des statistiques sur l'intensité ou au moyen, par exemple, de filtres de Gabor et de descripteurs de Haar. Sont ensuite présentées les caractéristiques extraites des séquences d'imagerie fonctionnelle, telles que la séquence dynamique en IRM ou l'acquisition TEP. Ces caractéristiques représentent les données d'entraînement des méthodes d'apprentissage automatique qui sont ensuite expliquées, telles que les machines à vecteurs de supports (SVM : *Support Vector Machine*) ou les forêts aléatoires (RF : *Random Forests*).
- Une première application de classification automatique d'images est présentée dans le chapitre 3 pour la segmentation de la prostate en imagerie TDM et en IRM de pondération T2. Des descripteurs structurels sont extraits sur une base d'images d'apprentissage pour lesquelles la prostate a été identifiée manuellement par un expert. Un modèle RF est alors entraîné et appliqué sur de nouvelles images. Une régularisation de forme également apprise est finalement appliquée afin de fournir une segmentation fiable de la prostate.
- Le chapitre 4 présente d'abord le recalage d'image de façon générale, puis deux méthodes sont proposées pour mettre en correspondance spatiale l'ensemble des images évoquées précédemment. Premièrement, un recalage entre IRM et TDM est présenté, permettant ainsi de mettre les images *in-vivo* dans un même référentiel. Ensuite, le recalage IRM-Histologie est présenté permettant d'ajouter la référence biologique ex-vivo. Dans la première partie, une nouvelle mesure de similarité

entre les images à recalculer est développée afin de contourner les problèmes liés aux grandes différences d'informations en TDM et IRM. Dans la seconde partie, en plus de prendre en compte les différences entre IRM et imagerie microscopique, les distortions des tissus et la perte de repères anatomiques due à la chirurgie et à l'analyse anatomopathologique ont également dû être considérées. Pour cela, un processus de reconstruction de la pièce de prostatectomie, suivi par différentes étapes de recalage, est proposé.

- Enfin, une approche d'apprentissage pour l'identification et la caractérisation automatique de la tumeur à partir des observations *in-vivo* et avec comme référence des données biologiques *ex-vivo* est présentée dans le chapitre 5. Elle repose sur l'apprentissage de modèles RF et SVM sur les données provenant des images recalées au chapitre 4. Des résultats préliminaires, obtenus sur une base de données limitée, sont alors présentés et interprétés.

Une conclusion générale termine ce manuscrit, reprenant les contributions présentées dans ces travaux et les résultats majeurs de cette étude. Les perspectives de cette étude sont également discutées.

Chapitre 1

Contexte et objectifs

Sommaire

Introduction	9
1 Le cancer de la prostate	10
1.1 Anatomie	10
1.2 Le cancer de la prostate	11
1.3 Diagnostic du cancer de la prostate	12
1.4 Classification du cancer de la prostate	13
1.5 Thérapies du cancer de la prostate	16
2 Imagerie du cancer de la prostate	19
2.1 L'échographie transrectale (TRUS : <i>Transrectal Ultrasound</i>)	19
2.2 La tomodensitométrie (TDM)	20
2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	21
2.4 La tomographie par émission de positons (TEP)	27
2.5 L'histologie	28
3 Vers un système d'aide au diagnostic (CAD)	32
4 Problématique de la thèse	33
5 Objectifs de la thèse	34

Introduction

Ce chapitre présente le contexte médical dans lequel cette thèse s'inscrit, à savoir le cancer de la prostate. La prostate et son anatomie sont décrites, suivies du cancer prostatique, de son diagnostic et de la thérapie. Les différentes modalités d'imagerie mises en jeu dans sa prise en charge sont ensuite introduites. Ce chapitre se conclut par l'identification de problématiques liées à la détection et à la caractérisation du cancer à partir de l'imagerie, et par les objectifs de ces travaux.

1 Le cancer de la prostate

1.1 Anatomie

La prostate est une glande de l'appareil reproducteur masculin, située dans la cavité pelvienne, entre la vessie, le rectum et le périnée (cf. figure 1.1). Chez l'adulte de moins de 40 ans, ses dimensions moyennes sont de 3 cm de hauteur avec un diamètre antéro-postérieur de 4 cm pour une masse de 20 g environ. Elle est traversée par l'urètre, conduit par lequel l'urine est éliminée, depuis sa face supéro-antérieure, accolée à la vessie, jusqu'à l'apex (cf. figure 1.2). De chaque côté, sur sa face supéro-postérieure pénètrent les vésicules séminales et les conduits déférents provenant des testicules. On retrouve également de part et d'autre de la prostate des bandelettes vasculo-nerveuses contenant les nerfs érecteurs. La prostate a pour fonction principale de sécréter 10 à 30% du liquide séminal, le reste étant produit par les vésicules séminales. Elle joue aussi un rôle dans la fonction urinaire, la fonction érectile et l'éjaculation par contraction de ses fibres musculaires.

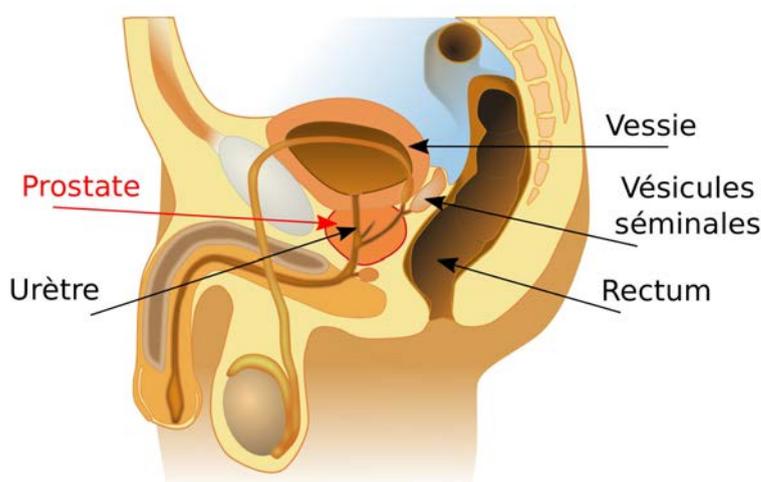


FIGURE 1.1 – Schéma représentant l'appareil génital masculin. La prostate est entourée par le rectum et la vessie et traversée par l'urètre. Source : *wikimedia*.

L'anatomie de la prostate comporte quatre zones (cf. figure 1.2) [McNeal, 1968] :

La zone périphérique (ZP) est la zone de la prostate la plus grande, majoritairement présente dans la partie postérieure. C'est la zone la plus proche du rectum.

La zone transitionnelle (ZT) est la zone au centre de la prostate entourant l'urètre. Les conduits déférents, devenus conduits éjaculateurs, y rejoignent l'urètre. Il s'agit d'une zone glandulaire impliquée dans la fabrication du liquide séminal.

La zone centrale (ZC) est une portion non-glandulaire qui entoure la ZT.

Le **stroma fibro-musculaire antérieur (SFMA)** est la zone la plus antérieure de la prostate, constituée de fibres musculaires et dépourvue de tissu glandulaire.

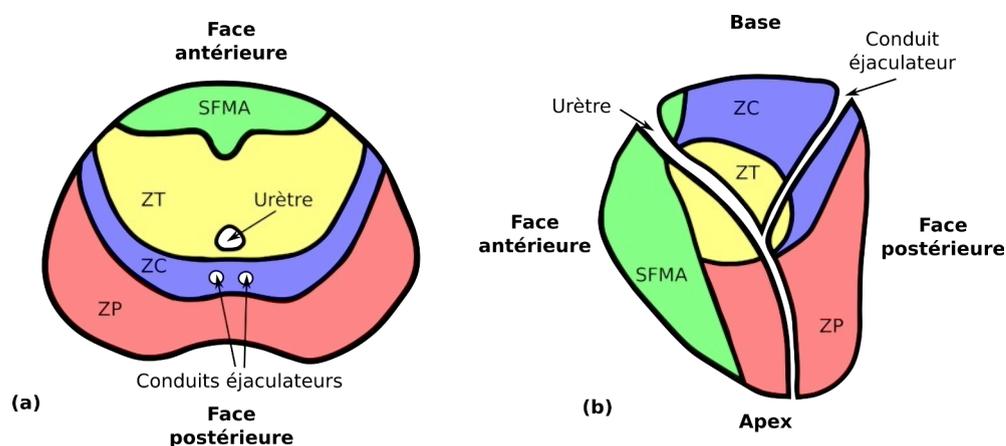


FIGURE 1.2 – Schémas de la prostate et de ses structures en coupe transverse (a) et sagittale (b). ZP : zone périphérique, ZT : zone transitionnelle, ZC : zone centrale, SFMA : stroma fibro-musculaire antérieur.

L'anatomie de la prostate peut également être décrite sous forme de lobes. Elle est composée d'un lobe antérieur, correspondant en partie à la ZT, de deux lobes latéraux, d'un lobe median constitué d'une partie de la ZC et d'un lobe postérieur formé par la ZP.

1.2 Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. L'institut national du cancer (INCa) estime, qu'en 2012, plus de 53 000 nouveaux cas ont été recensés en France, représentant ainsi plus de 25% des nouveaux cas de cancers masculins. Il est la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme et il s'agit du cancer dont l'incidence a le plus augmenté ces deux dernières décennies en raison de l'amélioration du dépistage et du vieillissement de la population.

L'apparition d'un cancer résulte d'une prolifération cellulaire anormale favorisée notamment par la mutation de gènes impliqués dans la cancérogénèse. La majorité (environ 80%) des cancers de la prostate diagnostiqués se sont formés à partir de la ZP, dans laquelle le diagnostic par palpation au cours du toucher rectal (TR) est facilité par la proximité avec le rectum. Si la proportion des cancers issus de la ZT est plus faible (environ 15%), elle est cependant le lieu d'apparition de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou adénome prostatique qui correspond à une augmentation de son volume, linéairement lié à l'âge et survenant chez les patients âgés de plus de 50 ans. Il s'agit d'une tumeur bénigne qui peut néanmoins entraîner des troubles urinaires en raison de la pression qu'elle exerce sur l'urètre. Le reste des cancers prostatiques (environ 5%) se développent à partir de la ZC. Le SFMA n'est donc pas un lieu de développement du cancer mais peut tout de même être envahi.

L'évolution du cancer peut être décomposée en trois phases. Dans la première phase de l'apparition de la maladie, dite occulte ou latente, le cancer est microscopique et ne présente pas de symptômes. Il est par conséquent non détectable avec les outils actuels de dépistage mais peut être découvert fortuitement lorsque la prostate est retirée pour une autre raison. Le cancer évolue ensuite en une forme localisée dans laquelle le cancer est confinée à la prostate. Le dépistage est alors rendu possible par toucher rectal ou par prise de sang. À ce stade, des thérapies focales sont envisagées pour traiter la maladie. Enfin, s'il n'est pas traité, le cancer évolue en une forme avancée franchissant alors la capsule prostatique, pouvant envahir les organes voisins et atteindre les ganglions pelviens. Des tumeurs secondaires à distance (métastases) peuvent également apparaître dans d'autres organes. À ce stade, la maladie est symptomatique mais plus difficile à prendre en charge. Des thérapies à visée palliative sont envisagées, dans le but d'obtenir une rémission du cancer et de traiter les symptômes liés. On différencie cependant les formes localement avancées, lorsque des ganglions régionaux sont atteints, dans quel cas une thérapie curative peut être envisagée.

1.3 Diagnostic du cancer de la prostate

Le diagnostic du cancer de la prostate se déroule en deux étapes : un bilan initial est réalisé pour mettre en évidence la présence d'un cancer puis, si nécessaire, un bilan d'extension pour évaluer son état d'avancement.

1.3.1 Bilan initial

Dans le cadre du bilan initial, le médecin cherche à évaluer la présence (ou l'absence) du cancer. Le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA : *Prostate-Specific Antigen*) sérique est alors mesuré (cf. section 1.4.1). Cependant, une valeur élevée du taux de PSA n'est pas spécifique du cancer et peut être la conséquence d'un adénome prostatique ou d'une infection des voies urinaires. Le médecin réalise également un TR permettant de mettre en évidence une éventuelle anomalie de la prostate par palpation. Ce sont essentiellement les tumeurs de la ZP qui sont palpables par TR, les ZC et ZT étant trop éloignées du rectum.

Dans le cas où la valeur du taux de PSA est élevée et/ou une anomalie a été détectée au TR, des biopsies peuvent être réalisées. Il s'agit d'un examen invasif consistant à effectuer des prélèvements de petits fragments du tissu prostatique. Les biopsies sont réalisées par voie transrectale au moyen d'une aiguille couplée à une sonde échographique (cf. section 2.1) permettant de localiser les prélèvements. Selon les recommandations en onco-urologie de 2013 [Salomon et al., 2013], un schéma classique à 12 biopsies est préconisé lors d'absence d'anomalie clinique. En revanche, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées lorsqu'une anomalie a été détectée et/ou si le TR et le taux de PSA font suspecter un cancer localement avancé. Ces biopsies sont dites randomisées du fait qu'elles constituent un échantillonnage relativement peu précis et aléatoire de la prostate. Les fragments de tissu sont ensuite analysés au microscope

afin de détecter d'éventuelles cellules tumorales. En cas de résultat négatif, le diagnostic n'est pas validé, mais une deuxième série de biopsies peut être réalisée s'il existe une augmentation persistante du taux de PSA ou si une anomalie apparaît au TR. Au contraire, si une ou plusieurs biopsies sont positives, le diagnostic est vérifié et un bilan d'extension est réalisé.

1.3.2 Bilan d'extension

En cas de biopsies positives, et en fonction du risque estimé à partir des facteurs pronostiques (cf. section 1.4.1), des examens complémentaires, principalement d'imagerie, peuvent être réalisés afin de déterminer l'extension du cancer. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) (cf. section 2.3) permet d'inspecter les contours de la prostate pour vérifier la présence d'un franchissement extra-capsulaire et d'éventuellement conclure sur un envahissement des vésicules séminales et d'une extension ganglionnaire locale. Une scintigraphie osseuse, ou une tomographie par émission de positon (TEP) (cf. section 2.4) complémentaire, permet de contrôler la présence de métastases dans les os ou les organes voisins.

1.4 Classification du cancer de la prostate

1.4.1 Facteurs pronostiques

En pratique clinique, trois facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie et du risque de récurrence biologique sont utilisés : le taux de PSA sanguin, la stadification TNM et le score de Gleason.

Valeur du taux de PSA Le taux de PSA est le premier facteur pronostique rencontré dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate. La valeur seuil du taux de PSA sanguin est de $4 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Une valeur plus élevée est considérée comme suspecte et peut évoquer la présence d'une tumeur, même si l'élévation du taux de PSA n'est pas spécifique d'une pathologie maligne de la prostate et peut être la conséquence d'une HBP.

Stadification TNM En oncologie, l'extension du cancer est généralement définie par la stadification TNM (*Tumor, Node, Metastasis*). Il s'agit d'une classification internationale standardisée, adaptée à chaque localisation ou type de cancer. Dans le cadre de la prostate, la stadification TNM (AJCC, 7^{ème} édition, 2010) est définie comme suit :

- T : Tumeur primitive (cf. figure 1.3)
 - T0 : Absence de tumeur
 - T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie, découverte fortuitement
 - T1a : tumeur $\leq 5\%$ du tissu réséqué
 - T1b : $> 5\%$ du tissu réséqué
 - T1c : Découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies positives

- T2 : Tumeur limitée à la prostate
 - T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe (droite ou gauche) ou moins
 - T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - T2c : Atteinte des deux lobes
- T3 : Extension au-delà de la capsule
 - T3a : Extension extra-capsulaire
 - T3b : Extension aux vésicules séminales
- T4 : Extension aux organes adjacents ou tumeur fixée à la paroi pelvienne
- N : Ganglions régionaux
 - N0 : Absence de métastase ganglionnaire
 - N1 : Atteinte ganglionnaire régionale
- M : Métastases à distance
 - M0 : Absence de métastase à distance
 - M1 : Métastase à distance
 - M1a : Ganglions non régionaux
 - M1b : Os
 - M1c : Autres sites

D'après la classification TNM, les cancers de la prostate sont classés en trois catégories principales :

- Les cancers localisés : T1/T2, N0, M0.
- Les cancers localement avancé sans atteinte ganglionnaire (T3/T4, N0, M0) ou avec (tous T, N1, M0).
- Les cancers métastatique : tous T, tous N, M1.

Score de Gleason Le score de Gleason [Gleason and Mellinger, 1974] est un score mesuré en histologie (cf. section 2.5) traduisant l'agressivité d'une tumeur prostatique, qui est lié au degré de différenciation des cellules (cf. figure 1.4). La différenciation cellulaire est le processus biologique qui permet la spécialisation des cellules. Plus une tumeur est agressive et moins ses cellules sont différenciées. Les prélèvements de tissu sont observés au microscope et un grade sur une échelle allant de 1 à 5 est affecté en fonction du degré de différenciation observé. Le grade 1 est attribué aux cellules tumorales fortement différenciées (proches des cellules saines) tandis que le grade 5 est attribué aux cellules les moins différenciées. Il est fréquent de rencontrer plusieurs grades au sein d'une même tumeur du fait de son hétérogénéité. Le score de Gleason est alors la somme des deux grades les plus représentatifs de la tumeur, allant ainsi de 2 à 10. On distingue les cancers associés à des scores de Gleason ≤ 6 , $= 7$ et ≥ 8 , qui sont respectivement désignés comme bien différenciés, moyennement différenciés et peu différenciés. Plus le score de Gleason est élevé, plus le cancer est agressif et donc de moins bon pronostic.

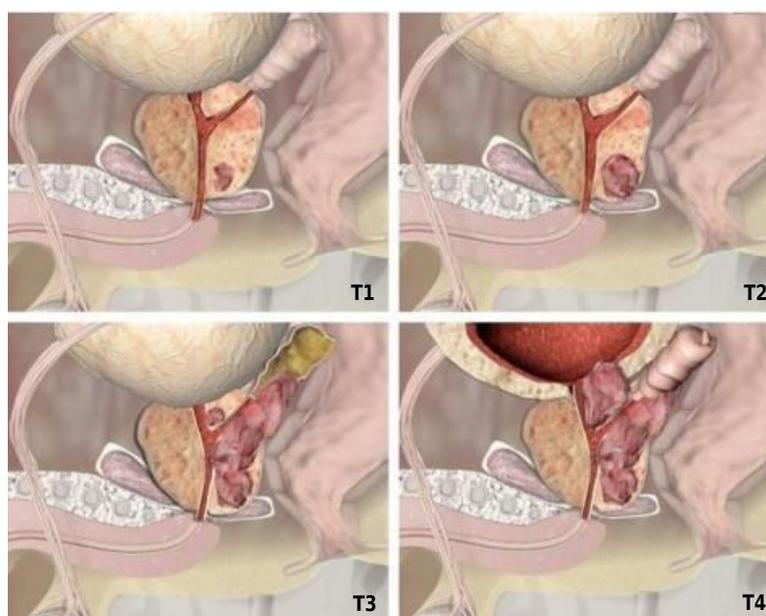


FIGURE 1.3 – Stade T du cancer de la prostate. Source : *Medipedia*

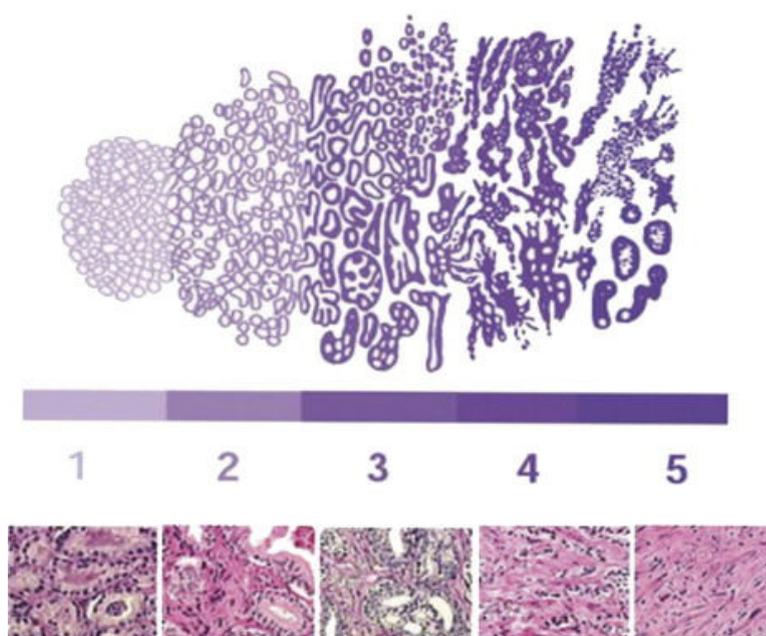


FIGURE 1.4 – Échelle de Gleason représentant les 5 grades, des cellules les plus différenciées aux moins différenciées, d'après [*Annales de Pathologie, 2008, Elsevier Masson SAS*].

1.4.2 Classification de D'Amico

La classification de D'Amico [D'Amico et al., 1998] est une classification des formes localisées des cancers de la prostate en fonction de leur risque de rechute biologique après un traitement focal. Cette classification distingue trois sous-catégories de cancers localisés, les faibles risques, les risques intermédiaires et les risques élevés :

- Les cancers localisés à faible risque
 - TNM : \leq T2a (et)
 - Score de Gleason : \leq 6 (et)
 - Valeur du taux de PSA (ng/ml) : \leq 10
- Les cancers localisés à risque intermédiaire
 - TNM : T2b (ou)
 - Score de Gleason : 7 (ou)
 - Valeur du taux de PSA (ng/ml) : 10-20
- Les cancers localisés à risque élevé
 - TNM : \geq T2c (ou)
 - Score de Gleason : \geq 8 (ou)
 - Valeur du taux de PSA (ng/ml) : \geq 20

La prise en charge du cancer de la prostate varie en fonction des variables cliniques (taux de PSA, stade TNM, score de Gleason) et de la classification selon les critères de D'Amico. Ainsi, des cancers peu évolués et à faible risque pourront faire l'objet d'une simple surveillance, tandis que des cancers plus agressifs impliqueront la mise en place d'un traitement actif.

1.5 Thérapies du cancer de la prostate

Plusieurs thérapies pour le cancer de la prostate sont disponibles, à visée curative ou palliative en fonction de l'avancement et du risque évolutif du cancer. Le choix du traitement est effectué lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours desquelles se réunissent des experts de différentes spécialités : urologie, radiologie, oncologie, radiothérapie et anatomopathologie.

1.5.1 Surveillance active

La surveillance active a pour objectif de limiter la mise en place d'un traitement et ainsi d'éviter les effets secondaires associés. Elle concerne les cancers localisés de très faible risque, par exemple avec un score de Gleason \leq 6 et un faible risque de progression selon la classification de D'Amico. On parle alors de tumeur latente peu évolutive, mais dont la croissance cellulaire peut s'accélérer. Il est donc nécessaire de contrôler régulièrement les paramètres ayant permis de qualifier la tumeur de latente. Un suivi du taux de PSA est réalisé tous les 3 à 6 mois et un TR tous les 6 à 12 mois.

Le contrôle histologique par réalisation de nouvelles biopsies environ 3 mois après les biopsies initiales est également effectué. Lorsque l'aggravation d'un ou plusieurs critères ne permet plus de classer le cancer dans le groupe des faibles risques, un traitement actif doit être envisagé.

1.5.2 Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est un traitement à visée curative qui consiste à réaliser l'exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales. Elle peut être appropriée lorsque le cancer est localisé ou localement avancé. Un curage ganglionnaire pelvien peut également lui être associé pour les cancers à risque intermédiaire ou élevé afin de contrôler s'il y a une atteinte des ganglions lymphatiques. La pièce de prostatectomie est ensuite analysée sous microscope par un anatomopathologiste (cf. section 2.5) afin d'évaluer le score de Gleason du cancer et de vérifier si les marges sont négatives ou positives, autrement dit si toutes les cellules cancéreuses ont été retirées ou non. Bien qu'elle soit l'un des traitements de référence pour les cancers localisés, il s'agit cependant d'un traitement pouvant engendrer des effets secondaires importants tels que des troubles de la fonction urinaire et de la fonction érectile, en plus de ceux liés à la chirurgie et à l'anesthésie.

1.5.3 Radiothérapie externe

La radiothérapie externe est un traitement curatif ayant pour objectif de détruire les cellules tumorales au moyen de rayonnements ionisants. Ces rayonnements sont produits par des accélérateurs linéaires d'électrons (cf. figure 1.5(a)) et focalisés sur la loge prostatique. La radiothérapie externe a beaucoup évolué au cours des dernières décennies et est aujourd'hui utilisée selon une technique conformationnelle tridimensionnelle (3DCRT : *3D Conformal Radiotherapy*). Une dose totale de 74 à 80 Gray (Gy) (selon les centres de traitement et leurs protocoles) est délivrée au patient de manière fractionnée, de façon quotidienne, sur 7 à 8 semaines à raison de 5 fractions par semaine. L'évolution des modalités d'imagerie et des techniques d'irradiation ont permis d'améliorer le ciblage de la prostate et ainsi d'améliorer l'épargne des organes voisins. Le standard thérapeutique actuel correspond à une radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT : *Intensity-Modulated Radiation Therapy*) couplée à un guidage par l'image (IGRT : *Image-Guided Radiation Therapy*). L'IMRT consiste en l'utilisation de méthodes de planification inverse et de collimateurs multilames (MLC : *MultiLeaf Collimator*) (cf. figure 1.5(b)) en sortie des accélérateurs linéaires qui permettent aux faisceaux d'épouser la forme de la cible. L'IGRT consiste en l'utilisation de l'imagerie, principalement par marqueurs intra-prostatiques ou par tomographie conique CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*), dans le but d'améliorer le positionnement du patient à chaque séance et la prise en considération des variations anatomiques. Les effets secondaires aigus et tardifs potentiels sont représentés par la cystite radique, la rectite radique et l'impuissance.



FIGURE 1.5 – Accélérateur linéaire et MLC utilisés en radiothérapie externe actuelle. Source : 1.5(a) *ehealthconnection*, 1.5(b) *Varian*.

1.5.4 Curiethérapie ou radiothérapie interne

La curiethérapie ou radiothérapie interne est indiquée pour les patients atteints d'un cancer localisé et de faible risque de D'Amico ou en complément de la radiothérapie externe pour les risques intermédiaires et élevés. La curiethérapie consiste en l'implantation définitive de sources radioactives scellées d'iode ^{125}I (bas débit de dose) ou en l'implantation temporaire de sources scellées d'Iridium ^{192}Ir (haut débit de dose), dans la prostate par voie transpérinéale avec un guidage échographique endorectal (cf. figure 1.6). Les effets secondaires sont les mêmes que pour la radiothérapie externe, exceptée la rectite radique, avec en plus ceux liés à l'anesthésie et à l'implantation invasive des grains radioactifs.

1.5.5 Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU : *High Intensity Focused Ultrasound*)

Une alternative à la radiothérapie est la thérapie par ultrasons focalisés de haute intensité. Elle repose sur une ablation thermique de la cible en détruisant les cellules par la chaleur. Une sonde émettrice d'ultrasons d'énergie élevée combinée à une sonde d'imagerie est introduite par voie endorectale. Des impulsions sont ensuite générées et focalisées sur le tissu à détruire.

1.5.6 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement médicamenteux qui repose sur l'hormonosensibilité de la prostate aux androgènes (hormones masculines), et principalement à la testostérone. Elle est indiquée dans le cas de cancers avec atteinte des ganglions lymphatiques pelviens et de cancers métastatiques, mais peut être également utilisée conjointement à la radiothérapie externe pour des cancers localisés de risque élevé. Les molécules thérapeutiques réalisent un blocage androgénique ou diminuent la sécrétion des hormones. La

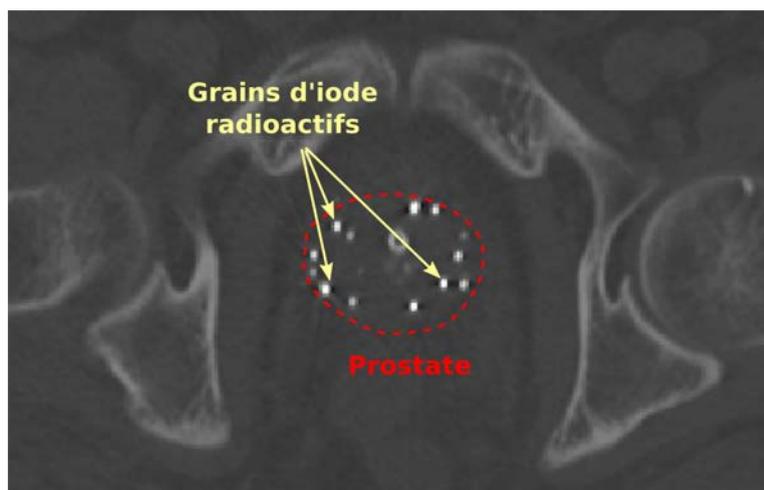


FIGURE 1.6 – Grains d'iode radioactifs en TDM après implantation pour la curiethérapie.

diminution de testostérone entraîne une apoptose (mort cellulaire) massive des cellules cancéreuses. Cependant, des cellules tumorales peuvent survivre et continuer à se développer, ce qui entraîne l'évolution péjorative du cancer. De plus, l'hormonosensibilité n'est que temporaire et on parle alors de cancer de la prostate résistant à la castration. Son efficacité moyenne chez les patients atteints de cancers métastatiques est de trois ans environ. Il s'agit donc d'un traitement à visée palliative.

1.5.7 Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement à visée palliative qui est indiquée dans le cas de cancers métastatiques hormono-résistants et/ou symptomatiques afin de soulager la douleur des patients et de contrôler les symptômes de la maladie.

2 Imagerie du cancer de la prostate

Dans le cadre du diagnostic et du traitement du cancer de la prostate, plusieurs modalités d'imagerie sont disponibles. Ces modalités reposent sur des principes physiques d'acquisition différents et présentent leurs propres avantages et inconvénients. Les informations qu'elles fournissent sont complémentaires et la combinaison de plusieurs modalités est souvent nécessaire pour améliorer le diagnostic, les traitements et le suivi du patient.

2.1 L'échographie transrectale (TRUS : *Transrectal Ultrasound*)

L'échographie est une technique d'imagerie basée sur les ultrasons. Une sonde à la fois émettrice et réceptrice envoie des ultrasons à travers le corps et mesure le délai

entre l'émission et l'écho. Ce délai, associé à la direction du signal émis et reçu, est transformé en image bidimensionnelle. D'après les études menées jusqu'à ce jour, aucun effet secondaire pathologique découlant de l'échographie n'a été observé. L'échographie est généralement la première modalité d'imagerie utilisée dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate, pour le guidage des biopsies par voie transrectale (cf. figure 1.7). Elle est également utilisée comme guidage pour le traitement de cancer localisé par HIFU. Cependant, elle n'apporte pas ou peu d'information pour l'identification et la caractérisation tumorale. De plus, elle est très sensible au bruit du fait de la faible échogénicité (capacité à renvoyer un écho) des tissus biologiques considérés. Enfin elle est réalisée en temps réel, n'autorisant pas d'interprétation à distance, et elle est dépendante de l'expérience de l'opérateur.

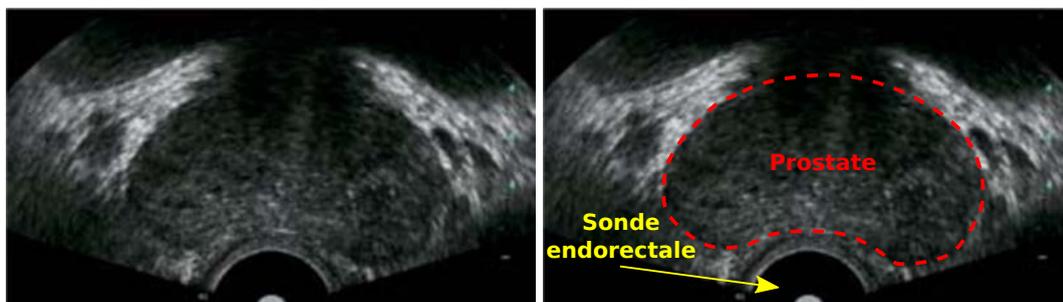


FIGURE 1.7 – Échographie endorectale de la prostate. Source : [Lemaitre et al., 2006]

2.2 La tomodensitométrie (TDM)

L'imagerie par tomodensitométrie (TDM ou CT : *Computed Tomography*), plus communément appelée scanner, est basée sur l'utilisation des rayons X. Elle utilise la reconstruction tomographique, déduite du théorème de Radon, qui consiste à reconstruire la géométrie bidimensionnelle d'un objet à partir de projections réalisées autour de cet objet. En TDM, des rayons X sont émis autour de la partie du corps humain à imager et le taux d'absorption des rayons est mesuré pour chaque projection. Une image en deux dimensions (ou coupe) est alors reconstruite. En reproduisant cette étape de projections/reconstruction tomographique sur plusieurs coupes successives, il est alors possible d'obtenir une image tridimensionnelle. Le scanner, inventé dans les années 70, est utilisée en radiothérapie pour la dosimétrie (planification de la dose à délivrer au patient) depuis le début des années 90 et est toujours nécessaire en raison de l'information de densité des tissus qu'il apporte, indispensable au calcul de dépôt d'énergie des rayonnements ionisants dans le corps humain. La densité mesurée est donnée en unités Hounsfield, dont l'échelle de valeurs s'étend de -1000 pour l'air à +1000 pour les structures osseuses les plus denses, en passant par 0 pour l'eau. Dans le cadre de la radiothérapie externe, le médecin identifie les structures d'intérêts sur ce scanner de planification (cf. figure 1.8). Cependant, son utilisation est limitée du fait de son faible contraste entre les différents tissus mous, ne permettant pas de différencier avec pré-

cision les limites des organes (interface vessie/prostate mal définie) ou d'identifier les foyers tumoraux. Par conséquent, le ciblage en radiothérapie externe est effectué sur la prostate dans sa totalité, ainsi que sur les vésicules séminales. De plus, le volume prostatique est souvent surestimé en TDM ce qui conduit à une surirradiation des tissus sains au voisinage de la prostate (rectum, vessie et bulbe pénien) [Rasch et al., 1999]. Enfin, la TDM est une modalité d'imagerie ionisante pouvant présenter par conséquent des effets indésirables en cas de surexposition.

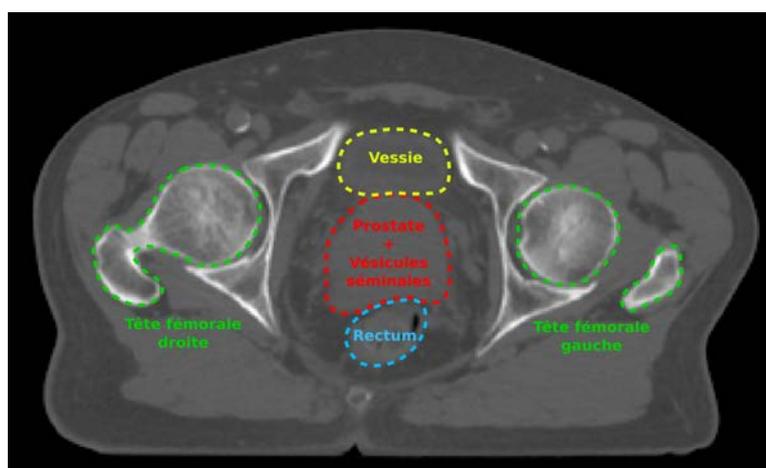


FIGURE 1.8 – Coupe axiale pelvienne en TDM. Les structures d'intérêt sont identifiées pour la planification du traitement par radiothérapie externe.

2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est devenue la modalité d'imagerie de référence dans le diagnostic initial du cancer de la prostate. Elle repose sur la résonance magnétique nucléaire (RMN) des atomes présents dans le corps, généralement l'atome d'hydrogène (^1H). Elle consiste en l'excitation des tissus, placés dans un champ magnétique, par une onde radiofréquence, suivie d'une phase de mesure lorsque l'excitation est terminée. Les principes généraux de cette modalité sont présentés en annexe. Ci-dessous sont décrites les principales séquences utilisées en imagerie prostatique.

En faisant varier les paramètres d'acquisition de l'IRM, il est possible d'obtenir différentes séquences, morphologiques et fonctionnelles. La combinaison de ces différentes séquences (IRM multiparamétrique) a permis d'améliorer la qualité du diagnostic du cancer de la prostate grâce à une meilleure détection des tumeurs, d'éventuels franchissements extra-capsulaires, d'atteintes des vésicules séminales et ganglionnaires, ou encore l'extraction de facteurs pronostiques.

Séquence pondérée en T_1 La pondération en T_1 est une séquence morphologique reflétant l'anatomie de la région observée (cf. figure 1.9). Le temps de répétition (T_R ,

cf. annexe) influe sur la repousse de l'aimantation longitudinale : plus il est long, plus la relaxation longitudinale est complète. En revanche, lorsque le T_R diminue, la relaxation longitudinale n'est que partielle et un contraste entre les tissus aux T_1 différents apparaît. Un temps d'écho (T_E , cf. annexe) court est associé afin de minimiser l'influence du T_2 sur le signal. La séquence en écho de spin (cf. annexe) permet d'obtenir des images pondérées en T_1 de bonne qualité en un temps acceptable pour la pratique clinique. L'image pondérée en T_1 apporte une information sur la mobilité des molécules dans lesquelles sont présents les noyaux d'hydrogène, cependant elle ne permet pas la différenciation des tumeurs prostatiques par rapport aux tissus sains. Dans le cadre du cancer de la prostate, elle est utilisée pour l'examen ganglionnaire et ainsi statuer sur une extension loco-régionale du cancer, et permet de mettre en évidence des zones responsables de faux positifs dans la détection du cancer telles que les régions hémorragiques post-biopsies (hypersignal T_1). En effet, des hématomes causés par les biopsies peuvent être interprétés comme des foyers tumoraux s'ils sont observés sur d'autres séquences. De plus, la pondération en T_1 est utilisée dans l'acquisition de séquences dynamiques de perfusion.

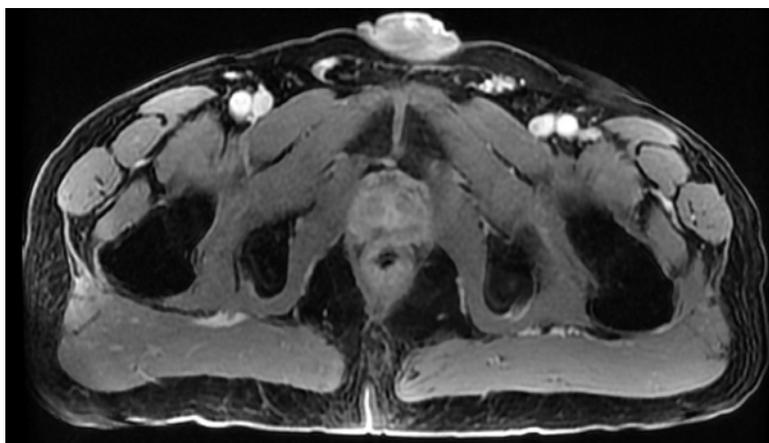


FIGURE 1.9 – Coupe pelvienne axiale d'une séquence pondérée en T_1 .

Séquence pondérée en T_2 La pondération en T_2 est une séquence IRM qui apporte un fort contraste entre les différents tissus mous. Elle permet d'identifier non seulement les organes et leurs limites avec précision, mais également de différencier les structures internes dont ils sont composés, comme les ZP et ZT de la prostate (cf. figure 1.10(a)). Pour pondérer une image en T_2 , il faut d'abord minimiser l'influence du T_1 sur le signal mesuré en augmentant le T_R et ainsi obtenir une repousse complète de l'aimantation longitudinale. En associant un T_E long, les tissus se différencient en fonction de leur T_2 . Un tissu possédant un T_2 long apparaîtra par conséquent en hypersignal tandis qu'un tissu avec un T_2 court apparaîtra en hyposignal. Le T_2 étant lié à la chute de l'aimantation transversale, il est influencé par l'hétérogénéité des tissus accélérant le déphasage des spins après la phase d'excitation. Une tumeur, hétérogène du fait de sa

croissance cellulaire marginale, apparaîtra alors en hyposignal en pondération T_2 (cf. figure 1.10(b)).

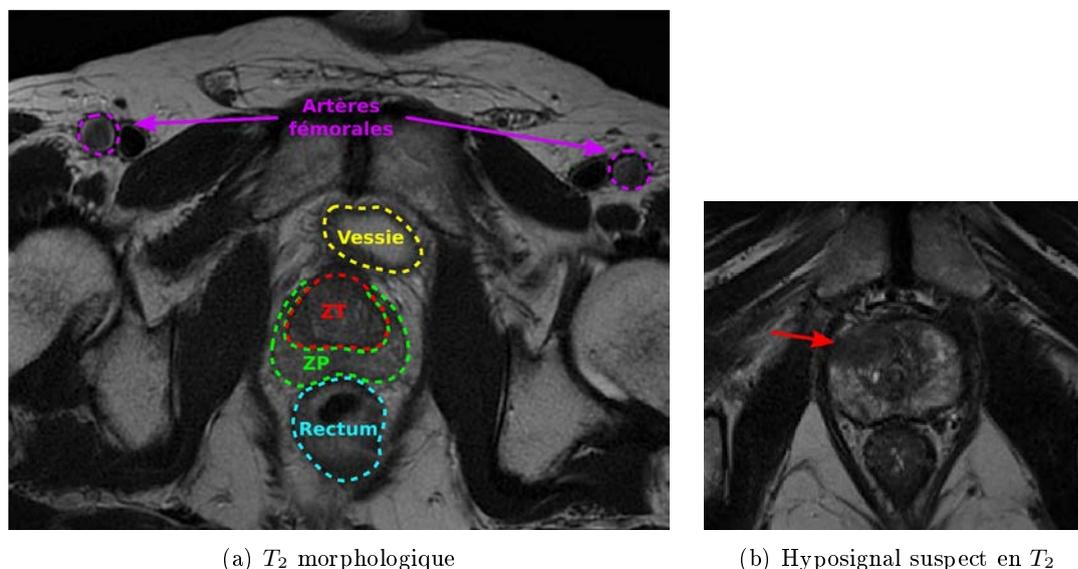


FIGURE 1.10 – Coupes pelvienne axiale de séquences morphologiques pondérées en T_2 . Un hyposignal suspect est visible dans la partie antérieure droite de la prostate 1.10(b).

Séquence dynamique de perfusion (DCE : *Dynamic Contrast-Enhanced*) Le principe de l'imagerie dynamique de perfusion (DCE) est de suivre l'évolution au cours du temps d'un agent de contraste (AC). Cet AC est généralement un complexe de gadolinium, présentant une susceptibilité magnétique, et injecté en intraveineuse comme bolus pour simuler une administration instantanée du produit. Le gadolinium diffuse dans l'espace interstitiel, ou espace extra-cellulaire extra-vasculaire (EEE) et entraîne un réhaussement du signal pondérée en T_1 . Des séquences rapides pondérées en T_1 sont donc réalisées à des intervalles de temps réguliers afin de suivre la diffusion de l'AC dans le corps, et plus particulièrement dans l'organe analysé. L'évolution de la diffusion de l'AC permet d'extraire des paramètres traduisant des propriétés des tissus, telles que leur flux et volume sanguin ou la perméabilité des capillaires qui les composent. Ces paramètres sont souvent obtenus par modélisation de la cinétique du contraste à l'aide de modèles mathématiques. Les tumeurs développent un réseaux de vascularisation important étant donné leur besoin en oxygène. Les tissus cancéreux présentent donc souvent une plus forte perméabilité et un volume sanguin élevé par rapport aux tissus sains. Cette perméabilité se traduit par une absorption et une évacuation plus rapide du produit de contraste (cf. figure 1.11).

Séquence pondérée en diffusion (DWI : *Diffusion-Weighted Imaging*) L'imagerie de pondération en diffusion (DWI) a pour objectif de représenter les différences de

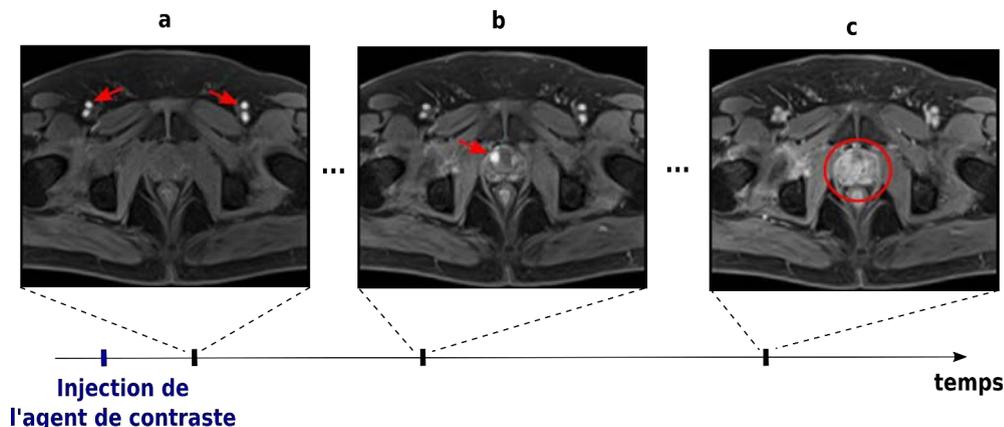


FIGURE 1.11 – Acquisition dynamique en IRM avec injection de produit de contraste et pondération en T_1 . Après injection, l'AC se propage dans les artères fémorales (a). Il se diffuse ensuite rapidement dans une région suspecte de la ZT (b). Enfin, la quantité de l'AC est homogène dans l'ensemble de la prostate (c).

mobilité des molécules d'eau dans les tissus. Le principe est d'appliquer deux gradients magnétiques courts et intenses successivement. Le premier entraîne un déphasage positif aux protons en précession (cf. annexe), proportionnellement à leur position, tandis que le second, opposé au premier, provoque un déphasage négatif de même angle. Le déphasage total des protons, et donc des molécules d'eau, qui sont restés immobiles est par conséquent nul. En revanche, les protons qui se sont déplacés présentent un déphasage proportionnel à leur déplacement selon l'axe des gradients. Ainsi, un tissu présentant une forte densité cellulaire, comme une tumeur en raison de la prolifération marginale des cellules cancéreuses, restreindra la diffusion des protons et apparaîtra en hypersignal en DWI en raison de la cohérence de phase des spins. Au contraire, les molécules d'eau pouvant se déplacer librement dans un tissu présenteront des déphasages entres elles, entraînant une atténuation du signal. Le facteur b (en s/mm^2) décrit le degré de la pondération et dépend des caractéristiques des gradients : leur amplitude, leur durée et le délai d'application. Dans le cadre du cancer de la prostate, de faibles valeurs de b (≈ 100) reflètent le phénomène de microcirculation tandis que des valeurs élevées (≈ 1000) informent sur la circulation globale.

Coefficient de diffusion apparent (ADC : *Apparent Diffusion Coefficient*)

Une cartographie du coefficient de diffusion apparent (ADC) peut être obtenue à partir de plusieurs images pondérées en diffusion. L'ADC représente une valeur quantitative de la diffusion acquise par l'IRM et moyennée selon les différentes directions de l'espace. Le calcul de l'ADC est réalisé par régression linéaire en utilisant une transformation semi-logarithmique du signal de diffusion, obtenu avec plusieurs valeurs de b , dont la valeur $b = 0$ équivaut à une image pondérée en T_2 sans influence de diffusion. L'ADC est proportionnel à la mobilité des molécules et contrairement aux images DWI, une

tumeur apparaîtra en hyposignal du fait de sa forte densité et donc de la restriction de la diffusion.

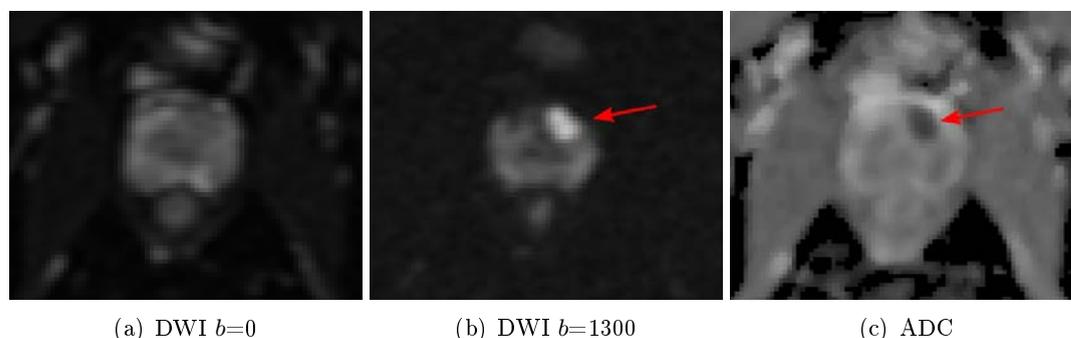


FIGURE 1.12 – Imagerie de diffusion en IRM prostatique. Une zone suspecte apparaît en hypersignal sur la séquence pondérée en diffusion avec $b=1300$. Cette même zone apparaît en hyposignal sur l'ADC.

Spectroscopie par RMN (SRM) La spectroscopie par RMN (SRM) repose sur le même principe que l'IRM. Elle permet d'obtenir la concentration de certains métabolites dans des sous régions tissulaires qui peuvent alors être utilisés comme biomarqueurs pour détecter les tumeurs. Dans le cadre du cancer de la prostate, les métabolites ciblés sont principalement le citrate, la créatine et la choline, impliqués dans le cycle cellulaire et dont la quantité est modifiée dans les tissus cancéreux (cf. figure 1.13). Cependant, la SRM présente une faible résolution spatiale en comparaison avec l'IRM morphologique et nécessite des champs d'intensité plus élevée ainsi qu'un temps d'acquisition plus long.

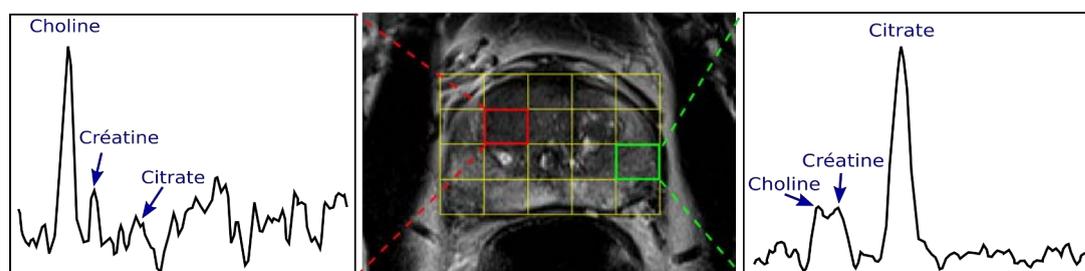


FIGURE 1.13 – Spectroscopie par IRM de la prostate. Le spectre d'une région saine est représenté à droite (vert), tandis que le spectre d'un tissu cancéreux est représenté à gauche (rouge), avec une chute du citrate et une élévation de la choline.

L'IRMm pour le cancer de la prostate Les premières études cliniques portant sur l'utilisation de l'IRM dans le cadre du cancer de la prostate remontent à la fin des années 1980 [Hricak et al., 1987a,b, Poon et al., 1985]. Les principaux objectifs concernaient l'évaluation de la capacité de différenciation des tissus tumoraux par rapport

aux tissus sains ainsi que la détermination de l'avancement du cancer. Dans ces études, seules les séquences morphologiques ont été utilisées, montrant leurs intérêts concernant la visibilité des structures internes de la prostate [Hricak et al., 1987a], l'évaluation du franchissement extra-capsulaire [Poon et al., 1985] et la stadification du cancer [Hricak et al., 1987b]. Dans cette dernière étude, les auteurs ont également démontré l'intérêt de la combinaison des séquences pondérées en T_1 et T_2 , par rapport à l'utilisation de la pondération en T_1 seule, sur la capacité de quantifier l'extension du cancer. Dans une même optique, l'intérêt de l'IRM pour détecter l'invasion des bandelettes vasculo-nerveuses afin de planifier la thérapie chirurgicale a été démontré [Tempny et al., 1991]. Par la suite, la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) a été combinée avec l'information morphologique et a prouvé son efficacité pour la localisation tumorale [Scheidler et al., 1999] et la prédiction de l'extension extra-capsulaire [Yu et al., 1999].

À partir de ces résultats préliminaires encourageants, d'autres travaux ont été menés notamment sur l'utilisation de sondes endorectales, améliorant le signal dans la prostate et par conséquent la détection des foyers tumoraux [Mirowitz et al., 1993, Quinn et al., 1994, Schiebler et al., 1993, Yu et al., 1997, 1999]. Cependant, les récents résultats concernant la comparaison entre antennes pelviennes et endorectales ne montrent pas de différence significative de performance dans la caractérisation des tumeurs prostatiques et ne permettent pas d'affirmer la supériorité d'une technique par rapport à l'autre [Kim et al., 2012].

Depuis le début des années 2000, l'étude de l'IRMm pour le cancer de la prostate connaît une croissance exponentielle, principalement due à l'apparition des séquences fonctionnelles. L'inclusion de séquences dynamiques de perfusion a d'abord été étudiée avec des objectifs d'identification et de ciblage tumoral [Alonzi et al., 2007, Ampeliotis et al., 2007, Engelbrecht et al., 2003, Futterer et al., 2006, Kim et al., 2005, Puech et al., 2009, van Lin et al., 2006, Villers et al., 2006, Viswanath et al., 2008, Vos et al., 2008], de caractérisation du cancer [Padhani et al., 2000, Schlemmer et al., 2004] et de suivi post-thérapeutique [Rouvière et al., 2010]. L'ajout d'une information fonctionnelle provenant de l'imagerie DCE a permis d'améliorer le diagnostic du cancer. Certaines études ont par exemple retrouvé un lien entre les caractéristiques de perméabilité des tissus obtenus par la modélisation cinétique de l'IRM dynamique et l'angiogénèse des tumeurs [Oto et al., 2011]. En parallèle, les séquences pondérées en diffusion ainsi que la carte d'ADC ont été étudiées avec les mêmes objectifs [Aydin et al., 2013, Doo et al., 2012, Firjani et al., 2013, Gibbs et al., 2009, 2001, Miao et al., 2007, Ren et al., 2013]. Ainsi, de nombreuses études ont démontré une corrélation entre l'imagerie de diffusion et le score de Gleason [Boesen et al., 2014, Gibbs et al., 2009, Hambrock et al., 2011, Itou et al., 2011, Kitajima et al., 2013, Li et al., 2014, Oto et al., 2011], donnant une indication sur le potentiel prédictif de l'IRM de diffusion sur l'agressivité du cancer. Dans [Kitajima et al., 2013], les auteurs ont de plus montré que les séquences de diffusion acquises avec des valeurs de b élevées ont la capacité de prédire l'agressivité du cancer avec la même efficacité que les biopsies guidées par échographie.

De nos jours, l'IRMm est utilisée dans le développement de systèmes CAD (*Computer-Aided Diagnosis*, cf. section 3) pour la détection et caractérisation automatique des

foyers tumoraux.

2.4 La tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positon (TEP ou PET : *Positron Emission Tomography*) est une modalité d'imagerie utilisant la reconstruction tomographique. Elle est utilisée en médecine nucléaire afin de mesurer l'activité métabolique ou moléculaire des tissus à l'aide de l'émission de positons provenant d'un radiotracer injecté au préalable par voie intraveineuse. Le radiotracer est composé d'un marqueur faiblement radioactif, les plus utilisés étant le fluor 18 (^{18}F) et le carbone 11 (^{11}C), couplés à une molécule spécifique pouvant se fixer à l'objet d'étude. Ainsi en oncologie, le ^{18}F est souvent associé à une molécule de glucose pour former le 18F-fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) qui se fixe sur les tissus consommant une grande quantité de glucose, tels que les tissus cancéreux. Cependant, certains types de cellules du cancer de la prostate peuvent proliférer en consommant une très faible quantité de glucose et le ^{18}F -FDG est alors très peu sensible. Par conséquent, dans le cadre du cancer de la prostate, la choline est le plus souvent utilisée (^{11}C -Choline et ^{18}F -Choline), se fixant sur les cellules tumorales (cf. figure 1.14). Dans la pratique clinique, la TEP est utilisée dans le cadre d'un bilan d'extension afin d'évaluer l'avancement du cancer et la présence ou l'absence de métastases. De nos jours, la TEP est généralement couplée à un scanner et on parle alors de TEP-TDM. Un des inconvénients de la TEP réside dans sa faible résolution, en plus des radiations dues à l'injection de l'élément radioactif.

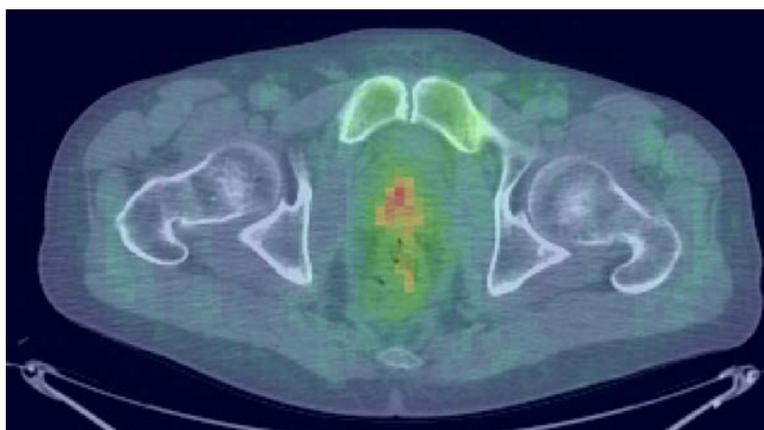


FIGURE 1.14 – TEP à la choline d'une coupe pelvienne transverse superposée à l'image TDM. Une zone de fixation apparaît dans la prostate.

L'utilisation de la TEP pour le cancer de la prostate est apparue tardivement en raison des mises au point récentes des traceurs spécifiques. Si les premières études ont démontré la capacité de la TEP à la ^{11}C -choline à visualiser les tumeurs intra-prostatiques ainsi que les métastases [Hara et al., 1998, Murphy et al., 2011, Reske et al., 2006], des résultats plus récents montrent les limites de l'utilisation de la TEP pour la localisation tumorale [Umbehre et al., 2013, Van den Bergh et al., 2013, 2012]. Des analyses

de la littérature ont été réalisées afin de comparer les performances des différents radiotraceurs [Bagade et al., 2015, Jadvar, 2011, 2012, Umbehre et al., 2013]. D’après ces études, il semblerait que le principal intérêt de la TEP à base de ^{11}C -choline réside dans l’identification des métastases distantes, c’est-à-dire dans l’évaluation de l’extension du cancer. Elle pourrait également jouer un rôle dans la détection de la récurrence biologique ou dans son bilan d’extension.

2.5 L’histologie

L’histologie est l’étude de la structure des tissus biologiques à un niveau microscopique afin de comprendre leurs fonctionnements normaux ou pathologiques. Elle repose sur l’utilisation d’un microscope pour observer les cellules provenant d’échantillons de tissus (biopsies) ou d’organes (partiels ou entiers). Pour permettre leur observation au microscope, les tissus biologiques sont préparés selon des processus histologiques très précis. Il en résulte des coupes d’épaisseur très fine, de l’ordre de quelques micromètres, qui sont déposées sur des lames de verre et colorées afin de mettre en évidence les structures ou protéines recherchées.

L’histopathologie, pratiquée par un anatomopathologiste, est la spécialité médicale qui consiste à établir un diagnostic à partir de l’étude histologique. L’histopathologie est utilisée dans le cadre du cancer de la prostate pour déterminer la présence ou l’absence de tumeur, analyser les marges après prostatectomie radicale, étudier les ganglions lymphatiques extraits lors d’un curage ganglionnaire et quantifier l’agressivité du cancer au moyen du score de Gleason. En routine clinique, la prostate est découpée selon le protocole de Stanford [Egevad et al., 2006, Epstein et al., 2007] (cf. figure 1.15).

2.5.1 Coloration HES

Les colorations hématoxyline-éosine (HE) et HE-safran (HES) sont les colorations utilisées en routine clinique afin d’analyser les tissus prostatiques et de déterminer le score de Gleason. La combinaison de plusieurs pigments permet d’obtenir un contraste entre les différents éléments cellulaires (cf. figure 1.16). Ainsi, l’hématoxyline a pour rôle de teinter les noyaux cellulaires en violet, tandis que l’éosine permet la coloration du cytoplasme (contenu de la cellule) en nuances de rose. Le safran peut être également utilisé en complément pour colorer en jaune les fibres de collagène. En utilisant cette coloration trichromique, l’expert anatomopathologiste est capable de distinguer les cellules et de quantifier leur degré de différenciation au moyen du score de Gleason.

2.5.2 Immunohistochimie

L’immunohistochimie (IHC) est une méthode d’analyse des tissus biologiques qui permet de mettre en évidence la présence de protéines dans les cellules. Il s’agit d’une autre technique de coloration des tissus utilisant des anticorps spécifiques. La procédure pour réaliser un marquage immunohistochimique implique un anticorps primaire spécifique à la protéine cible. Un second anticorps doté d’un complexe à base de peroxydase

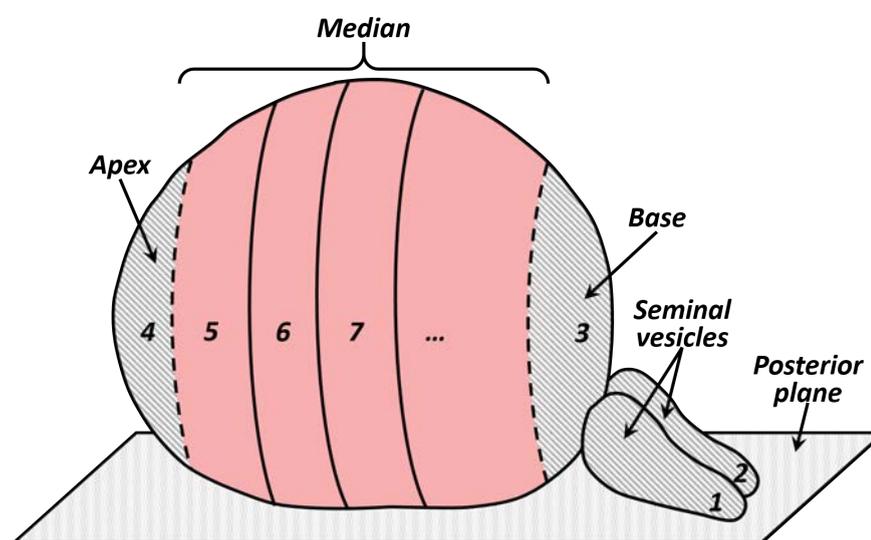


FIGURE 1.15 – Découpe de la prostate après prostatectomie radicale selon le protocole de Stanford. La prostate est posée à plat sur sa face postérieure puis les vésicules séminales (1 et 2) sont retirées. La prostate est ensuite coupée manuellement en blocs de l'apex (4) à la base (3).

est ajouté sur la lame et se fixe au premier anticorps. Enfin, un révélateur (diamino-benzidine) permet de mettre en évidence les zones de fixation. Celui-ci est oxydé par la peroxydase et donne une teinte brune aux tissus marqués. Il est possible d'étudier une multitude de protéines présentes dans les tissus, certaines étant particulièrement intéressantes car impliquées dans des processus pathologiques tels que la croissance tumorale.

Ki67 et prolifération cellulaire La vie des cellules eucaryotes (cellules possédant un noyau, comme les cellules du corps humain) est régie par un cycle cellulaire composé d'une suite de phases qui permettent aux cellules de se reproduire (cf. figure 1.17). Ces phases sont les suivantes :

- Phase G0 (G : *Growth* ou Croissance) : une phase de repos, ou quiescence, durant laquelle la cellule est inactive.
- Phase G1 : phase de croissance durant laquelle la cellule grossit et synthétise des protéines et de l'ARNm pour préparer la réplication de l'ADN.
- Phase S (*Synthesis* ou Synthèse) : phase durant laquelle la cellule réplique son ADN de manière à créer une copie parfaitement identique à l'original. Des erreurs pouvant intervenir durant la réplication de l'ADN (mutations génétiques) entraînent la plupart du temps une mort cellulaire ou une maladie telle que le cancer.
- Phase G2 : phase durant laquelle la cellule se prépare à la division cellulaire.

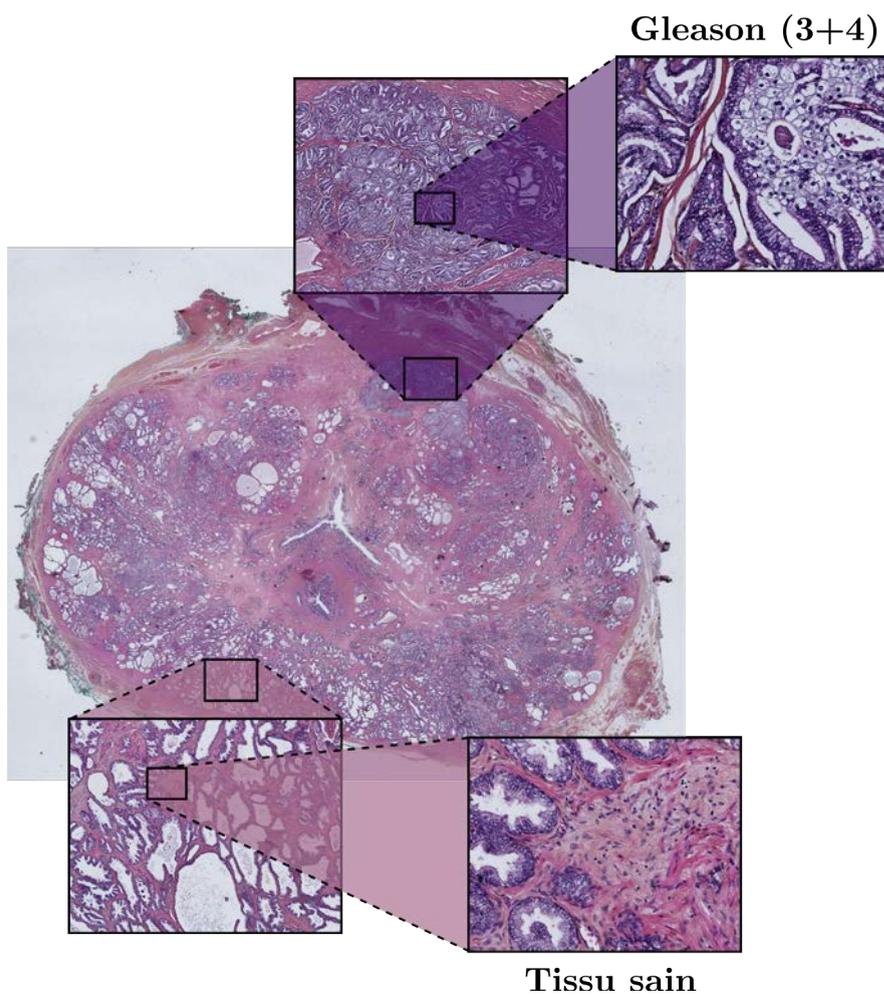


FIGURE 1.16 – Coloration HES d'une coupe transversale de prostate et zooms sur deux régions, l'une tumorale associée à un score de Gleason de 3 + 4, l'autre saine.

- M phase (*Mitosis* ou Mitose) : phase de division cellulaire. La cellule mère se divise en deux cellules filles identiques.

La phase G0 est souvent considérée comme une sous-phase de la phase G1. Les phases G1, S et G2 constituent l'interphase, durant laquelle les cellules remplissent également leurs rôles dans le fonctionnement du corps.

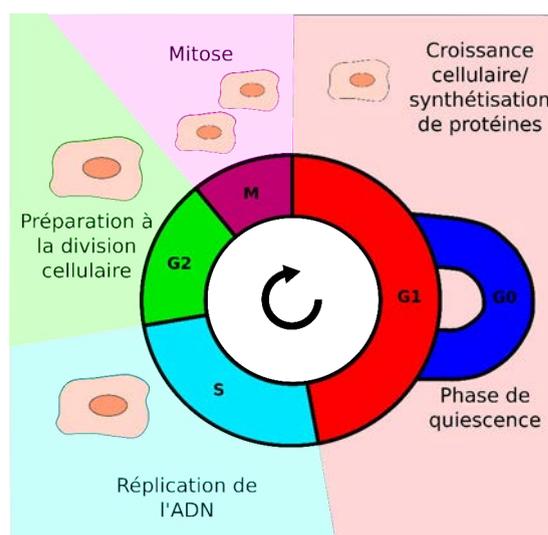


FIGURE 1.17 – Cycle cellulaire des cellules eucaryotes.

La protéine Ki67 joue un rôle important dans la prolifération des cellules. Elle est exclusivement présente dans le noyau durant toutes les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M) mais absente lors de la phase de quiescence (G0). Elle permet par conséquent de différencier les cellules en croissance des cellules inactives et de déterminer la fraction en croissance (GF : *Growth Factor*) d'une population cellulaire définie comme le ratio entre le nombre de cellules en prolifération et le nombre total de cellules. La croissance cellulaire est un processus normal, mais peut devenir pathologique lorsqu'elle devient marginale, le GF atteignant alors des valeurs supérieures à la normale.

VEGF-A et angiogénèse L'angiogénèse est le processus physiologique de croissance des vaisseaux sanguins, permettant l'oxygénation des tissus. Ce processus, normal et indispensable au développement embryonnaire, peut devenir pathologique lors du développement tumoral. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*) est une protéine dont le rôle est de déclencher l'angiogénèse. Il joue un rôle dans le développement des tumeurs malignes dont les cellules prolifèrent de façon marginale, conduisant à un déséquilibre entre leur besoin et l'apport local en oxygène (hypoxie). Le VEGF est donc synthétisé par une grande partie des cellules cancéreuses qui développent un réseau de vascularisation important et est utilisée comme marqueur cellulaire de l'angiogénèse et de l'hypoxie.

CD31 et marquage endothélial Le CD31 (*Cluster of Differentiation 31*) est une glycoprotéine exprimée aux jonctions intercellulaires des cellules endothéliales et joue un rôle dans leur maintien. En immunohistochimie, elle est utilisée pour mettre en évidence les cellules endothéliales et les structures vasculaires, donnant ainsi une indication sur le degré d'angiogénèse. Le marquage au CD31 a été utilisé pour évaluer l'angiogénèse des tumeurs prostatiques [Erbersdobler et al., 2010, Oto et al., 2011].

3 Vers un système d'aide au diagnostic (CAD)

Actuellement, de nombreux travaux de recherche portent sur le développement de systèmes CAD afin d'améliorer l'interprétation des images pour le diagnostic et la caractérisation du cancer de la prostate. Un système CAD est un outil logiciel dont l'objectif est d'aider le médecin à établir un diagnostic. Il fournit, à l'aide des données disponibles, des informations pouvant orienter ou confirmer le diagnostic. Un système basique sera capable d'identifier les tissus tumoraux, tandis qu'un système plus évolué pourra fournir des informations sur l'agressivité du cancer, son extension, ainsi que prédire sa réponse à la thérapie. Il existe plusieurs variantes de système CAD, telles que les CADx et les CADe, qui sont respectivement des systèmes d'aide à la décision et à la détection. Les CADe sont généralement utilisés pour détecter les régions d'intérêt tandis que les CADx analysent ces régions et fournissent une probabilité de malignité. L'objectif ultime d'un tel système est de combiner l'ensemble des informations disponibles afin de fournir les informations nécessaires à la sélection de la thérapie qui sera associée au meilleur pronostic.

Avant la mise en place d'un système CAD, une première étape d'apprentissage est généralement réalisée en utilisant des données d'entraînement pour lesquelles les sorties sont connues (caractéristiques tumorales, réponse à la thérapie, récurrence biologique ou non...). Les variables d'entrée sont celles dont le médecin dispose pour établir son diagnostic. Dans le cadre du cancer de la prostate, elles correspondent aux variables cliniques (taux de PSA sanguin, résultats des biopsies, stadification TNM, âge du patient...) ainsi qu'aux données d'imagerie disponibles (IRMm, TEP-TDM...), alors que les données de sortie peuvent être les informations concernant la récurrence et la réponse au traitement, ainsi que, lorsqu'elles sont disponibles, les caractéristiques tissulaires (prolifération, angiogénèse...) et le score de Gleason obtenus après analyse anatomopathologique en cas de prostatectomie radicale.

En raison des résultats encourageants des études cliniques démontrant l'intérêt de l'imagerie pour la détection et la caractérisation du cancer de la prostate, les études méthodologiques se sont multipliées depuis plusieurs années avec comme objectif principal le développement de ces systèmes CAD [Huisman et al., 2010, Litjens et al., 2012, 2014, Niaf et al., 2012, Viswanath et al., 2009, Vos et al., 2012, 2010]. La majorité des études concernant le cancer de la prostate reposent sur l'analyse de l'IRMm incluant des paramètres fonctionnels et de texture. Un état de l'art sur la problématique des systèmes CAD reposant sur l'IRMm a été récemment proposée [Lemaitre et al., 2015] montrant une littérature abondante et une grande variabilité des données disponibles

(suivant les constructeurs d'appareils d'imagerie, les séquences d'acquisition...) et des méthodologies employées. De fait, il n'existe à ce jour aucun standard dans les systèmes CAD pour le cancer de la prostate.

4 Problématique de la thèse : corrélations entre imagerie prostatique et caractéristiques biologiques

Les études menées au cours des deux dernières décennies sur l'utilisation de l'IRMm pour le diagnostic du cancer de la prostate ont permis une meilleure prise en charge des cancers prostatiques. Pour certaines d'entre elles, les caractéristiques extraites des images ont été comparées à une référence radiologique, qui consiste en une identification des tumeurs par un expert d'après ses observations [Ampeliotis et al., 2008, 2007, Firjani et al., 2013]. L'apport de l'IRM pour la détection du cancer a ainsi été démontrée. Cependant, bien que la référence radiologique soit la plus facilement disponible et ne présente pas de difficulté technique pour la mise en correspondance spatiale avec les images, elle souffre de certaines limites. En effet, elle est sujette aux variabilités intra- et inter-observateurs et correspond par conséquent à une référence non-objective. De plus, reposant sur l'observation des radiologues, elle peut au mieux reproduire ce processus et ne reflète pas la réalité biologique des tissus.

Ainsi, d'autres études ont comparé l'imagerie avec les résultats histologiques obtenus à partir des échantillons biopsiques [Li et al., 2013, Padhani et al., 2000] ou de la pièce de prostatectomie [Akin et al., 2006, Bratan et al., 2013, Kim et al., 2005, Langer et al., 2010, Mistry et al., 2013, Verma et al., 2011]. L'utilisation des biopsies présente cependant des inconvénients dus, à l'imprécision de la localisation des échantillons, et au fait que les prélèvements de tissus ne constituent qu'un sous-échantillonnage parfois non représentatif de la prostate dans sa globalité (biopsies randomisées), d'autant plus lorsque le volume de la prostate est grand [Levine et al., 1998]. En revanche, la confrontation de l'imagerie avec la pièce de prostatectomie permet une comparaison des observations radiologiques avec la référence biologique des tissus. Si cette confrontation est limitée aux données de patients ayant été traités par prostatectomie, elle peut permettre une analyse fine des corrélations permettant d'exploiter au mieux les images d'autres patients. L'utilisation des coupes histologiques apparaît ainsi comme un standard de validation dans les études de l'imagerie pour le cancer de la prostate. Cependant, elle nécessite une mise en correspondance spatiale précise qui représente un challenge technique du fait des différences de nature entre les images et des déformations de la prostate avant et après la chirurgie et le traitement histologique.

En plus de l'IRMm, certaines études ont évalué l'apport de la TEP dans ces corrélations [Chen et al., 2012, Hernandez-Arguello et al., 2016, Piert et al., 2009, Testa et al., 2007], principalement pour la caractérisation de la tumeur en terme d'agressivité (score de Gleason). Quelques travaux ont également été proposés afin de corréliser la TEP à d'autres caractéristiques biologiques, telles que la prolifération cellulaires au moyen du Ki67 [Breeuwsma et al., 2005, Schuster et al., 2013, Taleghani et al., 2012]. Cependant, ces études ont démontré des résultats contradictoires. De plus, elles ne reposent

généralement pas sur une mise en correspondance spatiale robuste, qui permettrait une analyse des corrélations par voxel.

Enfin, les images *in-vivo* mériteraient d'être confrontées à d'autres caractéristiques biologiques, comme l'hypoxie et l'angiogénèse des tissus [Oto et al., 2011]. Or, ces corrélations entre observations *in-vivo* et caractéristiques biologiques ont été très peu étudiées. En effet, il n'existe, à notre connaissance, aucune étude s'attachant à l'analyse des corrélations au niveau du voxel entre d'une part, l'IRM et la TEP, et d'autre part, la référence biologique fournissant des informations sur l'agressivité des tumeurs et des marquages IHC informant sur la prolifération cellulaire ou l'angiogénèse.

En résumé, le développement des systèmes CAD apparaît essentiel en imagerie IRM du cancer de la prostate. Son utilisation en pratique clinique ne pourra se faire qu'après une meilleure compréhension des données en les corrélant aux données biologiques de référence, nécessitant un recalage robuste entre IRM et histologie. De plus, dans l'optique du développement d'un système complet, la problématique de l'inclusion de la TEP et de l'analyse au regard de marquages IHC restent à investiguer.

5 Objectifs de la thèse

Cette thèse s'inscrit dans le contexte du développement de systèmes CAD pour l'amélioration du diagnostic du cancer de la prostate, dont l'objectif est d'améliorer la détection et la caractérisation tumorale à partir des variables cliniques et des données d'imagerie. L'identification précise des tumeurs serait bénéfique pour les thérapies focales, qui visent au ciblage des cellules tumorales uniquement. En plus d'identifier les foyers tumoraux et de prédire leur agressivité au moyen du score de Gleason, il serait bénéfique de prédire l'information biologique à partir des observations *in-vivo*, telles que la fraction en croissance des cellules, le degré d'angiogénèse, d'hypoxie et la vascularisation des tissus. Ces informations pourraient en effet orienter le choix thérapeutique afin d'améliorer le pronostic tout en améliorant la qualité de vie des patients.

L'objectif de cette thèse est donc la mise en oeuvre d'un processus complet permettant l'étude des corrélations entre les observations de l'imagerie *in-vivo* et les caractéristiques biologiques des tissus prostatiques. La méthodologie mise en place est représentée figure 1.18. Elle repose sur la caractérisation des images par l'extraction de descripteurs de textures et fonctionnels et sur des méthodes d'apprentissage automatique, entraînées à partir de ces descripteurs, qui seront utilisées dans les étapes de segmentation, de recalage et d'analyse des corrélations. L'état de l'art sur la caractérisation des images et l'apprentissage automatique est donc présenté au chapitre 2. La segmentation automatique de la prostate est ensuite décrite au chapitre 3. La méthodologie repose également sur des algorithmes de recalage qui sont développés afin de réaliser une mise en correspondance spatiale des données multimodales et de la référence anatomopathologique. Deux méthodes de recalage sont proposées, une pour le recalage IRM-TDM-TEP, l'autre pour le recalage IRM-histologie, respectivement aux

sections 2 et 3 du chapitre 4. Enfin, une fois la mise en correspondance effectuée, une approche d'analyse des corrélations entre les descripteurs issus des images *in-vivo* et le résultats de l'analyse anatomopathologique est développée au chapitre 5 et des résultats préliminaires sont présentés.

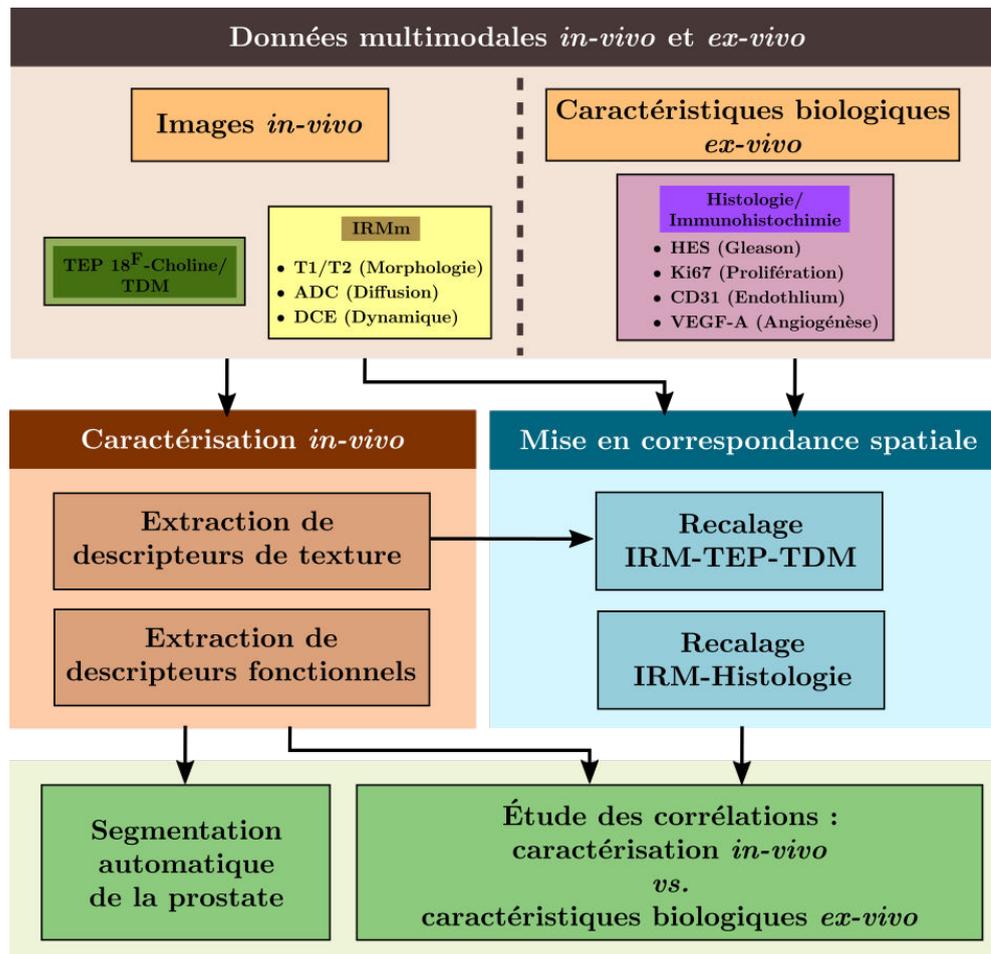


FIGURE 1.18 – Méthodologie mise en place pour l'étude des corrélations entre observations *in-vivo* et caractéristiques biologiques des tissus.

Chapitre 2

Extraction de paramètres et classification automatique : état de l'art

Sommaire

Introduction	38
1 Généralités	38
2 Extraction de caractéristiques textuelles	40
2.1 Descripteurs d'intensité	40
2.2 Statistiques de premier ordre	40
2.3 Statistiques de second ordre	40
2.4 Opérateurs de gradients	41
2.5 Histogrammes de gradients orientés (HOG : <i>Histograms of Oriented Gradients</i>)	41
2.6 Motifs binaires locaux (LBP : <i>Local Binary Pattern</i>)	43
2.7 Descripteurs de Haar	43
2.8 Filtres de Gabor	43
3 Extraction de caractéristiques fonctionnelles	45
3.1 Paramètres dynamiques en IRM de perfusion	45
3.2 Paramètres de la TEP à la choline	49
4 Sélection des paramètres	49
4.1 Test de Student	50
4.2 Test de Wilcoxon	50
4.3 Redondance minimale et pertinence maximale (mRMR : <i>minimum Redundancy Maximum Relevance</i>)	50
5 Méthodes de classification	51
5.1 K plus proches voisins (KNN : <i>K-Nearest Neighbors</i>)	51
5.2 Classifieur bayésien naïf	52
5.3 Machines à vecteurs de support (SVM : <i>Support Vector Machine</i>)	53
5.4 Forêts aléatoires (RF : <i>Random Forests</i>)	53

6	Évaluation des performances d'un classifieur	55
6.1	Sensibilité, spécificité et précision	56
6.2	Analyse ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)	57
	Conclusion	58

Introduction

La classification automatique est un outil essentiel au développement de système CAD, mais sert également à d'autres applications tels que le recalage d'images ou la segmentation automatique. Elle repose sur l'apprentissage de classifieurs à partir de données d'entraînement, qui proviennent de la caractérisation des images réalisée en amont par l'extraction de descripteurs. Elle permet ainsi, à partir des caractéristiques extraites et des règles de décision établies lors de l'apprentissage, d'associer une classe, ou une valeur, à chaque observation. Dans ce chapitre, les notions d'extraction de descripteurs texturels et fonctionnels, ainsi que la sélection de variables pertinentes sont introduites. Quelques modèles de classification parmi les plus utilisés pour la caractérisation du cancer de la prostate tels que les SVM et les RF sont ensuite présentés. Enfin, l'évaluation des performances des classifieurs conclut le chapitre.

1 Généralités

La classification automatique a pour objectif de catégoriser des observations par le biais d'algorithmes préalablement entraînés. Dans le domaine de l'imagerie médicale, elle est principalement utilisée pour réaliser un partitionnement de l'image, une détection d'anomalies éventuellement pathologiques, afin d'aider à l'établissement du diagnostic. L'apprentissage du modèle est réalisé à partir de données d'entraînement et consiste à établir des règles de décision qui seront utilisées par la suite pour réaliser la classification de nouvelles données d'entrée. Cet apprentissage vise à mettre en place des raisonnements automatiques afin d'optimiser les prédictions du modèle. Après apprentissage, le modèle est donc capable de procéder à la tâche de classification sans intervention de l'homme ; on parle alors de systèmes experts. Deux grands types de prédictions peuvent être réalisés : une classification des données d'entrée, auxquelles un label ou une classe est attribuée et qui consiste à prédire des variables discrètes en sortie, ou alors une régression qui prédit une valeur continue associée aux données (une probabilité par exemple).

Il existe plusieurs catégories d'apprentissage mais on distingue généralement les deux plus importantes : l'apprentissage supervisé et l'apprentissage non-supervisé. Lors de ce dernier, aucune information *a priori* sur les données n'est disponible afin de définir les règles de décision du modèle. Les algorithmes d'apprentissage non-supervisé ont alors pour objectif d'identifier la structure des données en se basant sur des critères statistiques. Généralement, le partitionnement des données est réalisé afin de minimiser la variance au sein d'une classe, et de maximiser la variance entre les différentes classes.

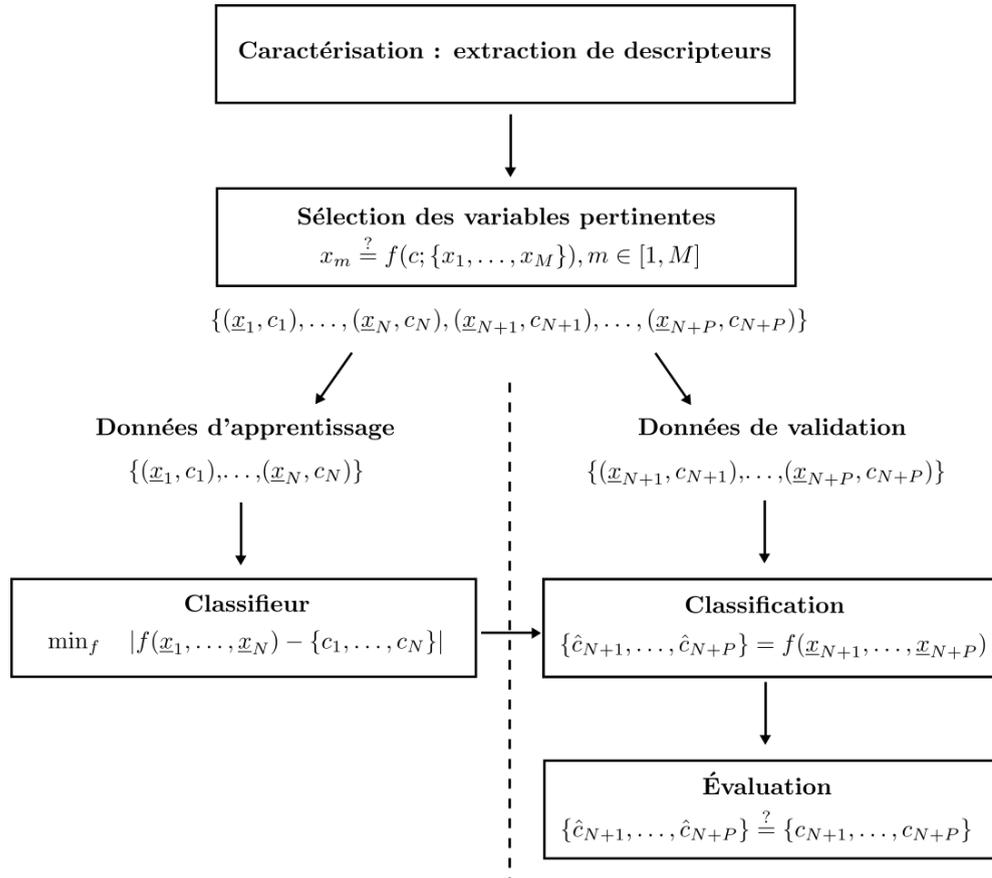


FIGURE 2.1 – Schéma de principe de l'apprentissage supervisé et de la validation. Les N premiers échantillons (couples observation/classe (x_i/c_i)) sont utilisés pour l'apprentissage du modèle, tandis que les $P - N$ suivants sont utilisés pour la validation.

Au contraire, dans le cadre de l'apprentissage supervisé, les classes associées aux observations d'entraînement sont connues (par exemple le diagnostic établi par le médecin à partir de l'imagerie). Ainsi, les règles de décisions permettant la mise en place de raisonnements automatiques sont établies à partir d'informations *a priori*. C'est l'apprentissage supervisé qui est le plus souvent utilisé dans le développement de systèmes experts, notamment dans le domaine médical pour les systèmes CAD, reposant dans la majorité des cas sur des machines à vecteurs de support (SVM : *Support Vector Machine*) et des forêts d'arbres décisionnels (RF : *Random Forests*).

Le schéma de principe apprentissage/validation est présenté par la figure 2.1. Dans la suite de ce chapitre, les observations d'entrée et les classes associées formant les échantillons d'apprentissage sont respectivement définies par $(\underline{x}_1, \dots, \underline{x}_N)$ et (c_1, \dots, c_N) . L'ensemble des classes est défini par l'ensemble fini $\mathcal{C} = \{\mathcal{C}_1, \dots, \mathcal{C}_L\}$, L étant le nombre de classes. Chaque échantillon est donc formé par un couple observation/classe (\underline{x}_i, c_i) , où $\underline{x}_i = (x_1, \dots, x_M)^T \in \mathbb{R}^M$ est un vecteur composé de M variables caractéristiques et

$c_i \in \mathcal{C}$.

Pour la classification d'images, les \underline{x}_i correspondent aux vecteurs de descripteurs extraits sur les voxels des images. Dans les deux sections suivantes sont donc présentées les caractéristiques (ou descripteurs) texturales puis fonctionnelles. Elles permettent une caractérisation, en chaque voxel, du signal observé et forment les observations en entrée du classifieur. L'objectif de ces différents types de paramètres est d'apporter des informations complémentaires. La sélection des caractéristiques pertinentes pour la classification est ensuite introduite. Les modèles de classification et l'évaluation de leurs performances sont présentés à la fin de ce chapitre

2 Extraction de caractéristiques texturales

Cette section présente l'extraction de descripteurs texturels. Ces derniers permettent de caractériser le signal observé en terme d'intensité et de texture (gradient, homogénéité...). Cette caractérisation peut être multi-échelles en calculant des paramètres sur des supports de différentes tailles, et multi-orientations. Enfin, en choisissant des descripteurs et échelles appropriés, une information de localisation anatomique peut être obtenue.

2.1 Descripteurs d'intensité

L'intensité des voxels est la première caractéristique observée dans une image. Elle peut refléter l'anatomie du patient, en fonction de la modalité d'acquisition utilisée, avec différentes structures identifiables, comme les structures osseuses en TDM ou encore les muscles et la graisse en IRM. Ainsi, utiliser des descripteurs d'intensité permet de réaliser une première caractérisation simple informant sur la nature des objets étudiés.

2.2 Statistiques de premier ordre

Les statistiques du premier ordre, présentées dans le tableau 2.1, sont composées de la moyenne, la médiane, l'écart type et la déviation absolue moyenne (MAD : *Mean Absolute Deviation*), et fournissent des informations sur le signal observé indépendamment de la configuration spatiale des valeurs des voxels. Elles sont calculées pour chaque voxel x de l'image en considérant un voisinage $V(x)$ bi- ou tridimensionnel centré sur le voxel d'intérêt.

2.3 Statistiques de second ordre

Les statistiques de second ordre sont des paramètres de texture liés à la distribution spatiale des niveau de gris dans le voisinage considéré. Les paramètres les plus utilisés sont certainement ceux de Haralick proposés dans [Haralick et al., 1973]. Ces paramètres sont obtenus à partir des matrices de cooccurrence des niveaux de gris (GLCM : *Grey Level Co-occurrence Matrix*) qui sont des matrices carrées de taille $J \times J$ où J est le nombre de niveau de gris dans l'image, chacune décrivant les transitions d'intensité

Paramètre	Formule
Moyenne	$\frac{1}{ V(x) } \sum_{y \in V(x)} I(y)$
Écart-type	$\sqrt{\frac{1}{ V(x) } \sum_{y \in V(x)} (I(y) - I(x))^2}$
MAD	$ I(x) - (\frac{1}{ V(x) } \sum_{y \in V(x)} I(y)) $
Médiane	Valeur m telle que $\#\{y \in V(x) I(y) \leq m\} = \#\{y \in V(x) I(y) \geq m\}$

TABLE 2.1 – Statistiques du premier ordre calculées en chaque voxel x sur le voisinage $V(x)$. Le symbole $\#$ représente l’opérateur cardinal, et $|\cdot|$ la valeur absolue. $I(x)$ correspond au niveau de gris du voxel x de l’image I . MAD : *Mean Absolute Deviation*.

selon une direction bien précise. Si l’échelle d’intensité est trop grande, elle peut être divisée en intervalles (bins) afin de calculer l’histogramme. La matrice GLCM moyennée sur les orientations peut également être calculée comme dans [Niaf et al., 2012]. Chaque élément de la matrice (i, j) correspond donc au nombre de fois où le niveau de gris j est dans le voisinage du niveau de gris i , fournissant ainsi $p(i, j)$, la probabilité de transition de i à j . Les principaux paramètres extraits de la matrice GLCM sont présentés dans le tableau 2.2. Tout comme les statistiques de premier ordre, les caractéristiques issues de la matrice GLCM ont été utilisées pour détecter et caractériser le cancer de la prostate en IRM en terme d’agressivité (score de Gleason) [Fehr et al., 2015, Niaf et al., 2012, Wibmer et al., 2015].

2.4 Opérateurs de gradients

Des paramètres de texture peuvent également être obtenus en appliquant un masque centré en chaque voxel de l’image pour calculer le gradient de l’intensité de l’image. Les opérateurs les plus connus sont ceux de Sobel et Prewitt. Une simple différence finie peut également être calculée pour extraire le gradient de l’image. Ces opérateurs sont présentés dans le tableau 2.3.

2.5 Histogrammes de gradients orientés (HOG : *Histograms of Oriented Gradients*)

L’Histogramme de gradients orientés a été proposé dans [Dalal and Triggs, 2005] d’après des travaux précurseurs extraits notamment de [Freeman and Roth, 1994]. Il a depuis été très utilisé en vision par ordinateur pour la détection d’objets et de personnes, démontrant des performances élevées, particulièrement lorsqu’il est associé aux motifs binaires locaux (LBP : *Local Binary Pattern*, cf. section 2.6). L’objectif des HOG est de décrire la forme locale des objets par la distribution de l’orientation des vecteurs gradients. Pour cela, l’image est divisée en régions adjacentes (ou cellules), au sein desquelles chaque voxel vote en fonction de la direction de son gradient et de son amplitude. Un histogramme représentant pour chaque bloc l’orientation du gradient est ainsi obtenu. Une étape de normalisation a été démontrée comme nécessaire afin de corriger

Paramètre	Formule
<i>Energie</i>	$\sum_{i,j} p(i,j)^2$
<i>Entropy</i>	$-\sum_{i,j} p(i,j) \log(p(i,j) + \epsilon) = H_{ij}$
<i>Homogeneity</i>	$\frac{\sum_{i,j} p(i,j)}{1+ i-j ^2}$
<i>Autocorrelation</i>	$\sum_{i,j} ij p(i,j)$
<i>Correlation</i>	$\frac{(\sum_{i,j} ij p(i,j)) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}$
<i>Dissimilarity</i>	$\sum_{i,j} i-j p(i,j)$
<i>Contrast</i>	$\sum_{i,j} i-j ^2 p(i,j)$
<i>Cluster Shade</i>	$\sum_{i,j} (i+j - \mu_x - \mu_y)^3 p(i,j)$
<i>Cluster Prominence</i>	$\sum_{i,j} (i+j - \mu_x - \mu_y)^4 p(i,j)$
<i>Variance</i>	$\sum_{i,j} (i - \mu_x)^2 p(i,j)$
<i>Sum average</i>	$\sum_{k=2}^{2N} k p_{i+j}(k)$
<i>Sum entropy</i>	$-\sum_{k=2}^{2N} p_{i+j}(k) \log(p_{i+j}(k) + \epsilon) = H_{X+Y}$
<i>Sum variance</i>	$\sum_{k=2}^{2N} (k - H_{X+Y})^2 p_{i+j}(k)$
<i>Maximum probability</i>	$\max(p(i,j))$
<i>Difference variance</i>	$\sum_{k=0}^{N-1} k^2 p_{i-j}(k)$
<i>Difference entropy</i>	$-\sum_{k=0}^{N-1} p_{i-j}(k) \log(p_{i-j}(k) + \epsilon)$
<i>Information measure of correlation (1)</i>	$\frac{H_{XY} - H_{XY1}}{\max(H_X, H_Y)}$
<i>Information measure of correlation (2)</i>	$\sqrt{1 - \exp^{-2(H_{XY2} - H_{XY})}}$
<i>Inverse difference</i>	$\sum_{i,j} \frac{p(i,j)}{1+ i-j }$
<i>Inverse difference normalized</i>	$\sum_{i,j} \frac{p(i,j)}{1+ i-j /N}$
<i>Inverse difference moment normalized</i>	$\sum_{i,j} \frac{p(i,j)}{1+(i-j /N)^2}$

TABLE 2.2 – Paramètres extraits de la matrice GLCM.

μ_x, μ_y, σ_x et σ_y sont les moyennes et écarts-type des densités partielles de probabilité p_x et p_y .

p_{i+j} et p_{i-j} correspondent respectivement à la somme et à la différence des probabilités $p(i,j)$ égalant $i+j$ et $i-j$.

H_X et H_Y sont les entropies des densités partielles p_x et p_y (cf. [Haralick et al., 1973]).

$H_{XY1} = \sum_{i,j} p(i,j) \log(p_x(i)p_y(j))$ et $H_{XY2} = \sum_{i,j} p_x(i)p_y(j) \log(p_x(i)p_y(j))$ sont des estimations d'information mutuelle (entropie jointe).

Enfin, l'ajout d'une constante infinitésimale $\epsilon > 0$ permet de garantir la stricte positivité du logarithme.

les différences d'intensité (ou de luminosité dans le cadre de la détection de personnes dans des scènes). Cette normalisation des histogrammes est réalisée sur des ensembles de cellules voisines. Afin d'obtenir un histogramme en chaque voxel, et non en chaque cellule, cette dernière peut être considérée comme une fenêtre glissante parcourant la totalité de l'image.

Opérateur	Masques
Différence finie	$D_x = [-1 \ 0 \ 1] \ D_y = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ -1 \end{bmatrix}$
Prewitt	$P_1 = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \ P_2 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ -1 & -1 & 0 \end{bmatrix} \ P_3 = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix} \ P_4 = \begin{bmatrix} -1 & -1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}$
Sobel	$S_1 = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \ S_2 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \\ -2 & -1 & 0 \end{bmatrix} \ S_3 = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -2 & -1 \end{bmatrix} \ S_4 = \begin{bmatrix} -2 & -1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 2 \end{bmatrix}$

TABLE 2.3 – Opérateurs classiques de calcul du gradient. Ces masques sont définis pour être appliqués à des images bidimensionnelles mais peuvent être étendus au cas tridimensionnel.

2.6 Motifs binaires locaux (LBP : *Local Binary Pattern*)

Les LBP sont également des descripteurs très utilisés en analyse de texture et en classification automatique [Ojala et al., 2002, Shi et al., 2013]. Le principe, décrit dans la figure 2.2, est de comparer, pour chacun des voxels de l'image, son intensité avec celles de ses voisins au moyen d'un simple opérateur de supériorité. Le voisinage est défini par un cercle centré sur le voxel considéré, sur lequel des points régulièrement espacés définissent les positions dont les intensités après interpolation sont comparées à la valeur centrale. Si cette dernière est supérieure ou égale à la première voisine, la valeur de 1 est attribuée à cette comparaison. En revanche, on attribue un 0 si la valeur est plus faible. Cette opération est réalisée sur l'ensemble du voisinage, associant alors un motif binaire (de 1 et 0) au voxel central. La valeur décimale correspondante est ainsi utilisée comme descripteur.

2.7 Descripteurs de Haar

Les descripteurs de Haar sont similaires aux ondelettes de Haar et ont été beaucoup utilisés, par exemple pour l'analyse de texture et la détection et reconnaissance d'objets. Le principe de ces descripteurs est de calculer l'intégrale des intensités de l'image sur des formes carrées ou rectangulaires afin d'extraire des éléments basiques. La figure 2.3 présente quelques uns de ces descripteurs. Dans [Viola and Jones, 2001], les auteurs ont introduit une façon de réduire le coût de calcul nécessaire à leur extraction au moyen d'images intégrales (SAT : *Summed Area Table*). Cette approche permet d'extraire une grande quantité de descripteurs de bord, de ligne et de points à plusieurs échelles et suivant plusieurs orientations, comme présenté dans la figure 2.3 et introduit dans [Lienhart and Maydt, 2002].

2.8 Filtres de Gabor

Les filtres de Gabor sont définis comme la modulation d'une fonction gaussienne par une sinusoïde. Des études ont démontré que le système de perception visuelle chez

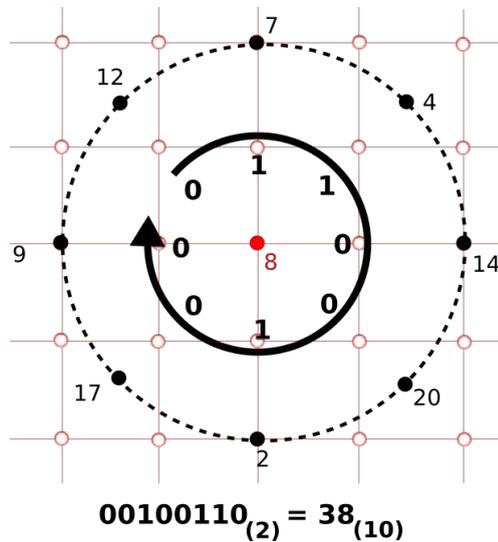


FIGURE 2.2 – Exemple de calcul de LBP avec un voisinage circulaire à 8 points et un rayon de 2 voxels.

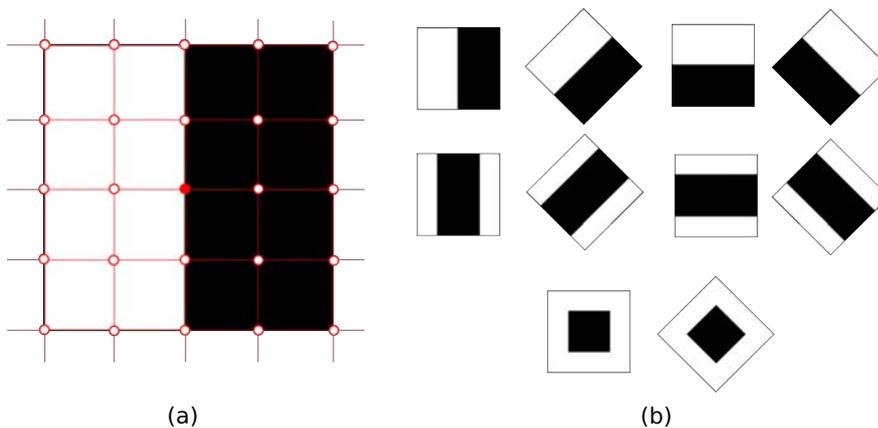


FIGURE 2.3 – (a) Principe des descripteurs de Haar : l'intégrale des intensités des pixels (points) est calculée sur les deux régions noire et blanche. La somme obtenue sur la zone noire est soustraite à celle obtenue sur la zone blanche et le résultat est assigné au pixel central (point rouge). (b) Exemples de descripteurs de Haar selon plusieurs orientations : descripteurs de bords (haut), de lignes (milieu) et de points (bas).

l'homme est très proche du principe des filtres de Gabor et ont démontré leur efficacité pour la caractérisation de texture [Cho et al., 2011, Marčelja, 1980, Serre et al., 2007]. En analyse d'image, les filtres utilisés sont généralement bidimensionnels et définis par :

$$\mathcal{G}(x, y; x_0, y_0, \sigma_u, \sigma_v, \theta, \lambda, \phi) = G(x, y; x_0, y_0, \sigma_u, \sigma_v, \theta, \lambda)S(x, y; x_0, y_0, \theta, \lambda, \phi) \quad (2.1)$$

où G et S sont respectivement l'enveloppe gaussienne et la sinusoïde plane définis par :

$$G(x, y; x_0, y_0, \sigma_u, \sigma_v, \theta, \lambda) = \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{x_r^2}{\sigma_u^2} + \frac{y_r^2}{\sigma_v^2} \right) \right]$$

$$S(x, y; x_0, y_0, \theta, \lambda, \phi) = \exp \left[i \left(\frac{2\pi x_r}{\lambda} + \phi \right) \right]$$

avec σ_u et σ_v les écarts-type de la gaussienne selon le grand et le petit axe, λ et ϕ la longueur d'onde et la phase de la sinusoïde et x_r et y_r les coordonnées centrées et orientées définies par :

$$x_r = (x - x_0)\cos\theta + (y - y_0)\sin\theta$$

$$y_r = -(x - x_0)\sin\theta + (y - y_0)\cos\theta$$

où (x_0, y_0) est l'origine de la gaussienne et θ est l'orientation du filtre.

En choisissant ainsi des échelles et orientations adaptées, il est possible de construire un banc de filtres mettant en évidence des structures d'intérêts. Les filtres de Gabor ont été utilisés dans différentes applications du traitement d'image, telles que le recalage [Ou et al., 2011, Shen et al., 2006] et la classification [Buciu and Gacsadi, 2009], ainsi que pour la segmentation de la prostate [Shen et al., 2003] ou la détection du cancer en imagerie ultrasonore [Mohamed et al., 2003].

3 Extraction de caractéristiques fonctionnelles

Les caractéristiques texturales présentées dans la section précédente peuvent être extraites sur toutes les images, quelle que soit la modalité considérée. Cependant, comme présenté dans le chapitre 1, certaines modalités permettent une caractérisation fonctionnelle des organes. C'est notamment le cas de la TEP et de l'IRM de perfusion. Des caractéristiques fonctionnelles peuvent alors être extraites spécifiquement, de façon à décrire par exemple la vascularisation et la perméabilité des tissus en IRM dynamique, ou encore la prolifération des cellules cancéreuses en TEP-Choline.

3.1 Paramètres dynamiques en IRM de perfusion

Les cellules cancéreuses, afin de proliférer rapidement produisent des facteurs d'angiogénèse, tels que le VEGF, augmentant ainsi la densité vasculaire et la perméabilité des capillaires dans les tissus pathologiques. L'objectif de l'IRM dynamique est donc d'analyser ces caractéristiques par le suivi d'un produit de contraste injecté. Différents paramètres descriptifs ont été proposés pour, à partir des images acquises, caractériser la cinétique de l'agent de contraste (AG).

3.1.1 Caractérisation du signal brut

En IRM de perfusion, le signal brut correspond a une acquisition rapide de pondération en T_1 , sensible au bruit et aux inhomogénéités de champs, et dépendant des machines et paramètres d’acquisition. Le signal observé est un mélange entre le T_1 des tissus (valeur initiale T_{10} avant injection) et le T_1 lié à la présence d’AG. Il est alors nécessaire de réaliser une normalisation du signal afin d’isoler le T_1 uniquement lié à l’AG avant d’extraire des paramètres.

Normalisation du signal T_1 La normalisation est généralement réalisée en réduisant le T_1 mesuré par sa valeur initiale, obtenant ainsi le taux de relaxation $\Delta R_1 = \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_{10}}$ qui est lié à la concentration C en gadolinium [Tofts, 2010] :

$$\Delta R_1 = r_1 C \quad (2.2)$$

avec r_1 la relaxivité de l’agent de contraste, généralement choisie égale à $4.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ pour le gadolinium d’après des mesures *in-vitro* [Tofts, 2010]. Le signal lié à la concentration en AG est alors :

$$\frac{S}{S_0} = \frac{(1 - \exp^{-\frac{T_R}{T_1}}) \sin(\alpha)}{1 - \exp^{-\frac{T_R}{T_1}} \cos(\alpha)} \quad (2.3)$$

où S_0 est le signal relaxé avant injection du bolus, T_R est le temps de répétition et α est l’angle de bascule. En combinant ces équations, il est alors possible d’obtenir la concentration C en agent de contraste à partir du signal brut.

Extraction de caractéristiques semi-quantitatives Après normalisation du signal, de nombreuses caractéristiques peuvent être extraites à partir de la courbe de réhaussement de contraste, traduisant pour chaque voxel l’évolution du contraste image par image. Ces caractéristiques quantifient entre autres la rapidité de la prise de contraste et du lavage des tissus, supposés plus rapides dans les tissus pathologiques de par leur perméabilité. Les caractéristiques extraites sont présentées dans le tableau 2.4 et une explication graphique est donnée dans la figure 2.4.

Paramètre	Description
S_{max}	Valeur maximale
$S_{5\%}$	5% de la valeur maximale
$S_{95\%}$	95% de la valeur maximale
T_{max}	Temps correspondant à la valeur maximale
$T_{5\%}$	Temps nécessaire pour atteindre 5% de la valeur maximale
$T_{95\%}$	Temps nécessaire pour atteindre 95% de la valeur maximale
WI	<i>Wash-In</i> : pente de réhaussement
WO	<i>Wash-Out</i> : pente de lavage

TABLE 2.4 – Caractéristiques semi-quantitatives en IRM dynamique.

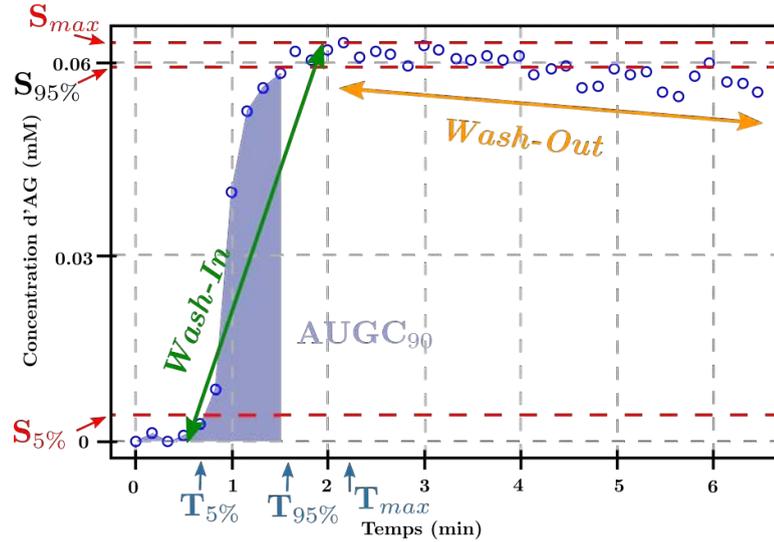


FIGURE 2.4 – Courbe de réhaussement et caractéristiques semi-quantitatives.

3.1.2 Modélisation pharmacocinétique de Tofts

En plus de quantifier le signal brut normalisé au moyen de caractéristiques semi-quantitatives, il est possible de modéliser la cinétique de l'AG dans les tissus afin d'extraire des paramètres physiologiques. Pour cela, il est essentiel de définir un modèle décrivant les structures et échanges entre les tissus. Le modèle bicompartimental de Tofts [Tofts et al., 1999] présenté dans la figure 2.5 décrit les échanges entre le compartiment vasculaire et l'espace extracellulaire extravasculaire (EEE). Il est basé sur quatre hypothèses : (1) la concentration en agent de contraste est supposée homogène dans les deux compartiments ; (2) les échanges entre ces compartiments sont linéaires, bidirectionnels et symétriques ; (3) le flux sanguin F est constant entre l'entrée et la sortie ; et (4) la contribution du compartiment vasculaire est négligeable.

Paramètre	Description
K_{trans}	Constante de transfert entre le compartiment vasculaire et l'EEE (en min^{-1})
K_{ep}	Taux de transfert de l'EEE vers le compartiment vasculaire (en min^{-1}) ($K_{ep} = \frac{K_{trans}}{V_e}$)
V_e	Fraction du volume EEE
AUGC ₉₀	Aire sous la courbe de 0 à 90 secondes après injection de l'AG

TABLE 2.5 – Paramètres quantitatifs extraits de la modélisation de Tofts en IRM dynamique en chaque voxel.

La concentration en produit de contraste $C(t)$ est alors régie par l'équation différentielle :

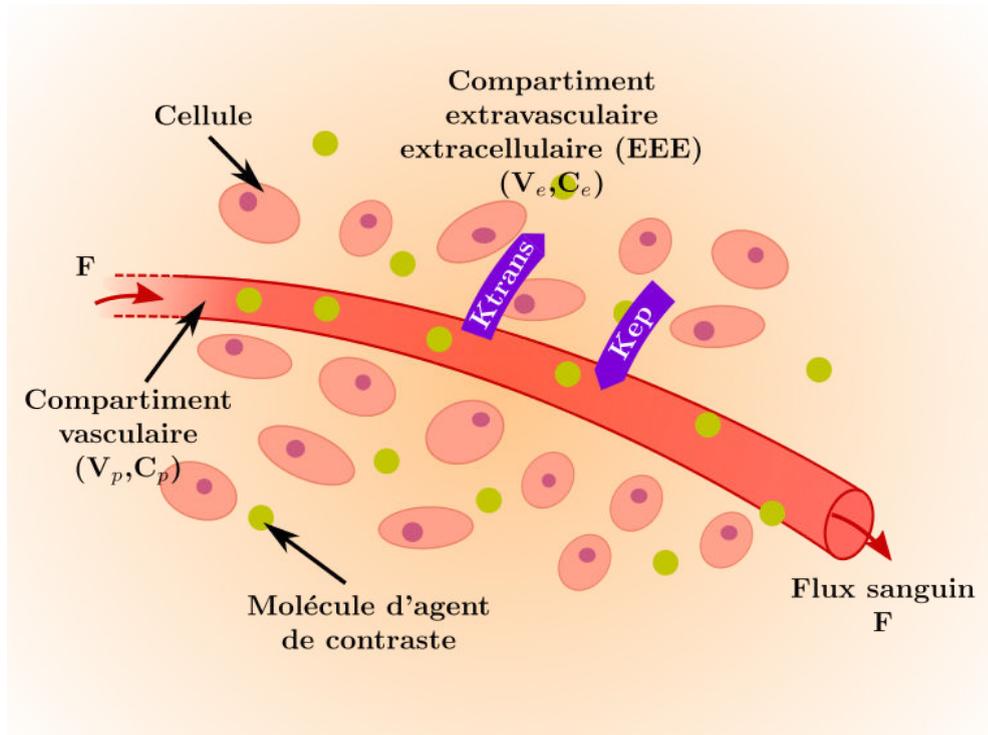


FIGURE 2.5 – Schéma du modèle bicompartmental.

$$\frac{dC(t)}{dt} = K_{trans} \left(AIF(t) - \frac{C(t)}{v_e} \right) = K_{trans} AIF(t) - k_{ep} C(t) \quad (2.4)$$

où $AIF(t)$ est la fonction d'entrée artérielle (AIF : *Arterial Input Function*) qui correspond à la concentration d'AG dans le plasma artériel (artère fémorale), et les paramètres extraits de cette modélisation sont présentés dans le tableau 2.5. La réponse impulsionnelle des tissus à un pic de concentration est donnée par :

$$h(t) = K_{trans} e^{-k_{ep} t} \quad (2.5)$$

La solution de ce système est alors le résultat de la convolution de la réponse impulsionnelle par la fonction AIF :

$$\begin{aligned} C(t) &= AIF(t) * h(t) = AIF(t) * \left(K_{trans} e^{-k_{ep} t} \right) \\ &= K_{trans} \int_0^t AIF(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \end{aligned} \quad (2.6)$$

Un exemple de modélisation de la cinétique de l'AG en un voxel est présenté par la figure 2.6.

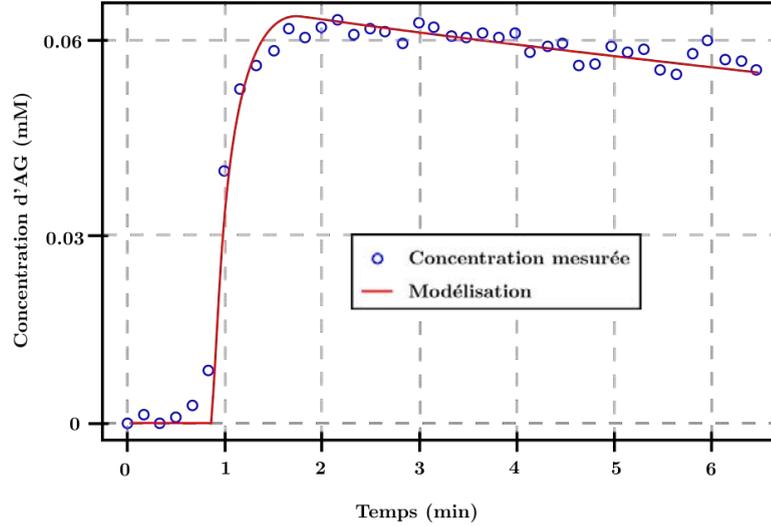


FIGURE 2.6 – Modélisation de la cinétique de l'AG par le modèle bicompartimental [Tofts et al., 1999].

3.2 Paramètres de la TEP à la choline

La choline est une molécule intervenant dans la synthèse des membranes cellulaires et s'accumule dans les cellules cancéreuses prostatiques qui prolifèrent rapidement. La TEP à la choline fournit ainsi une information sur l'agressivité du cancer, qui est liée à la prolifération, par le biais du signal observé. Afin de rendre comparables les images d'un individu à un autre, le signal brut est converti en SUV (*Standardized Uptake Value*), défini par :

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentration d'activité (Bq/mL)}}{\text{Activité injectée au patient (Bq)}} \times \text{Masse du patient (g)} \quad (2.7)$$

où Bq est le becquerel, unité du système international pour l'activité d'un radionucléide, correspondant à une désintégration par seconde, et la concentration d'activité est le signal brut observé. En faisant les hypothèses d'une distribution uniforme du radiotracer dans l'organisme et d'une densité unitaire des tissus observés (1 g/mL), le SUV est égal à 1 dans tout l'organisme. Une hyperfixation est alors définie par un $\text{SUV} > 1$. D'autres descripteurs sont extraits après segmentation de la tumeur, généralement par seuillage des valeurs de SUV relativement au SUV max. Sont alors extraits des paramètres tels que le SUV moyen et le volume de la tumeur (MTV : *Metabolic Tumor Volume*) [Yoneyama et al., 2014].

4 Sélection des paramètres

De nos jours, grâce à la puissance de calcul disponible et au développement de nouveaux algorithmes, les méthodes de classification et les modèles prédictifs peuvent faire

intervenir une quantité de données qui ne cesse de croître. Il est alors possible d'extraire le maximum d'information contenue dans les données afin d'augmenter les capacités prédictives des modèles entraînés. Cependant, cette augmentation de la dimensionnalité implique une croissance exponentielle de la complexité, en terme de coût de calcul mais également de robustesse. En effet, ce surplus d'information se traduit souvent par un bruitage des liens intrinsèques entre les données, en raison de la redondance entre certaines variables caractéristiques et de leur manque de pertinence, dégradant ainsi les performances du classifieur. Les ensembles d'apprentissage mal construits comportant un grand nombre de variables devant un nombre réduit d'observations ont généralement tendance à mener au surapprentissage, ce qui correspond à une mauvaise généralisation des liens entre les données. Pour surmonter ce problème, une sélection des caractéristiques est souvent indispensable afin de conserver les variables pertinentes uniquement. Ce thème de recherche est un problème classique en bioinformatique, notamment dans l'analyse de micro-carottes de tissus (TMA : *Tissue MicroArrays*) où l'influence de l'expression de milliers de gènes sur des pathologies est étudiée.

Les méthodes de sélection de base, dites de type filtre, réalisent la sélection des variables sans considérer d'informations *a priori* pouvant provenir du modèle de classification utilisé par la suite. Cependant, elles sont simples à mettre en oeuvre et permettent d'identifier les caractéristiques corrélées. Les méthodes les plus utilisées sont le test de Student et la méthode de redondance minimale et pertinence maximale.

4.1 Test de Student

Le test de Student est un test statistique qui peut être utilisé pour tester l'égalité de la moyenne de deux variables. Un simple test sur chacune des variables peut être réalisé en comparant les valeurs obtenues sur les deux classes. Si l'hypothèse d'égalité est rejetée pour une variable, elle est alors considérée comme significativement informative pour le problème de classification. De même, sa corrélation avec les autres variables peut être étudiée. Cependant, le test de Student est un test paramétrique faisant l'hypothèse que les variables étudiées suivent des distributions normales, ce qui n'est pas toujours vérifié.

4.2 Test de Wilcoxon

Le test de Wilcoxon [Wilcoxon, 1945] est, au même titre que le test de Student, un test statistique permettant de tester l'égalité de la moyenne de deux variables. Cependant, contrairement au test de Student, il s'agit d'un test non-paramétrique qui ne nécessite pas de vérifier les hypothèses de distribution normale des échantillons et d'égalité des variances.

4.3 Redondance minimale et pertinence maximale (mRMR : *minimum Redundancy Maximum Relevance*)

L'algorithme de redondance minimale et de pertinence maximale (mRMR) a pour objectif de sélectionner, parmi un ensemble de descripteurs, les variables les plus perti-

nentes pour le problème de classification tout en minimisant la redondance au sein du sous-ensemble de variables pertinentes sélectionnées. Proposé dans [Peng et al., 2005], l'algorithme repose sur l'information mutuelle (IM) afin d'évaluer la pertinence des variables et la redondance du sous-ensemble construit. L'IM de deux variables est une mesure de leur dépendance statistique et est liée au concept d'entropie définissant la quantité d'information contenue dans une variable. Si on considère deux variables aléatoires continues X et Y , leur IM est définie par :

$$IM(X, Y) = \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} p(x, y) \log \frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} dx dy \quad (2.8)$$

où $p(x, y)$ est la densité de probabilité jointe et $p(x)$ et $p(y)$ sont respectivement les densités de probabilité de X et Y . Dans le cas discret, il suffit de remplacer les intégrales par des sommes. La sélection des variables caractéristiques est alors réalisée au moyen d'un processus itératif maximisant à chaque étape le critère mRMR. Cela revient alors à maximiser le critère de pertinence D tout en minimisant le critère de redondance R calculés comme suit :

$$D = \frac{1}{|S|} \sum_{x_i \in S} IM(x_i, c) \quad (2.9)$$

et,

$$R = \frac{1}{|S|^2} \sum_{x_i, x_j \in S} IM(x_i, x_j) \quad (2.10)$$

S étant le sous-ensemble de variables sélectionnées à l'itération courante. Le critère de pertinence D compare les descripteurs x_i aux classes c (valeurs de sorties), tandis que le critère de redondance R compare les descripteurs deux à deux. Ce processus itératif ordonne ainsi les variables en fonction du critère mRMR.

5 Méthodes de classification

5.1 K plus proches voisins (KNN : K-Nearest Neighbors)

L'algorithme KNN est un des algorithmes de classification les plus simples, reposant sur les plus proches données d'apprentissage (\underline{x}_i, c_i) d'une nouvelle donnée d'entrée \underline{x}_j pour la classifier. La distance entre \underline{x}_j et chaque \underline{x}_i est mesurée, permettant ainsi de trier les données d'apprentissage, et une classification ou une régression peut être réalisée. Dans le premier cas, on affecte à la nouvelle donnée la classe c_i majoritaire parmi les K plus proches échantillons d'entraînement. Dans le second cas, il s'agit d'attribuer à \underline{x}_j la moyenne des valeurs caractéristiques des K plus proches voisins. Un exemple de classification KNN est présenté dans la figure 2.7. L'approche KNN a été utilisée pour des approches CAD du cancer de la prostate en imagerie ultrasonore et IRMm [Basavanhally et al., 2015, Madabhushi et al., 2006, Niaf et al., 2012]

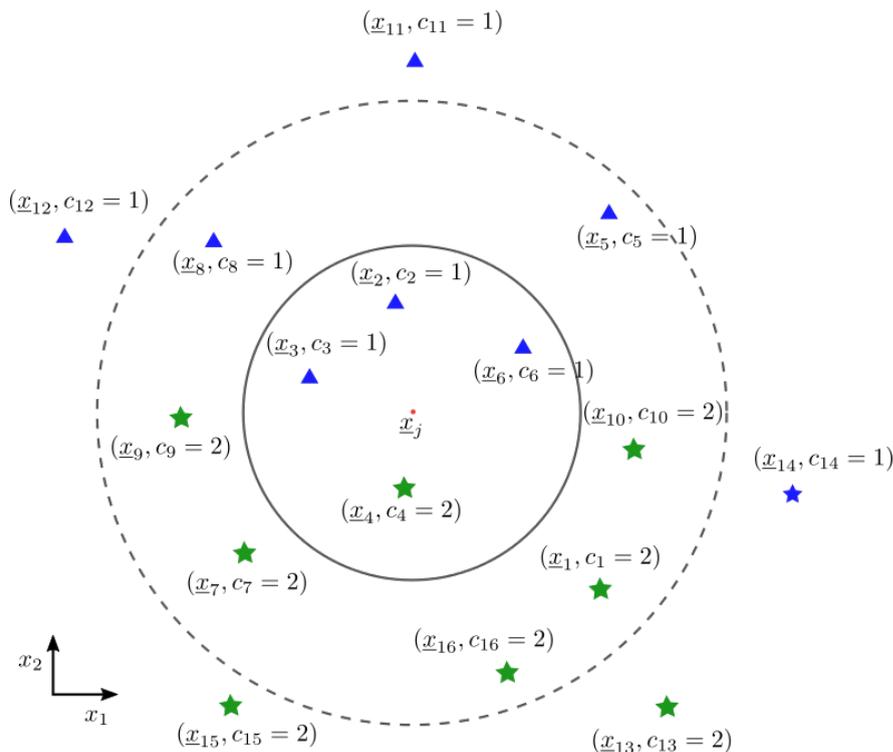


FIGURE 2.7 – Classification KNN de la donnée x_j dans un espace à 2 caractéristiques (x_1, x_2) . Dans le cas où $K=4$ (cercle en trait plein), la classe attribuée à x_j est $c_j = 1$. En revanche, dans le cas où $K=11$ (cercle en pointillés), $c_j = 2$.

5.2 Classifieur bayésien naïf

Le classifieur bayésien est un classifieur probabiliste qui repose sur le théorème de Bayes :

$$p(c|x_1, \dots, x_M) = \frac{p(x_1, \dots, x_M|c)p(c)}{p(x_1, \dots, x_M)} \quad (2.11)$$

Il s'agit d'un modèle linéaire probabiliste simple, mais dans lequel les variables caractéristiques d'entrées (x_1, \dots, x_M) sont considérées indépendantes. On parle de classification naïve. La probabilité conditionnelle $p(x_1, \dots, x_M|c)$ peut alors s'écrire comme le produit $\prod_{i=1}^M p(x_i|c)$. Généralement, la classification des données d'entrée est réalisée en appliquant la règle du maximum *a posteriori* (MAP) qui consiste à sélectionner l'hypothèse (la classe) la plus probable, en maximisant le produit de la vraisemblance et de la distribution *a priori* des classes :

$$\hat{c} = \arg \max_{c \in \mathcal{C}} p(c) \prod_{i=1}^M p(x_i|c) \quad (2.12)$$

Dans le cadre du cancer de la prostate, la classification naïve bayésienne a été uti-

lisée pour la détection automatique de cellules et de noyaux pour l'estimation du score de Gleason [Naik et al., 2008], ou des foyers tumoraux dans des échantillons de biopsies [Doyle et al., 2012]. Elle a également été utilisée pour la segmentation automatique de la glande prostatique en imagerie ultrasonore [Ghose et al., 2011a, 2012c] ou le développement de systèmes CAD à partir de données de SRM [Basavanhally et al., 2015].

5.3 Machines à vecteurs de support (SVM : *Support Vector Machine*)

Les SVM font partie des classifieurs linéaires tout comme le classifieur bayésien naïf. Le principe des SVM est de trouver le séparateur linéaire optimal (hyperplan \mathcal{H}) entre deux classes (ou plus, mais on considère ici une classification binaire pour l'explication) dans l'espace de représentation des données d'entrée, défini par l'équation :

$$\mathcal{H}(\underline{\beta}, \beta_0) = \{\underline{x} \in \mathbb{R}^M \mid \underline{\beta}^T \underline{x} + \beta_0 = 0\} \quad (2.13)$$

où $\underline{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_M)$ est un vecteur orthogonal au plan et β_0 est l'intercept. L'hyperplan $\mathcal{H}(\underline{\beta}, \beta_0)$ optimal est celui qui maximise la distance entre les observations des différentes classes d'après l'idée de Vladimir Vapnik proposée dans [Boser et al., 1992], et on appelle marge la distance entre l'hyperplan et les échantillons les plus proches, nommés vecteurs de support. La recherche de l'hyperplan optimal peut donc être formulée comme le problème d'optimisation suivant :

$$\arg \max_{\underline{\beta}, \beta_0} \min_i \{ \|\underline{x} - \underline{x}_i\| : \underline{x} \in \mathbb{R}^M, \underline{\beta}^T \underline{x} + \beta_0 = 0 \} \quad (2.14)$$

Dans le cas d'un problème linéairement séparable (cf. figure 2.8(a)), il est possible de trouver un tel hyperplan \mathcal{H} optimal qui maximise les marges. En revanche, lorsque le problème n'est pas linéairement séparable (cf. figure 2.8(b)), l'équation d'un plan ne permet pas de classer correctement les données d'entrée. Il existe une astuce, nommée astuce du noyau ou *kernel trick*, qui consiste à projeter les données dans un nouvel espace de dimension supérieure dans lequel une séparatrice linéaire peut alors éventuellement être trouvée. Cette redéfinition du problème dans un nouvel espace est réalisée en appliquant une transformation non-linéaire ϕ aux données à l'aide d'une fonction noyau.

Les SVM ont également été étudiés dans le cadre de système CAD pour le cancer de la prostate [Basavanhally et al., 2015, Niaf et al., 2012].

5.4 Forêts aléatoires (RF : *Random Forests*)

Les forêts aléatoires, introduites dans [Breiman, 2001], font partie des méthodes d'ensemble (combinant plusieurs classifieurs) pour la classification et la régression. Un classifieur RF est une combinaison d'arbres de décision (cf. figure 2.10) qui établissent chacun une partition de l'espace des données d'entrée afin de réaliser une classification. Le principal inconvénient des arbres de décisions pour la classification et la régression (CART : *Classification And Regression Tree* [Breiman, 1984]) est leur variance élevée.

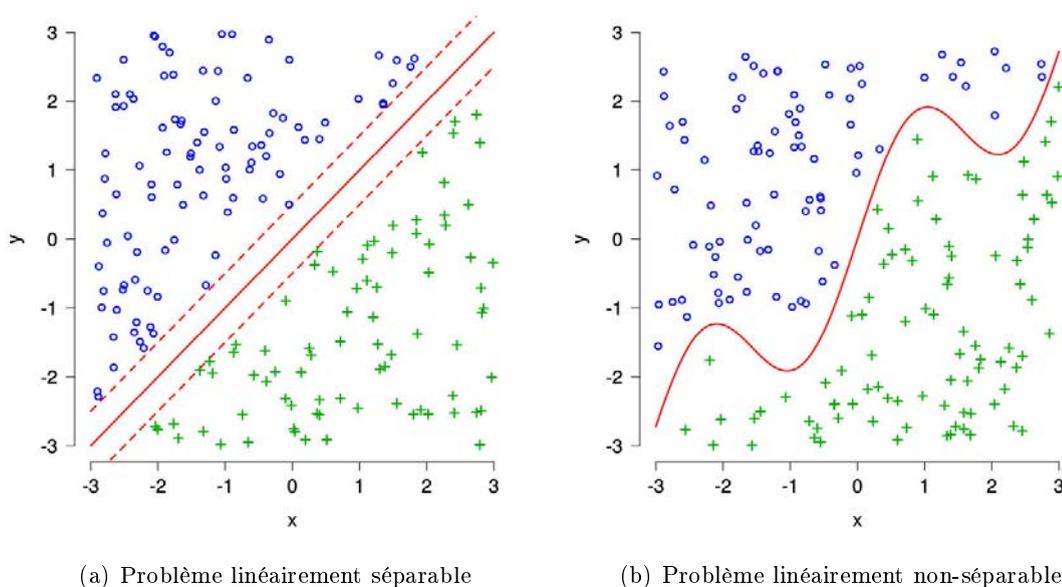


FIGURE 2.8 – Exemple de problèmes linéairement séparable 2.8(a) et non-séparable 2.8(b). Dans le premier cas, l'hyperplan optimal (ligne rouge) existe et maximise les marges. Dans le second cas, il est impossible de trouver un hyperplan séparateur des données, il faut utiliser l'astuce du noyau.

Ainsi, d'un arbre à l'autre, le résultat de la classification variera fortement. L'idée principale proposée par Breiman afin de diminuer la variance de la classification est de combiner plusieurs prédicteurs obtenus après apprentissage d'arbres de décision. Lorsque tous les arbres ont été construits, l'agrégation est réalisée en moyennant l'ensemble des prédicteurs, créant ainsi un prédicteur global plus robuste.

Chacun des arbres de décision appartenant à la forêt est construit à partir d'un sous-ensemble des données d'apprentissage, parmi lesquelles les observations sont aléatoirement sélectionnées avec remplacement autorisé, permettant ainsi d'obtenir des observations répétées au sein d'un même sous-ensemble (cf. figure 2.9). Un tel sous-ensemble d'apprentissage est appelé échantillon *bootstrap* et on parle alors d'agrégation *bootstrap* ou *bagging*. L'application du *bagging* aux arbres de décision permet de construire une forêt aléatoire et ainsi d'obtenir un prédicteur plus stable et plus robuste au surapprentissage.

La construction d'un arbre est réalisé au cours d'un processus itératif en maximisant la séparation des données de classes différentes. À chaque noeud n , m variables sont tirées au hasard, sans remise et avec une probabilité uniforme. Pour chacune d'entre elles, le seuil optimal est recherché. La variable $x^{(n)}$ associée au seuil $\theta^{(n)}$ réalisant la meilleure séparation des données est alors conservée. Les observations sont séparées en deux groupes en fonction de ce seuillage et arrivent sur les noeuds suivants. Lorsque les

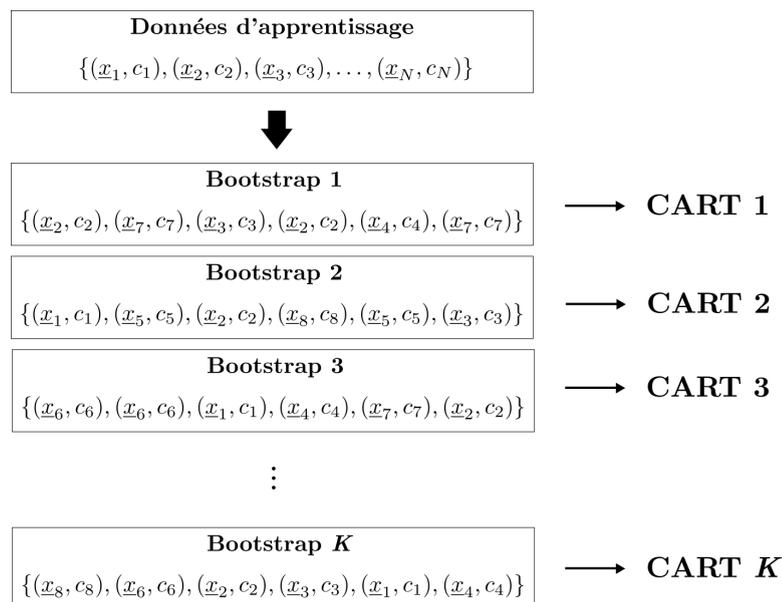


FIGURE 2.9 – Création d'échantillons bootstrap avec remplacement à partir du jeu de données d'apprentissage.

observations au niveau d'un noeud sont toutes de la même classe, alors la construction de la branche est terminée. La croissance de l'arbre s'arrête lorsque toutes les branches ont été construites, ce qui correspond à la profondeur de construction maximale. Il est cependant possible de choisir une profondeur fixe lors de la construction du modèle.

La proposition de Breiman de sélectionner aléatoirement quelques variables à analyser en chaque noeud permet de construire des arbres décorrélés au sein de la forêt. On parle alors de RF à entrée aléatoire ou *random input* (RF-RI). Il s'agit de la variante de RF la plus utilisée car elle améliore les performances du bagging (Breiman 2001). En effet, en plus de l'échantillonnage bootstrap, la sélection aléatoire des variables étudiées à chaque noeud entraîne la construction d'arbres très différents les uns des autres, sans toutefois dégrader leur performances, rendant ainsi le prédicteur agrégé plus robuste et permettant une meilleure généralisation des liens intrinsèques entre les données.

Les RF ont été utilisés pour la segmentation de la prostate en IRM [Ghose et al., 2012b] et en imagerie ultrasonore [Ghose et al., 2012a], ou encore pour la détection des tumeurs sur des lames HES [Litjens et al., 2015].

6 Évaluation des performances d'un classifieur

L'objectif est d'estimer le niveau de confiance qui peut être attribué aux résultats fournis par le classifieur après entraînement. Plusieurs méthodes ont alors été développées afin d'évaluer le classifieur, généralement sur des données n'ayant pas servi à l'apprentissage afin de ne pas biaiser la validation. Les critères d'évaluation les plus fréquemment utilisés sont les valeurs de sensibilité, de spécificité et de précision ainsi

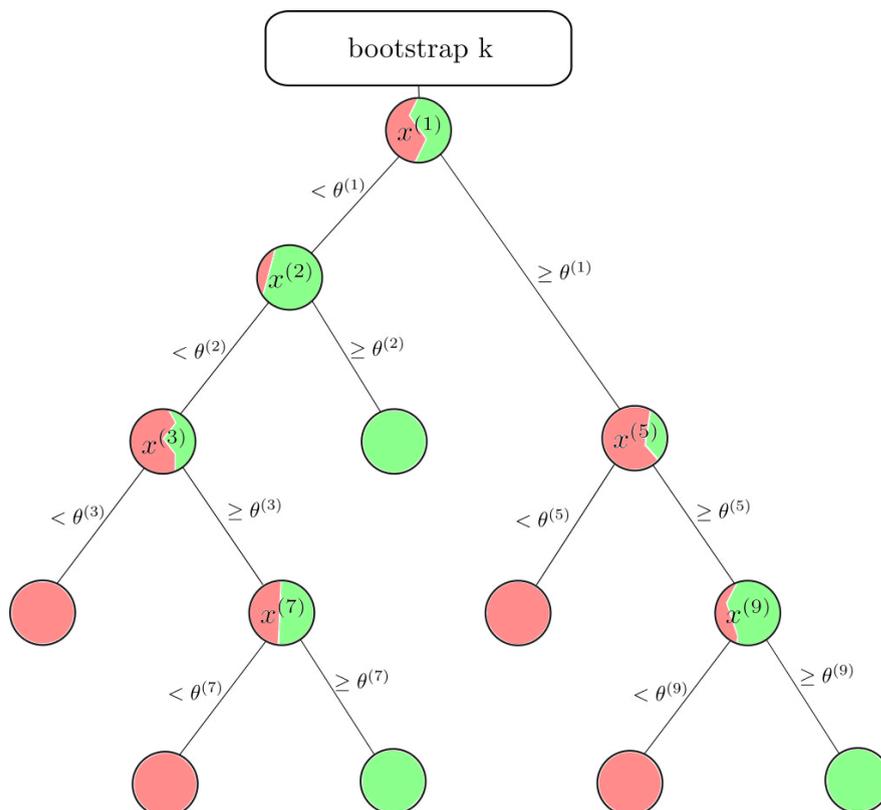


FIGURE 2.10 – Arbre de décision construit à partir d'un échantillon bootstrap.

que l'analyse ROC.

6.1 Sensibilité, spécificité et précision

La sensibilité, la spécificité et la précision sont des mesures permettant d'évaluer les performances de classification d'un modèle binaire (hypothèse vérifiée ou rejetée). La sensibilité mesure la capacité du classifieur à détecter les observations associée à une hypothèse vérifiée, tandis que la spécificité évalue sa capacité à écarter celles associées à une hypothèse rejetée. La précision quantifie la performance globale du classifieur. Elles sont calculées comme suit :

$$\text{Sensibilité} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2.15)$$

$$\text{Spécificité} = \frac{VN}{FP + VN} \quad (2.16)$$

$$\text{Précision} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN} \quad (2.17)$$

où VP , FP , VN et FN représentent respectivement les vrais positifs, les faux

positifs, les vrais négatifs et les faux négatifs.

6.2 Analyse ROC (*Receiver Operating Characteristic*)

Le calcul des valeurs de sensibilité et de spécificité est réalisé pour un résultat de classification binaire. En faisant varier le seuil de décision du classifieur, plusieurs valeurs peuvent être calculées et ainsi permettre le tracé de la courbe de la sensibilité en fonction de la valeur (1-spécificité) : il s'agit de la courbe ROC. Chaque point de la courbe est alors associé à un seuil donné. Un exemple de courbe ROC est présenté dans la figure 2.11 décrivant les performances du classifieur entraîné. L'aire sous la courbe (AUC : *Area Under the Curve*) est alors calculée afin de décrire quantitativement la performance globale du classifieur. Une manière courante de sélectionner le meilleur seuil de détection afin de réaliser une classification est de minimiser la distance entre la courbe et le point de classification optimale (sensibilité=1, spécificité=1). On peut également maximiser la distance entre la courbe et la ligne de décision aléatoire. En effet, cette dernière correspond à la courbe ROC du pire classifieur (tirage aléatoire "pile ou face"), et une courbe sous cette ligne correspond à un classifieur se trompant dans la majorité des cas, dont il suffit d'inverser les décisions.

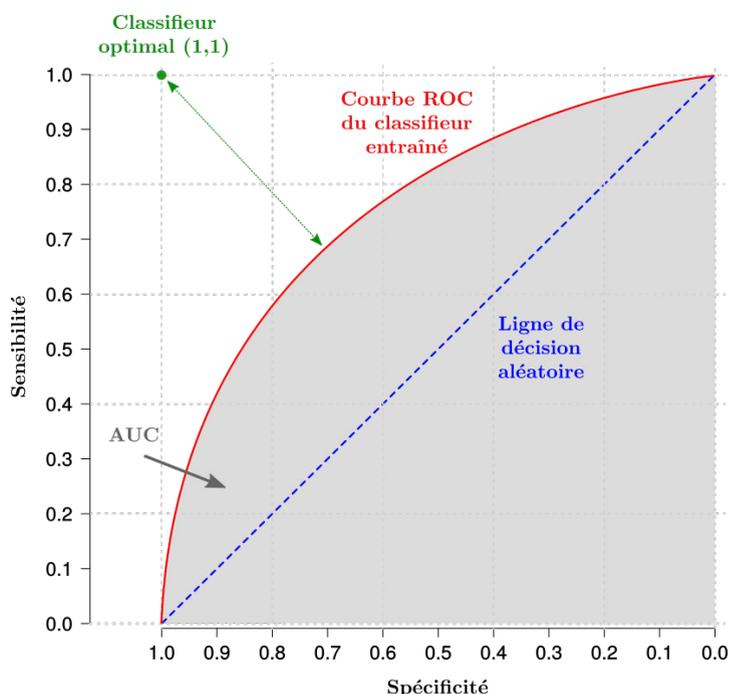


FIGURE 2.11 – Exemple de courbe ROC.

Conclusion

Dans ce chapitre, les bases de l'apprentissage et de la classification automatique ont été présentées. Premièrement, une description de l'extraction de descripteurs texturaux tels que les descripteurs de Haar et les ondelettes de Gabor, ainsi que de paramètres fonctionnels en IRM dynamique et TEP à la choline, a été réalisée. Le choix des descripteurs extraits est crucial et doit être réalisé en cohérence avec les structures à identifier. Ensuite, la sélection de variables pertinentes au moyen de différents critères a été présentée. Cette étape de sélection de descripteurs permet de réduire la taille des ensembles d'apprentissage mais peut également limiter le risque de surapprentissage des classifieurs. Enfin, les modèles de classification les plus utilisés dans la problématique du cancer de la prostate, tels que les SVM et les RF, ainsi que l'évaluation de leurs performances, ont été introduits. Cet état de l'art n'est pas exhaustif, d'autres approches de classification pouvant également être considérées dans le contexte des systèmes CAD, telles que les approches d'apprentissage profond (*Deep Learning*), qui ont récemment fait leur apparition et permis d'importants progrès en intelligence artificielle. Dans le prochain chapitre, une première application de la classification automatique en lien avec le développement d'un système CAD pour le cancer de la prostate est réalisée : la segmentation automatique de la prostate en IRM et en TDM.

Chapitre 3

Segmentation automatique de la prostate

Sommaire

Introduction	59
1 État de l'art et approche proposée	60
1.1 Catégories de méthodes	60
1.2 Méthodes hybrides	61
1.3 Approche proposée	62
2 Méthode de segmentation de la prostate	63
2.1 Segmentation par classification automatique de la prostate .	63
2.2 Régularisation de forme	66
2.3 Évaluation de la segmentation : comparaison à une approche basée atlas	69
3 Données	70
3.1 TDM	70
3.2 IRM	70
4 Résultats et discussion	71
4.1 Sélection des caractéristiques pertinentes	71
4.2 Segmentation par classification RF	72
4.3 Segmentation après régularisation	73
4.4 Discussion	73
Conclusion	78

Introduction

Dans le chapitre précédent ont été introduites les notions de caractérisation des images par extraction de descripteurs et de classification automatique. Dans ce chapitre une application pour la segmentation de la prostate est présentée, faisant intervenir une classification par RF, ainsi qu'une régularisation par modèle de forme. L'approche

proposée est appliquée aux images d'IRM en pondération T_2 et de TDM. L'identification de la prostate dans les images est importante de le contexte des systèmes CAD afin de délimiter la région à caractériser dans le but de détecter les tumeurs. Elle intervient par ailleurs dans la planification du traitement en radiothérapie externe sur imagerie TDM. Disposer d'une méthode automatique pour la segmentation de la prostate permettrait alors de s'affranchir d'une tâche fastidieuse et sujette aux variabilités intra- et inter-experts [Fiorino et al., 1998].

1 État de l'art et approche proposée

1.1 Catégories de méthodes

La segmentation automatique de la prostate a fait l'objet de nombreuses recherches et des revues de la littérature ont été réalisées. Une classification des méthodes, concernant les principales modalités d'imagerie intervenant dans la prise en charge du cancer de la prostate (IRMm, TDM et TRUS), a ainsi été proposée dans [Ghose et al., 2012c], définissant quatre grandes familles d'approches : (1) les méthodes basées contour, (2) les méthodes basées région, (3) les méthodes de classification et (4) les méthodes hybrides.

Les méthodes basées contours et formes utilisent les informations de contours disponibles dans l'image pour réaliser la segmentation. Cependant, les informations de contours sont généralement partielles et peu fiables, notamment en imagerie ultrasonore et TDM, respectivement en raison du bruit de speckle et du faible contraste entre les tissus mous, ainsi qu'en IRM dans les zones de l'apex et de la base. Une information *a priori* de forme est alors souvent incluse afin de compenser ce manque. Cette information *a priori* est généralement utilisée sous la forme d'un modèle de forme, comme un modèle statistique (SSM : *Statistical Shape Model*) basé sur les coordonnées des points de surfaces.

Les méthodes basées régions utilisent l'apparence de la prostate pour guider la segmentation. Cette apparence est généralement définie par l'intensité de l'image et des statistiques calculées localement telles que l'intensité moyenne, médiane ou encore l'écart-type. Dans cette famille de méthodes sont incluses les approches basées atlas, qui consistent à construire un modèle utilisant l'information d'apparence pour propager des segmentations issues de données d'entraînement. Cette propagation est réalisée en recalant (cf. chapitre 4) le modèle sur les nouvelles images à segmenter. Ces méthodes ont été utilisées notamment pour les modalités IRM et TDM [Acosta et al., 2014, 2011, Alvarez et al., 2013, Dowling et al., 2011, Klein et al., 2008], mais nécessitent une étape de construction de l'atlas et de recalage pour chaque nouvelle image. Elles sont de plus sensibles aux erreurs de recalage inter-individus.

Les méthodes basées sur la classification automatique utilisent les outils présentés dans le chapitre précédent afin de caractériser et de segmenter les images. Une meilleure caractérisation de l'apparence, comparée aux méthodes basées régions, est réalisée par l'extraction de descripteurs, servant par la suite à classer les voxels.

Ces trois familles de méthodes ont majoritairement été étudiées pour la segmentation en ultrason, exceptées les méthodes basées atlas qui ont été proposées pour les modalités

IRM et TDM. La combinaison de ces différentes approches permettrait d'obtenir des informations complémentaires et de fournir une meilleure segmentation. C'est le principe des approches hybrides qui combinent les avantages des trois types de segmentation. Ces méthodes apparaissent depuis quelques années comme les plus performantes, particulièrement concernant les modalités TDM et IRM. En cumulant les avantages des différentes approches, elles sont par conséquent plus robustes aux artefacts et au bruit. Dans la majorité des travaux présentés, ces approches combinent les informations d'apparence et de forme afin de fournir une segmentation optimale.

1.2 Méthodes hybrides

Dans un premier temps, l'information d'apparence a été utilisée comme dans les méthodes basées contours et régions. Par exemple, l'extraction de contours en IRM à l'aide de filtres de Canny, après augmentation des contrastes, a été proposée pour contraindre un modèle statistique de forme bidimensionnel, construit à partir de contours manuels convertis en coordonnées polaires [Vikal et al., 2009]. Cette approche bidimensionnelle qui a obtenu de très bons résultats dans les coupes médianes a plus de difficultés à fournir un contour fiable dans les zones de l'apex et de la base. De plus, une initialisation manuelle par l'utilisateur est nécessaire pour identifier le centre de la prostate.

Les intensités en IRM de pondération T_2 ont également été modélisées par une mixture de gaussiennes, attribuant une distribution normale à chacune des trois classes : les zones périphérique (ZP) et transitionnelle (ZT) et le reste [Allen et al., 2006, Makni et al., 2009, 2008]. Cette distinction des deux principales régions de la prostate est justifiée par leurs apparences très différentes en IRM. Cette modélisation a ensuite été incluse dans un modèle bayésien afin d'optimiser la segmentation. Si cette approche a fourni de bons résultats, elle reste néanmoins sensible aux artefacts et dépend des machines et paramètres d'acquisition. En effet, l'utilisation de gaussiennes pour représenter les distributions d'intensité des trois classes semble être un choix peu robuste étant données les inhomogénéités de la prostate en T_2 . De plus, elle nécessite un champ de vue restreint autour de la prostate car les intensités des zones prostatiques peuvent être confondues avec celles d'autres structures pelviennes.

Afin de fournir un modèle d'apparence plus robuste, une caractérisation des zones à différencier peut être réalisée par l'extraction de descripteurs structurels comme pour les méthodes basées sur la classification et combinée aux informations de forme a priori. C'est ce qui a été proposé dans de nombreuses études [Ghose et al., 2012a, 2010, Shi et al., 2013, Toth et al., 2013, 2011b, Wu et al., 2014]. L'approche commune est alors la construction d'un modèle d'apparence multi-attributs, utilisé par la suite pour optimiser un modèle de forme. Différentes techniques ont été développées pour combiner ces différentes informations.

Dans certains travaux, les auteurs ont développé des modèles de forme actifs (ASM : *Active Shape Model*), initialement proposés dans [Cootes et al., 1994], qui consistent en un modèle statistique de forme (SSM) flexible qui s'adapte à l'information d'apparence locale autour de chaque point du modèle. Ces approches ont beaucoup été utilisées pour segmenter la prostate en IRM et en imagerie ultrasonore [Cosio, 2008, Hodge et al.,

2006, Rogers and Graham, 2002, Shen et al., 2003, Toth et al., 2011a,b, Yan et al., 2009]. Cependant, les ASM ont quelques limitations, notamment le fait que l'apparence ne soit analysée qu'au bord du contour déformable et non à l'intérieur de l'objet, entraînant une forte indépendance entre le modèle de forme et l'apparence.

Afin de remédier à ces problèmes, des modèles d'apparence actifs (AAM : *Active Appearance Model*) ont été proposés pour combiner les informations d'apparence et de forme [Ghose et al., 2010, 2011b, 2013, Korsager et al., 2013, Toth and Madabhushi, 2012, Toth et al., 2013]. L'AAM consiste à créer un lien entre le modèle de forme et celui d'apparence afin que les deux soient optimisés mutuellement pour obtenir la segmentation optimale. Cette dépendance entre les deux modèles est souvent réalisée à l'aide d'une analyse en composantes principales (ACP).

L'apparence dans les ASM et AAM repose généralement sur l'utilisation de l'intensité ou de simples statistiques, telles que la moyenne, et modélise l'information par des lois de distribution souvent normales. Cette représentation est peu robuste et il est plus efficace de caractériser l'apparence de l'objet en utilisant des descripteurs tels que ceux présentés dans le chapitre précédent : les filtres de Gabor [Shen et al., 2003, Yang and Fei, 2012, Zhan et al., 2006], les ondelettes de Haar [Ghose et al., 2010], les motifs binaires locaux (LBP : *Local Binary Pattern*) [Ghose et al., 2011b], ou encore d'autres attributs dérivés de l'image [Toth and Madabhushi, 2012].

Ainsi, une représentation probabiliste de la prostate peut être obtenue à partir d'un modèle d'apprentissage reposant sur ces descripteurs, et remplaçant les modèles d'apparence standards. Des classifieurs RF [Chowdhury et al., 2012, Ghose et al., 2012a,b] et SVM [Yang and Fei, 2012, Zhan et al., 2006] ont alors été proposés. Cette approche fournit une meilleure caractérisation de l'apparence dans la prostate, mais également en dehors, permettant ainsi d'accentuer les différences entre les classes.

Les études récentes concernant les ASM et AAM ont ainsi permis d'améliorer les performances des approches hybrides, devant celles utilisant des modèles d'apparence et de formes peu robustes. Cependant, ces méthodes manquent souvent de généralité et sont complexes en termes de développement et d'implémentation. Elles sont également, pour la majorité, basées sur des processus itératifs afin d'adapter le modèle à l'image cible. Enfin, elles reposent généralement sur des SSM construit à partir d'une ACP réalisée sur les coordonnées cartésiennes des points de surface de données d'entraînement. Cette construction du modèle peut conduire à une mauvaise généralisation des variations de forme de la prostate.

1.3 Approche proposée

L'extraction d'un ensemble de descripteurs est alors proposée pour la caractérisation des images et l'apprentissage d'un classifieur RF. L'intérêt d'utiliser différents types de caractéristiques est d'obtenir des informations complémentaires sur la texture de l'image. Ces descripteurs sont par la suite triés par ordre de pertinence, en tenant compte de la redondance inter-descripteurs à l'aide du critère mRMR. Une classification de la prostate est alors réalisée, et projetée sur un modèle de forme afin de régulariser les contours obtenus par classification. Cette approche de projection-reconstruction

permet de s'affranchir d'un processus itératif, dont l'optimisation peut être complexe et sensible aux extrema locaux pouvant être causés par des erreurs du modèle d'apparence. De plus, deux modèles de formes sont évalués pour comparer leurs performances : un SSM standard et un modèle reposant sur une approximation par harmoniques sphériques (SPHARM : *Spherical Harmonics*). Enfin, l'approche proposée est évaluée sur les modalités IRM et TDM pour tester sa généralité.

2 Méthode de segmentation de la prostate

Dans cette section est présentée la méthode proposée afin de réaliser une segmentation automatique de la prostate. La méthode se décompose en deux étapes. Premièrement, une classification de la prostate est réalisée afin d'obtenir une segmentation initiale de la prostate. Pour cela, un ensemble de descripteurs a été extrait sur la totalité de l'image et utilisé dans un modèle de classification RF préalablement entraîné. La forme obtenue a ensuite été régularisée afin de limiter l'influence des erreurs de classification sur les performances de la méthode, au moyen de deux modèles de formes : un SSM et un modèle à base d'harmoniques sphériques.

2.1 Segmentation par classification automatique de la prostate

La première étape consiste à détecter automatiquement la prostate dans les images, en utilisant une approche de classification automatique comme présentée dans le chapitre 2. Sont décrits successivement la caractérisation de la prostate par les descripteurs, la construction du classifieur puis l'obtention de la segmentation initiale.

2.1.1 Extraction de descripteurs de texture

Afin de différencier au mieux les tissus prostatiques du reste de l'image, une série de descripteurs de texture a été extraite à partir de l'intensité, incluant des statistiques de premier et second ordres (moyenne, médiane, variance, descripteurs de Haralick), des descripteurs de Haar, des filtres de Gabor, des HOG et des LBP.

Pour les images TDM, en plus de ces caractéristiques décrivant la texture de l'image, une information de localisation anatomique a été obtenue pour chaque voxel en calculant leur position par rapport aux têtes fémorales, automatiquement extraites sur la station de planification (TPS : *Treatment System Planning*) de par leur unités Hounsfield élevées. La localisation étant alors réalisée facilement, les descripteurs de texture ont alors été calculés à petite échelle, afin de caractériser l'information localement. Au total, 552 descripteurs ont été calculés afin de caractériser les images TDM :

- Les statistiques d'ordres 1 et 2 ont été calculées sur des fenêtres carrées de 2 cm de côté, et 16 bins ont été utilisés pour les paramètres issus de la matrice GLCM moyennée sur des orientations de 0° , 45° , 90° et 135° .
- Les opérateurs de gradient (différence finie, Prewitt et Sobel) ont été utilisés.
- Pour les filtres gaussiens, des valeurs de sigma de 1 mm, 5 mm, 1 cm et 2 cm avec des rapports d'axes de 1 et 2 ont été sélectionnés.

- Les LBP ont été calculés pour des rayons de 1 mm, 5 mm, 1 cm et 2 cm et des nombres de points voisins égaux à 8 et 16.
- Les HOG ont été calculés en utilisant un histogramme de 8 classes et des fenêtres carrées et rectangulaire de 3 mm, 1 cm, et 2 cm de largeur.
- Les filtres de Gabor ont été calculés pour des longueurs d'onde λ de 5 mm, 1 cm et 2 cm, des orientations de 0° , 22.5° , 45° , 67.5° , 90° , 112.5° , 135° et 157.5° , des rapports entre les axes de la gaussienne égaux à 1 et 2 et des valeurs de sigma égales à $\lambda \times 2$.
- Les descripteurs de Haar ont été calculés sur des supports de 2 mm, 5 mm, 1 cm, 2.5 cm et 5 cm de largeur et selon des orientations de 0° , 30° , 45° , 60° , 90° , 120° et 150° .
- Les coordonnées des voxels par rapport aux centres de gravité des têtes fémorales ont été ajoutées pour la localisation.

En revanche, en IRM, il est difficile d'extraire de manière automatique des structures de référence pouvant servir à la localisation de la prostate. Une approche multi-échelle dans l'extraction des descripteurs a alors été utilisée pour combler ce manque d'information, en utilisant la symétrie de l'anatomie du pelvis et la nature de certains descripteurs, tels que les descripteurs de Haar. Ainsi, 496 descripteurs ont été extraits en IRM. Les seuls descripteurs différents de ceux ayant été utilisés en TDM sont ceux de Haar, calculés sur des supports de 5 mm, 10 mm, 2.5 cm, 5 cm, 10 cm, 15 cm et 20 cm, pour des orientations de 0° , 45° , 90° , 135° . Avant d'extraire les caractéristiques en IRM, une normalisation par l'intensité mesurée dans la vessie a été réalisée.

2.1.2 Tri des caractéristiques selon leur pertinence

La grande quantité de caractéristiques extraites permet d'obtenir beaucoup d'information concernant la texture des images, permettant ainsi de mieux discriminer les tissus prostatiques. Cependant, ce nombre important de descripteurs génère souvent de la redondance dans la caractérisation de chaque voxel, ce qui conduit à un mauvais apprentissage du modèle lors de la phase d'entraînement et dégrade les performances globales de classification lors de la phase de validation. Les caractéristiques obtenues ont par conséquent été triées selon leur pertinence pour l'identification de la prostate à l'aide du critère mRMR présenté dans le chapitre 2. Une liste ordonnée, de la variable la plus pertinente à la moins pertinente, a ainsi été obtenue pour chaque modalité d'imagerie.

Enfin, afin de déterminer l'ensemble d'apprentissage optimal, le test de Wilcoxon a été utilisé. Ainsi, plusieurs apprentissages ont été réalisés en faisant croître le nombre de caractéristiques utilisés pour l'apprentissage M , sélectionnés comme les M premiers descripteurs sur la liste fournie par l'algorithme mRMR. Un test de Wilcoxon a alors été réalisé entre les performances obtenues pour différents M afin de déterminer les améliorations significatives ($p < 0.05$).

2.1.3 Construction du classifieur RF

Après extraction et tri des descripteurs, les images des bases d'apprentissage ont été échantillonnées afin de fournir les données nécessaires à la construction des classifieurs RF. Pour l'entraînement du RF sur images TDM, 1000 échantillons (voxels) ont été aléatoirement sélectionnés pour chaque image (500 dans la prostate et 500 en dehors) et inclus dans l'ensemble d'apprentissage, fournissant ainsi $N = 100000$ paires (observation \underline{x}_i /classe y_i), $\underline{x}_i \in \mathbb{R}^M$ étant le vecteur de caractéristiques extraites pour l'échantillon i et y_i sa classe, avec $y_i = 1$ si l'échantillon i appartient à la prostate et $y_i = 0$ sinon.

Pour la construction du classifieur en IRM, 900 échantillons ont été tirés aléatoirement sur chaque image (300 dans la ZP, 300 dans la ZT et 300 en dehors de la prostate). Comme mentionné dans l'état de l'art, le choix de différencier les deux zones principales de la prostate en IRM de pondération T_2 a été motivé par leurs différences d'apparence [Allen et al., 2006, Makni et al., 2009, 2008]. Un total de $N = 90000$ paires (\underline{x}_i/y_i) était donc disponible pour l'apprentissage du modèle, avec $y_i = 1$ si l'échantillon appartient à la ZP, $y_i = 2$ s'il appartient à la ZT et $y_i = 0$ s'il est en dehors de la prostate.

Comme décrit ci-dessus, pour chaque modalité, plusieurs RF ont été construits en faisant varier le nombre M des descripteurs les plus pertinents utilisés, à partir des listes obtenues par le critère mRMR, afin de définir l'ensemble d'apprentissage optimal. Enfin, pour l'entraînement de chaque modèle, $T = 500$ arbres de décision ont été construits, et $m = \text{int}(\log_2 M + 1)$ (valeur préconisée [Breiman, 2001]) variables étaient aléatoirement évaluées pour la séparation des données à chaque noeud.

Lors de la construction des modèles, l'importance des variables est calculée en terme de décroissance de l'indice de Gini. L'indice de Gini, d'après le statisticien *Corrado Gini*, est un coefficient décrivant l'homogénéité d'un ensemble, compris entre 0 (homogénéité) et 1 (hétérogénéité). Lorsqu'une variable est utilisée pour séparer les données, les coefficients de Gini associés aux noeuds enfants sont comparés à celui du noeud parent. La capacité de chaque variable à décroître l'indice de Gini, et ainsi séparer les données de façon homogène, est alors calculée sur toute la forêt et permet de quantifier son importance pour la classification.

2.1.4 Segmentation par RF

Chaque modèle appris a été utilisé pour classifier les images des bases d'apprentissage et de validation. Pour chaque voxel en TDM, une probabilité d'appartenir à la prostate était obtenue en calculant le rapport entre le nombre d'arbres classant ce voxel dans la prostate et le nombre total d'arbres ($T = 500$). Pour les voxels en IRM, une probabilité pour chacune des trois classes était obtenue. La probabilité d'appartenir à la prostate était calculée comme la somme des probabilités d'appartenir à la ZP ou à la ZT. Finalement, une segmentation initiale de la prostate a été obtenue en réalisant un seuillage sur les probabilités avec la valeur de seuil optimal θ^* définie comme celle minimisant la distance entre la courbe ROC de chaque classifieur et le point de classification parfaite :

$$\theta^* = \arg \min_{\theta} \sqrt{(1 - SENS(\theta))^2 + (1 - SPEC(\theta))^2} \quad (3.1)$$

où $sens(\theta)$ et $spec(\theta)$ sont respectivement la sensibilité et la spécificité du modèle pour un seuillage à la valeur θ .

2.2 Régularisation de forme

Le classifieur RF a donc permis d'obtenir une première segmentation de la prostate, néanmoins approximative et très sensible aux erreurs de classification. La segmentation RF est alors sujette aux irrégularités de formes, qu'il est indispensable de corriger pour fournir une segmentation fiable de la capsule prostatique. Pour cela, deux approches classiques de la modélisation de forme ont été évaluées : un modèle statistique de forme, à partir des coordonnées cartésiennes des points à la surface de la prostate, et un modèle reposant sur une décomposition en harmoniques sphériques.

2.2.1 Modèle statistique de forme (SSM : *Statistical Shape Model*)

Pour construire le modèle SSM, les délimitations prostatiques d'apprentissage ont été échantillonnées afin d'obtenir les coordonnées des points de leur surface, fournissant pour chaque individu n un vecteur de points $\underline{X}_n = [X_n^1 \dots X_n^P]^T$, où $X_n^p = (x_n^p, y_n^p, z_n^p) \in \mathbb{R}^3$ est un point de l'espace tridimensionnel et P est le nombre de points utilisé pour échantillonner chaque surface. Une analyse en composantes principales (ACP) a ensuite été réalisée sur les coordonnées cartésiennes, afin d'extraire les principaux modes de variations de la surface prostatique au sein de la population d'entraînement. L'ACP consiste en une diagonalisation de la matrice de covariance des données (si les données ne sont pas réduites, ou de corrélation si elles le sont), et permet d'obtenir les vecteurs propres, qui sont les axes selon lesquels les données présentent le plus de variabilité.

Les vecteurs de coordonnées centrées de la population d'entraînement ont été concaténés afin de former les matrices X , Y et Z (une par direction de l'espace \mathbb{R}^3) :

$$X = \begin{bmatrix} x_1^1 - \bar{x}_1 & \dots & x_N^1 - \bar{x}_N \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1^P - \bar{x}_1 & \dots & x_N^P - \bar{x}_N \end{bmatrix} \quad Y = \begin{bmatrix} y_1^1 - \bar{y}_1 & \dots & y_N^1 - \bar{y}_N \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ y_1^P - \bar{y}_1 & \dots & y_N^P - \bar{y}_N \end{bmatrix} \quad Z = \begin{bmatrix} z_1^1 - \bar{z}_1 & \dots & z_N^1 - \bar{z}_N \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ z_1^P - \bar{z}_1 & \dots & z_N^P - \bar{z}_N \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

où $(\bar{x}_n, \bar{y}_n, \bar{z}_n)$ sont les coordonnées du centre de gravité \bar{X}_n de l'individu n . Les matrices de covariances ont ensuite été obtenues en multipliant chacune des trois matrices par sa transposée, et ont été diagonalisées :

$$XX^T = Q_X \Lambda_X Q_X^T, \quad YY^T = Q_Y \Lambda_Y Q_Y^T, \quad ZZ^T = Q_Z \Lambda_Z Q_Z^T \quad (3.3)$$

où les matrices Q_X , Q_Y et Q_Z sont les matrices orthonormales dont les colonnes sont les vecteurs propres des matrices de covariances, et les matrices Λ_X , Λ_Y et Λ_Z sont les matrices diagonales contenant les valeurs propres associées. La diagonalisation

est réalisée de manière à ce que l'explication de la variabilité des données par les composantes principales soit totale et décroissante. Ainsi, la première composante est celle qui explique le plus de variabilité au sein des données, tandis que la dernière est celle qui en explique le moins. Une approximation de la surface prostatique peut alors être réalisée en n'utilisant que les premières composantes. Pour cela, il suffit de projeter chaque prostate dans l'espace des composantes principales et de ne conserver que les K premières pour réaliser la reconstruction. Les nouvelles coordonnées des points de la surface prostatique $\hat{\underline{x}}_n = [\hat{X}_n^1 \dots \hat{X}_n^K]^T$, où $\hat{X}_n^p = (\hat{x}_n^p, \hat{y}_n^p, \hat{z}_n^p) \in \mathbb{R}^3$, de l'individu n dans l'espace défini par les K premières composantes principales sont alors $Q_X^{(1:K)T} \underline{x}_n$, $Q_Y^{(1:K)T} \underline{y}_n$ et $Q_Z^{(1:K)T} \underline{z}_n$, réalisant ainsi une diminution de la dimensionnalité dans la représentation de la surface prostatique :

$$\begin{aligned}\hat{\underline{x}}_n &= Q_X^{(1:K)} (Q_X^{(1:K)T} \underline{x}_n) \approx \underline{x}_n \\ \hat{\underline{y}}_n &= Q_Y^{(1:K)} (Q_Y^{(1:K)T} \underline{y}_n) \approx \underline{y}_n \\ \hat{\underline{z}}_n &= Q_Z^{(1:K)} (Q_Z^{(1:K)T} \underline{z}_n) \approx \underline{z}_n\end{aligned}\tag{3.4}$$

$Q_X^{(1:K)}$, $Q_Y^{(1:K)}$ et $Q_Z^{(1:K)}$ étant les matrices composées des K premiers vecteurs propres, avec $K \ll P$, et $(\hat{\underline{x}}_n, \hat{\underline{y}}_n, \hat{\underline{z}}_n)$ est l'approximation (reconstruction) de la surface initiale $(\underline{x}_n, \underline{y}_n, \underline{z}_n)$. L'intérêt de n'utiliser que les K premiers vecteurs propres est de ne conserver que les principaux modes de variations de forme en supprimant les détails, pouvant correspondre aux irrégularités dues aux erreurs de classification. Une régularisation de la forme est donc réalisée.

2.2.2 Modèle d'harmoniques sphériques (SPHARM : Spherical Harmonics)

Les harmoniques sphériques sont des fonctions formant une base orthogonale sur la sphère unité. Elles sont définies comme :

$$Y_l^m(\theta, \varphi) = \sqrt{\frac{(2l+1)(l-m)!}{4\pi(l+m)!}} P_l^m(\cos\theta) e^{im\varphi}\tag{3.5}$$

l et m étant respectivement le degré et l'ordre de la fonction harmonique Y_l^m , $\theta \in [0, \pi]$ la colatitude, $\varphi \in [0, 2\pi]$ la longitude et P_l^m le polynôme de Legendre associé. Les harmoniques sphériques sont des fonctions complexes dont les parties réelles sont associées à un ordre $m \geq 0$ et les parties imaginaires à un ordre $m < 0$. Les harmoniques sphériques d'ordre nul sont purement réelles. Dans la figure 3.1 sont présentées les harmoniques sphériques de degré 1 allant de 0 à 3.

Au même titre qu'une fonction périodique de \mathbb{R} dans \mathbb{R} peut être décomposée en une série de Fourier, toute fonction bijective continue $f(\theta, \varphi)$ de \mathbb{R}^2 dans \mathbb{R} peut se décomposer en une série d'harmoniques sphériques.

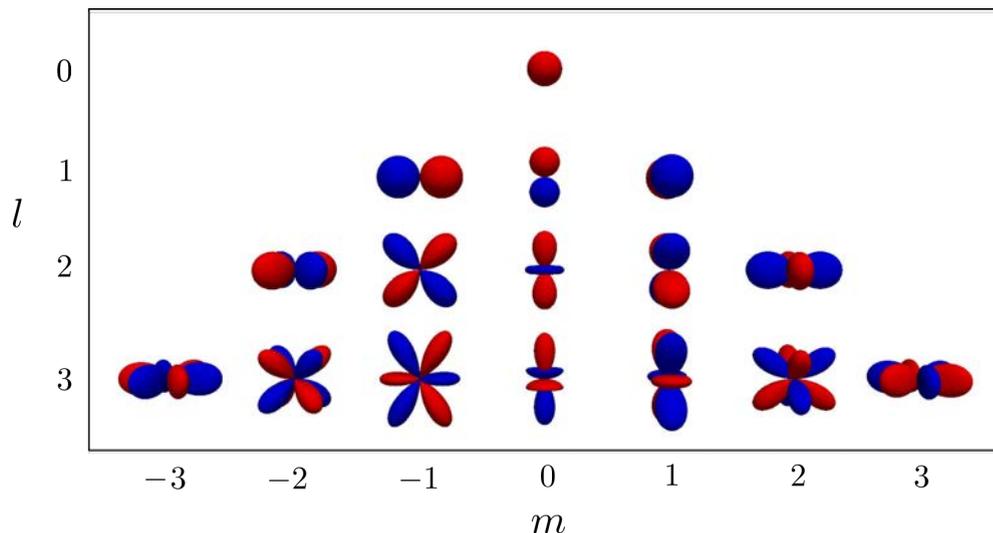


FIGURE 3.1 – Harmoniques sphériques de degré $l \in [0, 3]$. Les surfaces rouges et bleues correspondent respectivement aux parties positives et négatives des harmoniques.

$$f(\theta, \varphi) = \sum_{l=0}^{+\infty} \sum_{m=-l}^{+l} C_l^m Y_l^m(\theta, \varphi) \quad (3.6)$$

où les C_l^m sont les coordonnées de la fonction f dans la base des harmoniques sphériques, calculées par :

$$C_l^m = \int_{\varphi=0}^{2\pi} \int_{\theta=0}^{\pi} Y_l^m(\theta, \varphi) f(\theta, \varphi) \sin\theta d\theta d\varphi \quad (3.7)$$

Il est alors possible de réaliser une approximation de f en définissant un degré maximal L . Chaque prostate délinéée, issue de la base de données d'apprentissage, a donc été approximée par un vecteur de coefficients $\underline{C}_n = [C_0^{0(n)} C_1^{-1(n)} C_1^{0(n)} C_1^{1(n)} \dots C_L^{L(n)}]^T$. Cette représentation de la surface prostatique a pour objectif de représenter des variations multi-échelles de formes dans les coefficients, au lieu de considérer les coordonnées cartésiennes de chaque point individuellement. Comme pour le SSM, une ACP a été réalisée sur les vecteurs de coefficients afin d'extraire les principales variabilités dans les données d'entraînement, fournissant ainsi la matrice de vecteurs propres Q_C . Une estimation du vecteur de coefficient pour chaque individu a été obtenue de la même manière que pour le SSM par projection-reconstruction sur les K premières composantes :

$$\hat{\underline{C}}_n = Q_C^{(1:K)} (Q_C^{(1:K)})^T \underline{C}_n \approx \underline{C}_n \quad (3.8)$$

permettant ainsi d'obtenir une reconstruction \hat{f} de la prostate f :

$$\hat{f}(\theta, \varphi) = \sum_{l=0}^{+L} \sum_{m=-l}^{+l} \hat{C}_l^m Y_l^m(\theta, \varphi) \approx f(\theta, \varphi) \quad (3.9)$$

2.3 Évaluation de la segmentation : comparaison à une approche basée atlas

Afin d'évaluer les performances de la méthode proposée, ses résultats ont été comparés à ceux d'une approche basée atlas, issue de la littérature. Les segmentations automatiques ont alors été comparées aux délimitations manuelles définissant la référence, au moyen de scores classiques décrits par la suite.

2.3.1 Segmentation par atlas

Afin de comparer l'approche proposée à une méthode de la littérature, une segmentation basée atlas a été réalisée [Acosta et al., 2014]. Pour chaque modalité, l'atlas était constitué des images de la base d'apprentissage décrite précédemment et des délimitations associées. L'objectif était alors de segmenter les images de la base de validation. Pour ce faire, chacune des images de l'atlas était recalée vers l'image à segmenter par la méthode des B-splines déformées afin de maximiser la corrélation des intensités. Ensuite, le coefficient de corrélation était calculé entre l'image à segmenter et chaque image de l'atlas après déformation afin de créer une liste triée par ordre de similarité. Un vote à la majorité était enfin réalisé sur les délimitations associées aux K_{atlas} premières images de l'atlas afin d'obtenir la segmentation. Une valeur de $K_{atlas} = 9$ a fourni les meilleurs résultats.

2.3.2 Coefficient de Dice (DSC : *Dice Score Coefficient*)

Le coefficient de Dice [Dice, 1945], d'après le botaniste Lee Raymond Dice, permet de quantifier le recouvrement entre deux structures binaires. En considérant A et B ces deux structures, le DSC est alors défini par :

$$\text{DSC} = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (3.10)$$

Les valeurs du DSC sont comprises entre 0 et 1, et sont obtenues respectivement lorsque les structures n'ont aucun recouvrement ou sont identiques.

2.3.3 Distance de Hausdorff (HD : *Hausdorff Distance*)

La distance de Hausdorff [Hausdorff, 1918], d'après le mathématicien Félix Hausdorff, mesure la distance entre deux sous-ensembles dans un espace métrique muni d'une distance d . En considérant X et Y ces deux sous-ensembles, et $d(x, y)$ la distance dans l'espace entre les points x et y de X et Y , la distance de Hausdorff entre X et Y est alors définie par :

$$\text{HD}(X, Y) = \max\{\sup_{y \in Y} \inf_{x \in X} d(x, y), \sup_{x \in X} \inf_{y \in Y} d(x, y)\} \quad (3.11)$$

Étant donné qu’il s’agit d’une distance, les valeurs sont positives, et sont égales à zéro lorsque les sous-ensembles sont identiques. Cependant, la HD est très sensible aux irrégularités locales. En effet, elle peut être qualifiée comme “le pire des meilleurs cas”, et deux sous-ensembles quasi identiques peuvent avoir une HD élevée même s’ils ne diffèrent qu’en un seul point. Il est alors courant d’utiliser un pourcentage $\alpha\%$ de la HD, défini par :

$$\alpha\% \text{HD}(X, Y) = \max\{P_\alpha(\inf_{x \in X} d(x, y)), P_\alpha(\inf_{y \in Y} d(x, y))\} \quad (3.12)$$

où P_α représente le centile α . 95% est généralement utilisé.

2.3.4 Sensibilité, spécificité et précision

Ces scores sont ceux présentés dans la section 6.1 du chapitre 2, utilisés pour évaluer les performances d’un classifieur. Il peuvent également servir à l’évaluation d’une segmentation.

3 Données

3.1 TDM

L’évaluation de la méthode proposée sur images TDM a été effectuée à partir de 140 scanners de planification, chacun obtenu pour un patient diagnostiqué avec un cancer de la prostate et traité par radiothérapie externe au Centre Eugène Marquis. Sur chaque image tridimensionnelle, la délimitation manuelle de la prostate a été réalisée par un interne en radiothérapie et validée par la suite par un expert. Afin de séparer les bases de données d’apprentissage et de validation, 100 scanners ont été utilisés pour l’entraînement, et les 40 autres pour évaluer les performances de la méthode. Chaque image était composée de $512 \times 512 \times 140$ voxels de résolution $1.1719 \times 1.1719 \times 2 \text{ mm}^3$.

3.2 IRM

La méthode proposée a également été évaluée sur IRM en pondération T_2 . Pour cela, ont été considérés les examens IRM de routine clinique de 86 patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate au service de radiologie du CHU Pontchaillou. Pour chaque examen IRM, la délimitation manuelle de la prostate a été réalisée sur la séquence de pondération en T_2 par un radiologue. Les bases de données d’apprentissage et de validation ont également été séparées, avec 60 images pour l’entraînement et 26 pour la validation. Les images provenaient de deux machines (Siemens Magnetom Verio 3T et Philips Achieva 3T), avec des paramètres d’acquisition différents. Pour une partie de la cohorte, les images étaient composées de $448 \times 448 \times 26$ voxels de résolution

$0.4166 \times 0.4166 \times 4 \text{ mm}^3$, pour l'autre partie, elles étaient de $384 \times 384 \times 26$ voxels de résolution $0.625 \times 0.625 \times 3 \text{ mm}^3$.

4 Résultats et discussion

Dans cette section sont présentés les différents résultats de la méthode proposée, avec premièrement l'évaluation de la pertinence des descripteurs pour la classification de la prostate par RF en IRM et TDM, puis les performances de la segmentation sans et avec régularisation de forme en comparant les deux modèles proposés.

4.1 Sélection des caractéristiques pertinentes

La figure 3.2 présente la liste des 30 meilleurs descripteurs, ordonnée par l'algorithme mRMR, pour chaque modalité. Le faible score en abscisse obtenu en TDM peut s'expliquer par le manque de texture des images scanners au niveau des tissus mous, entraînant ainsi une faible information mutuelle, contrairement au score plus élevé en IRM. De plus, le critère converge plus rapidement en TDM, ce qui signifie que peu de descripteurs apportent une pertinence plus élevée que leur redondance.

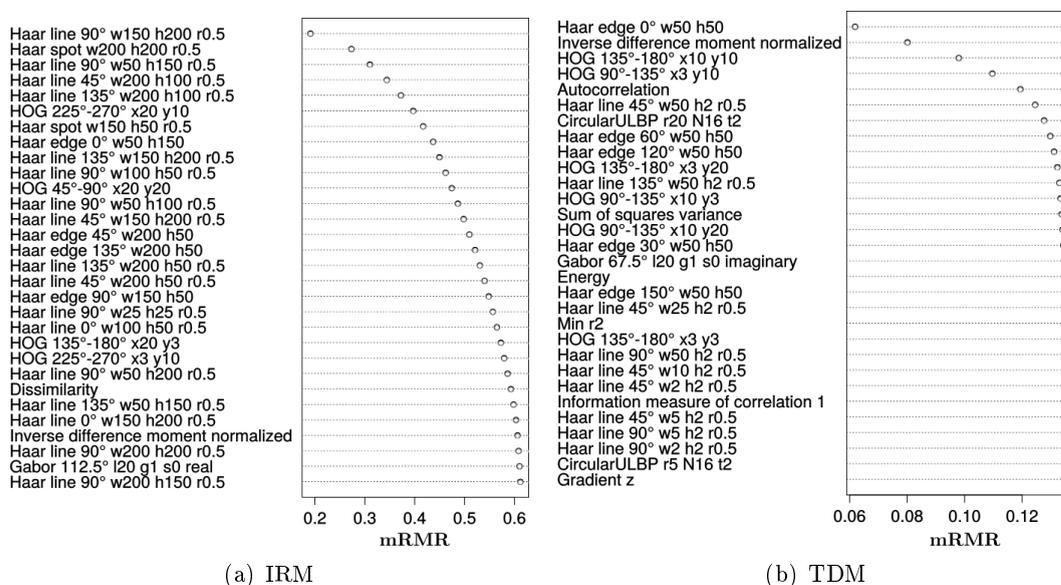


FIGURE 3.2 – Listes des 30 premiers descripteurs selon le critère mRMR dans chaque modalité. Pour les descripteurs gaussiens, g correspond au rapport entre les deux axes et s à la valeur de sigma. Les descripteurs de Haar sont caractérisés par la largeur w et la hauteur h . Les HOG sont décrits par leur orientation, suivie des deux dimensions x et y . Enfin, les LBP sont représentés par leur rayon r et le nombre de voisins considérés N .

Ces listes ordonnées ont permis de réaliser la sélection de descripteurs. La sélection

de l'ensemble d'apprentissage optimal a été réalisée en comparant les performances des RF construits avec différents nombres de descripteurs M . La figure 3.3 présente l'évolution des performances pour la segmentation en IRM et TDM en fonction des M premiers descripteurs utilisés, avec la moyenne (cercles rouges) plus ou moins un écart-type (lignes en pointillés). Les améliorations significatives, définies par une moyenne supérieure à la précédente amélioration (< 0.05), sont désignées par des cercles bleus.

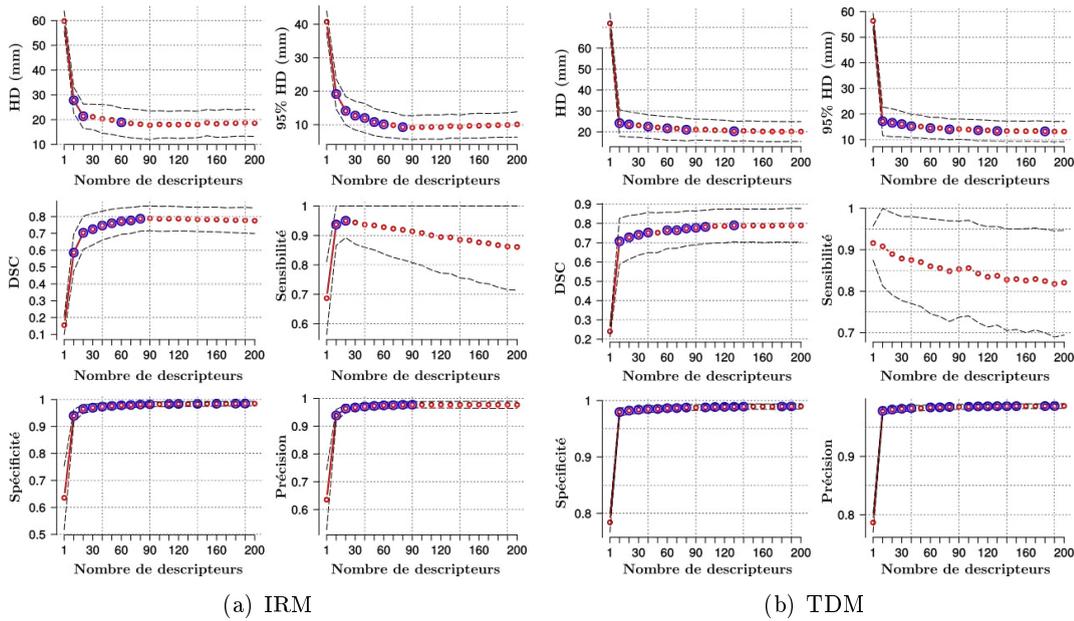


FIGURE 3.3 – Scores obtenus par la classification RF pour la segmentation en IRM et TDM sur les données d'apprentissage en fonction du nombre de descripteurs pertinents utilisés M lors de l'apprentissage.

Les résultats obtenus en IRM montrent une amélioration significative pour $M = 80$. Il s'agit des performances optimales en termes de DSC et 95% HD. Les résultats obtenus en TDM montrent une amélioration significative pour $M = 130$ (DSC, HD et 95% HD). Les classifieurs construits sur ces ensembles d'apprentissage ont donc été conservés pour la suite.

4.2 Segmentation par classification RF

Les classifieurs construits avec les ensembles d'apprentissage sélectionnés ont par la suite été utilisés pour segmenter les images des bases de données d'apprentissage et de validation. Les scores obtenus sont présentés par le tableau 3.1. Les scores obtenus sur les images de validation sont très proches de ceux obtenus pour les images d'entraînement, sauf pour le DSC en TDM. Ces résultats démontrent la capacité de généralisation du modèle des classifieurs RF, permettant de ne pas dégrader les performances en validation. Cependant, l'influence des erreurs de classification est visible par le biais des

valeurs de HD et 95% HD élevées. Des résultats de segmentation RF sont visibles dans la figure 3.5 (contours bleus).

Modalité	Base de donnée	DSC	HD (mm)	95% HD (mm)
IRM	Apprentissage	0.787 ± 0.073	18.179 ± 5.822	9.582 ± 3.733
	Validation	0.795 ± 0.074	18.469 ± 5.517	9.450 ± 3.765
TDM	Apprentissage	0.789 ± 0.084	20.321 ± 4.750	13.371 ± 3.958
	Validation	0.703 ± 0.082	19.417 ± 3.654	12.659 ± 3.273

TABLE 3.1 – Performances de la classification RF pour la segmentation sur les bases de données d’apprentissage et de validation.

4.3 Segmentation après régularisation

Les segmentations fournies par la classification RF ont été régularisées en utilisant soit le SSM, soit le modèle SPHARM. Afin de déterminer le nombre optimal de composantes K pour chaque modèle et chaque modalité, la même approche que celle utilisée pour la sélection des M premiers descripteurs a été employée. La figure 3.4 présente les performances de la régularisation en fonction du nombre de composantes K sur les images de la base de données d’apprentissage. La première observation est l’amélioration des scores, quel que soit le modèle, le nombre de composantes K et la modalité d’imagerie concernée, par rapport à la segmentation RF initiale, démontrant ainsi l’importance de la régularisation de forme. De plus, les deux modèles fournissent des résultats équivalents en TDM alors qu’en IRM le modèle SPHARM améliore légèrement les performances du modèle SSM. Une seule composante était nécessaire en TDM pour les deux modèles, afin d’obtenir la meilleure régularisation. En revanche en IRM, $K = 4$ composantes fournissait le meilleur DSC, tandis que $K = 3$ composantes étaient nécessaires pour le SSM.

Les résultats obtenus sur les images de validation sont présentés dans le tableau 3.2. Ces résultats sont équivalents à ceux obtenus sur les données d’entraînement. Des exemples de classifications RF (cartes de probabilité) et de segmentations sont fournis dans la figure 3.5.

Les résultats obtenus sur les mêmes images par la méthode basée atlas étaient de $DSC = 0.83 \pm 0.04$ et $HD = 9.33 \pm 3.20$ en TDM, et $DSC = 0.85 \pm 0.13$ et $HD = 11.88 \pm 5.25$ en IRM.

4.4 Discussion

Pour chaque modalité, l’ensemble d’apprentissage optimal a pu être sélectionné grâce à l’utilisation conjointe du critère mRMR et de l’indice de Gini calculé lors de l’apprentissage du classifieur. Cet ensemble a été défini comme celui maximisant l’AUC du RF. Il est intéressant de relever que seuls 19 descripteurs sont communs aux deux modalités,

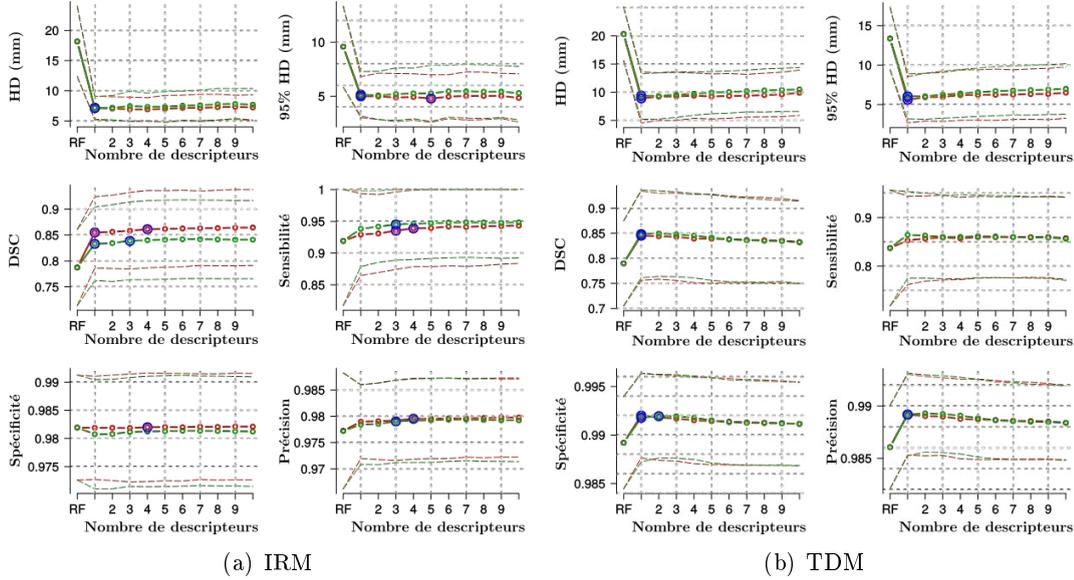


FIGURE 3.4 – Performances des régularisations de surface en fonction du nombre de composantes K pour l'IRM et la TDM. Le SSM est représenté en vert et le modèle SPHARM en rouge.

Modalité	Modèle de forme	DSC	HD (mm)	95% HD (mm)
IRM	RF	0.795 ± 0.074	18.469 ± 5.517	9.450 ± 3.765
	SSM	0.828 ± 0.075	8.920 ± 2.371	6.667 ± 2.235
	SPHARM	0.841 ± 0.073	8.170 ± 2.100	5.961 ± 2.065
TDM	RF	0.703 ± 0.082	19.417 ± 3.654	12.659 ± 3.273
	SSM	0.853 ± 0.087	9.391 ± 4.202	6.039 ± 2.849
	SPHARM	0.850 ± 0.088	9.902 ± 4.370	6.107 ± 2.947

TABLE 3.2 – Scores obtenus sur les images de validation avant et après régularisation de forme.

démontrant leurs grandes différences, représentant respectivement 23.75% et 15.83% des ensembles d'apprentissage utilisés pour l'IRM ($M = 80$) et la TDM ($M = 130$).

Les 30 meilleurs descripteurs dans chaque modalité sont présentés dans la figure 3.6. Parmi ces caractéristiques, celles utiles à la localisation de la prostate dans les deux modalités sont désignées en rouge. Pour l'imagerie TDM, les positions par rapport aux têtes fémorales sont classées premières car elles permettent d'identifier facilement la loge prostatique et donc d'éliminer une grande quantité de voxels. En revanche en IRM, le manque d'une telle information anatomique est comblé par l'inclusion de descripteurs de Haar à grande échelle, notamment les descripteurs de bord qui exploitent la symétrie pelvienne. Afin de visualiser leur importance, un exemple de classification a été réalisé à partir de classifieurs RF entraînés uniquement avec ces caractéristiques et est présenté

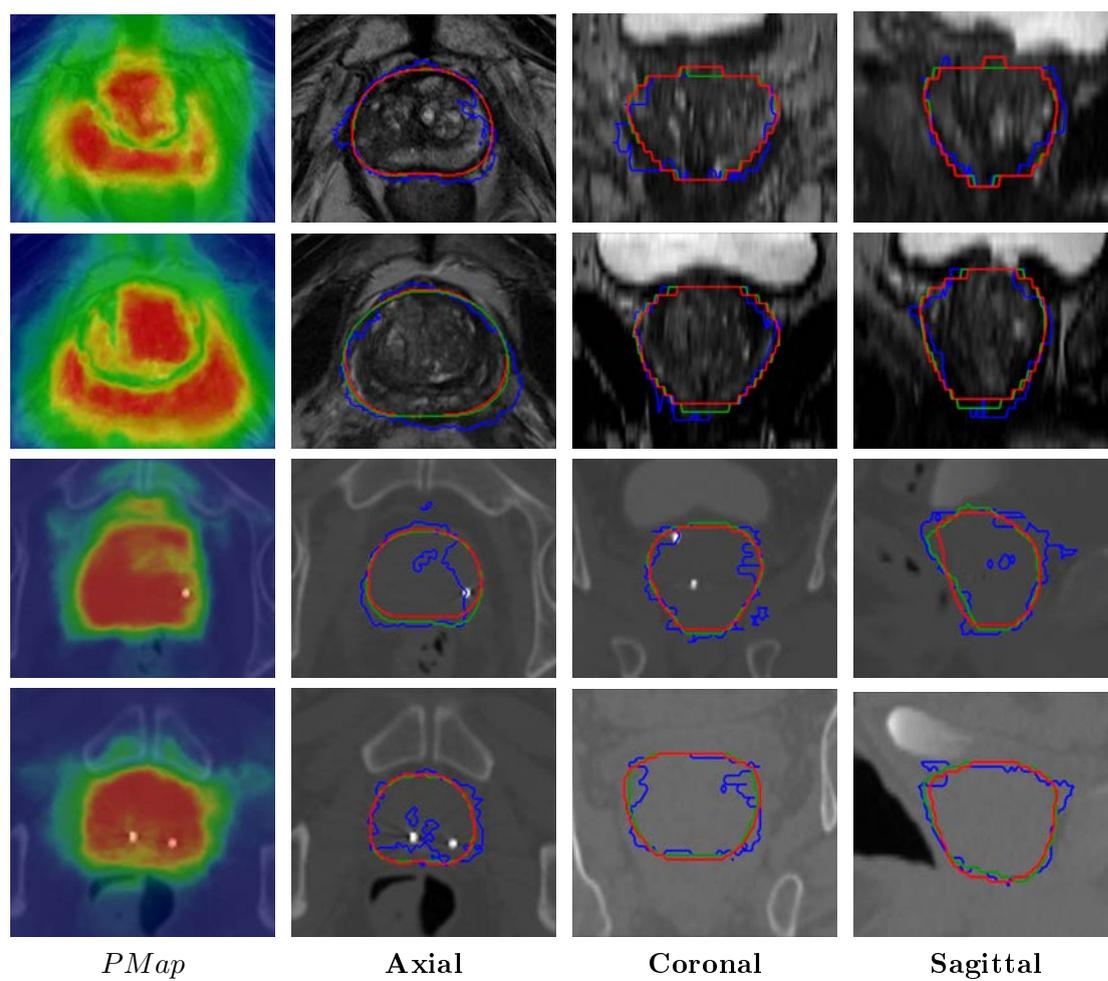


FIGURE 3.5 – Exemples de classification RF et de segmentations RF (en bleu), avec régularisation par SSM (en vert) et par SPHARM (en rouge).

dans la figure 3.7.

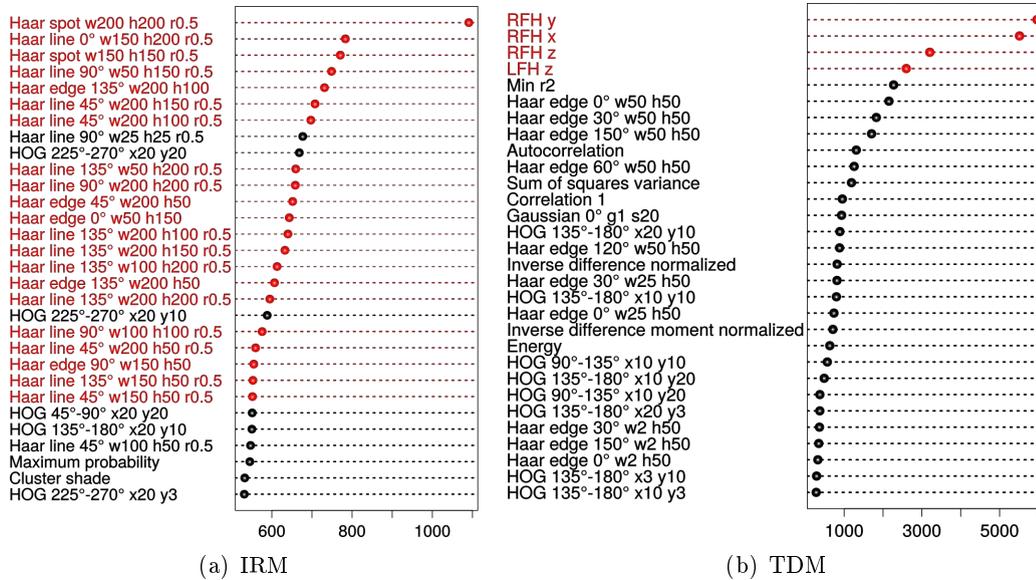


FIGURE 3.6 – Présentation des 30 meilleurs descripteurs en TDM et IRM en fonction de l'indice de Gini. Les descripteurs en rouges sont ceux apportant une information de localisation.

L'inclusion des autres descripteurs décrivant la texture des images à petite et moyenne échelles a permis de compléter l'information apportée par la localisation, fournissant ainsi la segmentation initiale. Il est également important de noter les performances équivalentes en entraînement et en validation démontrant ainsi l'apprentissage efficace du RF. La segmentation obtenue est cependant très sensible aux artefacts, dus par exemple aux grains d'or implantés dans la prostate en TDM, ce qui entraîne localement une diminution des performances du classifieur. Ce phénomène est observable sur les cartes de probabilité en TDM présentées dans la Figure 4. Cela conduit ainsi à des contours irréguliers (contours bleus) qui justifient une régularisation de forme (contours verts et rouges).

Les deux modèles de forme comparés ont obtenu des performances identiques sur TDM, ce qui peut être expliqué par le manque de contraste entre tissus mous, conduisant à une approximation dans la délimitation manuelle et à moins de variabilité de forme au sein de la population. Ceci est confirmé par la très faible valeur du nombre K de composantes utilisées ($K = 1$). En revanche en IRM, les performances du modèle SPHARM sont supérieures à celles du SSM. Comme énoncé dans le positionnement au début de ce chapitre, il est possible que les SSM couramment utilisés dans les ASM et AAM ne soient pas suffisamment efficaces pour capturer les variations locales de forme. L'utilisation d'harmoniques sphériques pour représenter ces variations avant de réaliser l'ACP semble donc intéressante, notamment pour l'IRM en pondération T_2 dont la texture détaillée conduit à des contours plus fidèles à l'organe et donc contenant plus

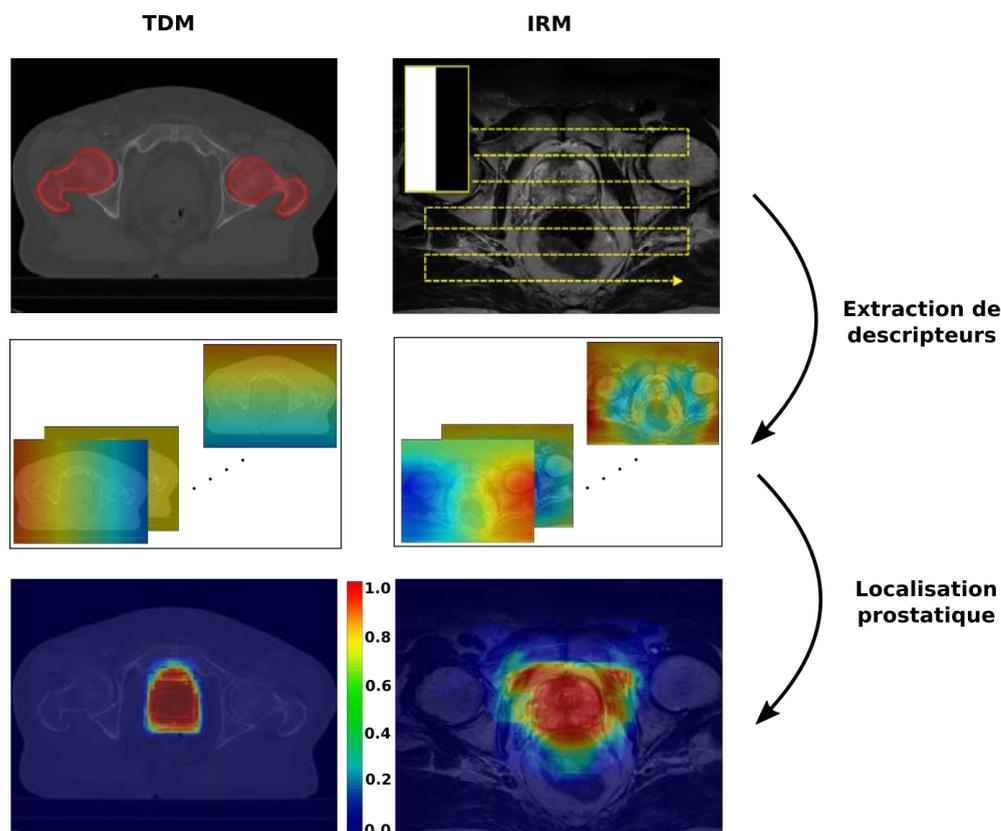


FIGURE 3.7 – Exemple de classification de la prostate à l’aide des descripteurs servant à la localisation. LFH et RFH correspondent respectivement aux positions relatives par rapport aux têtes fémorales gauche et droite, x , y et z indiquant la direction considérée. Pour les descripteurs gaussiens, g correspond au rapport entre les deux axes et s à la valeur de sigma. Les descripteurs de Haar sont caractérisés par la largeur w et la hauteur h . Les HOG sont décrits par leur orientation, suivie des deux dimensions x et y . Enfin, les LBP sont représentés par leur rayon r et le nombre de voisins considérés N .

de variabilité locale.

Les résultats obtenus sur des IRM provenant de deux machines différentes démontrent la robustesse de la méthode proposée. Les segmentations fournies par la méthode développée sont relativement proches de celles obtenues par les autres méthodes proposées dans la littérature, obtenant pour la majorité un DSC compris entre 0.8 et 0.9 dans les deux modalités [Ghose et al., 2012c]. Ceci est confirmé par la comparaison à la méthode basée atlas. Cependant la méthode proposée, en TDM, surpasse légèrement cette dernière au niveau du DSC. Pour l’IRM, bien qu’ayant des DSC un peu inférieurs, la distance de Hausdorff est nettement améliorée.

Pour prolonger cette étude, il serait intéressant de réaliser une évaluation multi-experts, ainsi que de changer le paradigme d’évaluation. Pour cela, à l’inverse du processus d’évaluation actuel, les segmentations automatiques pourraient être fournies aux

experts, qui évalueraient la qualité de la segmentation et pourraient éventuellement proposer des corrections sur les contours obtenus. Enfin, l'évaluation de la méthode proposée sur images ultrasonores doit être réalisée afin de considérer les trois principales modalités intervenant dans la prise en charge du cancer prostatique.

Conclusion

Dans ce chapitre a été présentée la segmentation automatique de la prostate en IRM de pondération T_2 et en TDM. La méthode fournit des résultats comparables à ceux obtenus dans la littérature, et semble robuste face aux différences de paramètres d'acquisition en IRM. Cette application est une brique importante dans le développement d'un système CAD avancé pour le diagnostic du cancer de la prostate et sa caractérisation, afin de délimiter la région à analyser. De plus, cette détection automatique de la prostate peut également servir à d'autres tâches, telles que le recalage prostatique entre IRM et TDM, comme présenté dans le chapitre suivant. Enfin, la caractérisation et la classification automatique des images, présentée dans ce chapitre, peut être utilisée avec certaines variantes afin de détecter les tumeurs et d'estimer les caractéristiques comme présenté dans le chapitre 5.

Chapitre 4

Recalage : mise en correspondance spatiale IRM-TEP-Histologie

Sommaire

Introduction	79
1 Généralités sur le recalage d'images	80
2 Recalage IRM-TDM-TEP	82
2.1 Motivation et positionnement	82
2.2 Méthode de recalage IRM-TDM	84
2.3 Évaluation	88
2.4 Résultats et discussion	91
2.5 Mise en correspondance IRM-TEP	96
3 Recalage IRM-Histologie	97
3.1 Motivation et positionnement	97
3.2 Méthode de recalage IRM-histologie	101
3.3 Évaluation	108
3.4 Résultats et discussions	108
Conclusion	110

Introduction

Le recalage intra-patient de l'ensemble des images considérées joue un rôle crucial que ce soit, lors de la phase d'apprentissage du système CAD, pour l'analyse des corrélations entre caractéristiques extraites de ces images ou, lors de la mise œuvre du système en routine clinique, pour l'identification des paramètres identifiés et leur propagation sur l'image de planification. Ainsi, dans ce projet, deux processus de recalage sont nécessaires : (i) le recalage des images IRM et TDM, avec deux applications : lors de l'apprentissage, le recalage des images IRM avec les images TEP-TDM, ces dernières étant recalées entre elles de par leur protocole d'acquisition ; lors de la mise en œuvre du système, la propagation des informations identifiées sur l'IRM vers les images TDM,

ces dernières servant de support à la planification du traitement par radiothérapie ; (ii) le recalage des images IRM et d’histologie, crucial lors de la phase d’apprentissage pour propager la référence histologique vers les images IRM, puis TEP, analysées. Après une brève synthèse des principaux éléments intervenant dans les méthodes de recalage, ce chapitre décrit donc les méthodes développées pour le recalage IRM-TDM-TEP et pour le recalage IRM-histologie.

1 Généralités sur le recalage d’images

Le recalage d’images vise à établir une correspondance spatiale entre une image cible \mathcal{I}_T de référence (*target*) et une image source \mathcal{I}_S . Il s’agit d’un processus itératif optimisant une fonction de coût qui évalue la similarité entre les deux images, afin de trouver la transformation optimale pour réaliser la mise en correspondance spatiale (cf. figure 4.1).

Le processus de recalage peut donc être formalisé comme un problème d’optimisation :

$$\hat{\Phi} = \underset{\Phi}{\operatorname{arg\,min}} \quad C(\mathcal{I}_T, T(\mathcal{I}_S; \Phi)) \quad (4.1)$$

auquel peuvent également s’ajouter des contraintes sur les paramètres de la transformation Φ . Les variantes du recalage résident dans le choix de ses composantes, à savoir l’échantillonnage, la transformation, l’interpolation, la mesure de similarité et la méthode d’optimisation, brièvement décrits ci-dessous.

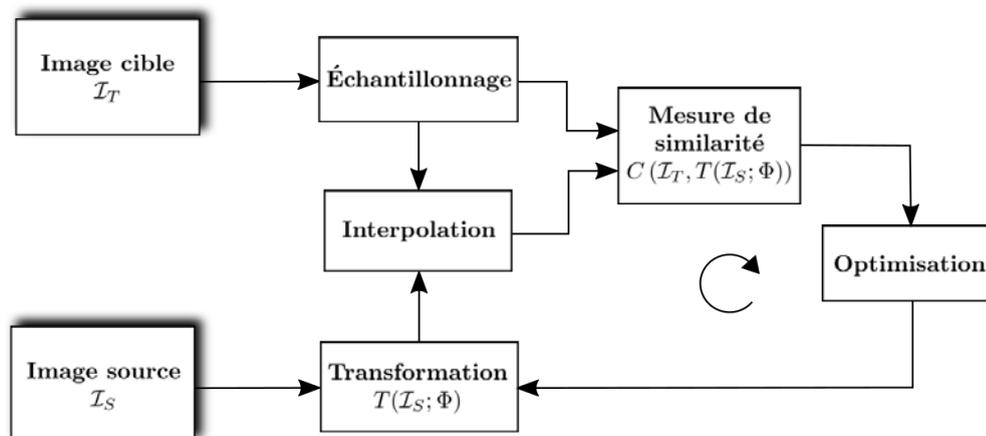


FIGURE 4.1 – Principe général du recalage d’image.

Échantillonnage

L’échantillonnage permet de n’utiliser qu’une partie des pixels (image bidimensionnelle), ou voxels (image tridimensionnelle), dans le processus d’optimisation, ceci dans un objectif de diminution du coût de calcul. Le nombre d’échantillons utilisés doit être

assez élevé pour être représentatif des images considérées. La plupart du temps, l'échantillonnage est réalisé aléatoirement sur l'image cible.

Mesure de similarité

La mesure de similarité $C(\mathcal{I}_T, T(\mathcal{I}_S; \Phi))$ entre l'image cible et l'image source transformée est la fonction de coût qui est minimisée (ou maximisée) par la méthode d'optimisation. Plus la mesure de similarité est "lisse" (ne comporte pas ou peu d'extrema locaux) et possède un extremum global proche de la solution, plus son optimisation est simple. Elle est donc dépendante de la nature des images. Les mesures peuvent être classées en trois catégories : les mesures iconiques qui utilisent les intensités ou des caractéristiques qui en dérivent afin d'évaluer la similarité entre les images, les mesures géométriques reposent sur des structures extraites des images telles que les contours d'organes ou les structures osseuses, et les méthodes hybrides qui combinent les deux approches. Dans le cadre iconique, le choix de la mesure doit tenir compte des modalités mises en jeu. Si les images sont de même nature (recalage monomodal) et que leurs échelles d'intensité sont équivalentes, alors une simple erreur quadratique moyenne (SSD : *Sum of Squared Differences*) entre les voxels peut être utilisée. En revanche, si plusieurs modalités sont impliquées (recalage multimodal), les intensités sont de nature différentes et les mesures utilisées doivent en tenir compte. Sont alors généralement utilisées des mesures de corrélation ou de dépendance statistique telles que l'information mutuelle (MI : *Mutual Information*).

Optimisation

La méthode d'optimisation a pour objectif de chercher un extremum de la fonction de coût. Pour cela, elle met à jour les paramètres de la transformation Φ afin de minimiser (ou maximiser) la mesure de similarité, permettant la convergence de l'algorithme vers la solution supposée optimale. Il existe de nombreuses méthodes d'optimisation possédant chacune des avantages et inconvénients. Les méthodes d'optimisation se décomposent en deux grandes familles : celles reposant sur le calcul ou l'approximation du gradient de la fonction de coût et celles n'utilisant pas le gradient. Parmi ces dernières, la méthode du simplexe est l'une des plus populaires. Elles présentent un avantage de rapidité lorsque la fonction à optimiser dépend de nombreux paramètres. En revanche, disposer du gradient analytique de la fonction à optimiser par rapport aux paramètres, ou d'une approximation, permet une convergence vers un résultat plus robuste. L'optimisation par descente de gradient ou la méthode du gradient conjugué sont souvent utilisées du fait de leur mise en oeuvre simple.

Transformation

La transformation $T(\mathcal{I}_S; \Phi)$ correspond au modèle de transformation géométrique appliqué à l'image source pour établir la correspondance spatiale avec l'image de référence. Le choix de la transformation dépend de l'objectif du recalage et des objets considérés (les organes). Une transformation rigide, composée d'une translation et d'une

rotation peut être utilisée pour corriger des erreurs de positionnement sans compenser d'éventuelles déformations anatomiques. C'est par exemple le cas en radiothérapie externe dans le cadre du repositionnement du patient effectué avant chaque séance d'irradiation. Des facteurs d'échelle et de cisaillement peuvent également être combinés au modèle rigide pour former une transformation affine. Ce modèle est utilisé par exemple lorsqu'il faut compenser une différence de volume. Enfin, une transformation non-rigide (déformation) telle que la déformation de forme libre (FFD : *Free Form Deformation*) ou les déformations à partir de plaques minces permettent de corriger des déformations telles que des remplissages d'organes comme la vessie et le rectum.

Interpolation

Après application de la transformation à l'image source, une interpolation est réalisée afin d'obtenir l'intensité de l'image source aux pixels, ou voxels, correspondant à l'image cible. Plusieurs niveaux d'interpolation peuvent être utilisés : l'interpolation au plus proche voisin, rapide mais peu précise, linéaire ou non-linéaire, plus précises mais aussi plus coûteuses en temps de calcul.

2 Recalage IRM-TDM-TEP

Cette section porte sur le recalage entre images IRM et TDM, qui servira dans un second temps au recalage entre images IRM et TEP. L'objectif de ce processus est donc double. Dans un premier temps, il permet d'envisager une amélioration du ciblage en radiothérapie externe. En effet, les stratégies modernes telles que l'IGRT et l'IMRT permettent de délivrer des doses élevées avec une grande précision, comme présenté dans le premier chapitre. L'intérêt de recaler l'IRM sur l'imagerie TDM est alors d'obtenir un contour de la prostate plus fiable et de limiter l'impact de la surestimation du volume cible en scanner [Fiorino et al., 1998]. Il permet également, grâce à la propagation de l'information multiparamétrique de l'IRM sur le scanner de planification, de réaliser un ciblage de la tumeur et non plus de la prostate dans sa totalité, permettant ainsi une escalade de dose et fournissant une solution pour un traitement de plus en plus focal. Dans un second temps, dans le cadre du développement des systèmes CAD, le recalage IRM-TDM permet de trouver la transformation pour propager l'imagerie TEP, généralement couplée à une TDM, sur l'IRM, offrant ainsi une solution pour l'analyse multimodale du cancer de la prostate.

2.1 Motivation et positionnement

2.1.1 État de l'Art

Le recalage IRM-TDM de la prostate fait face à plusieurs difficultés, notamment les fortes différences d'apparence des deux modalités, tel qu'illustré dans la figure 4.2, limitant ainsi l'utilisation d'une mesure de similarité basée sur les intensités. De plus, le pelvis est une localisation où de fortes variations anatomiques apparaissent, principalement dues aux déformations de la vessie et du rectum, et conduisant à des déplacements

de la prostate. Ces variations anatomiques peuvent également être causées par le positionnement du patient lors des acquisitions, notamment celles en IRM et TDM qui sont souvent réalisées respectivement sur surface molle et dure.

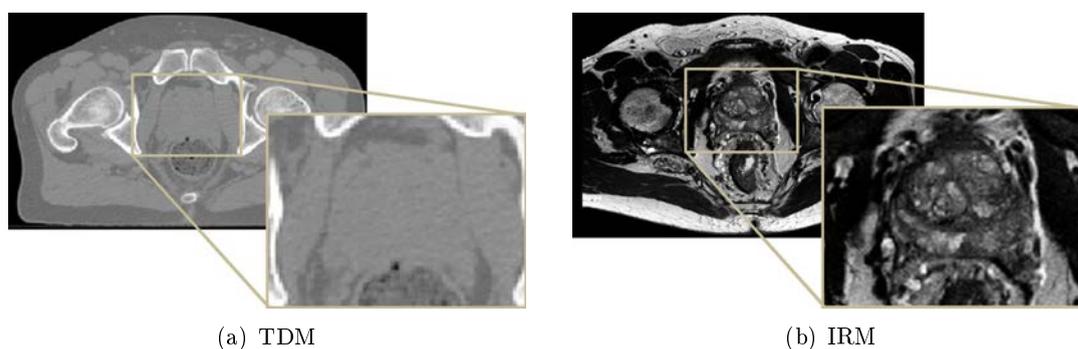


FIGURE 4.2 – Coupes transverses en TDM et IRM pondérée en T_2 pour un même patient, illustrant les différences dans les deux modalités.

Pour compenser ces variations, des approches de recalage déformable ont été proposées dans la littérature [Crouch et al., 2007, du Bois d’Aische et al., 2004, Fei et al., 2005, Rodriguez-Vila et al., 2007]. Si l’utilisation d’une transformation non-rigide permet de prendre en considération les variations anatomiques, elle peut en revanche conduire à des déformations non désirées de la prostate et notamment à une augmentation de son volume, due à la surestimation en TDM, minimisant par conséquent l’avantage de l’IRM pour le ciblage. Limiter la transformation à une transformation rigide de la prostate permet de ne pas déformer sa capsule et de ne pas modifier son volume. Des approches combinant transformation rigide et déformations ont été proposées, comme dans [Fei et al., 2003]. Dans cette étude, les auteurs proposent un recalage du pelvis entier, mais qui nécessite l’indentification par un expert d’un nombre élevé de points de contrôle dans chaque modalité pour obtenir un alignement fiable sans déformation de la prostate. En parallèle, des approches rigides automatiques reposant sur l’intensité et la texture des images ont été développées pour le recalage du pelvis entier [Wong and Bishop, 2008]. Cependant, comme évoqué précédemment, ces méthodes restent sensibles aux variations anatomiques. Bien que le recalage entre images acquises dans des positions similaires a montré une amélioration significative [Fei et al., 2002, Hanvey et al., 2012], la mise en place de tels protocoles pour l’acquisition en routine clinique reste limitée. De plus, l’influence des déformations vésicales et rectales est toujours présente [Padgett et al., 2015], et difficile à prendre en compte pour corriger un éventuel déplacement de la prostate. Ainsi, seule une transformation rigide (translations et rotations) et centrée sur une région d’intérêt (ROI : *Region Of Interest*) autour de la prostate semble apparaître comme une solution efficace. Cette approche est justifiée par le fait que, contrairement aux autres organes (le rectum et la vessie), la prostate ne présente pas de déformations significative en intra-individu [van der Wielen et al.,

2008]. Dans plusieurs études, l'utilisation de marqueurs intra-prostatiques a été validée pour le recalage manuel et semi-automatique. Cette approche nécessite cependant une procédure invasive pour l'implantation des marqueurs dans la prostate.

Par conséquent, la difficulté majeure réside dans la définition d'une fonction de coût permettant de combiner les apparences très différentes des organes dans les deux modalités afin d'obtenir un alignement optimal. Dans [McLaughlin et al., 2004], les auteurs ont démontré que l'utilisation de l'information mutuelle (IM) dans une ROI limitée autour de la prostate semble appropriée et permet de réduire l'influence des variations anatomiques. Cependant, malgré les bons résultats obtenus dans cette étude, l'approche nécessite l'identification de la ROI par un expert. D'autres auteurs ont proposé, dans le cadre des biopsies guidées par ultrason, une méthode probabiliste afin de détecter automatiquement la prostate dans l'image et de recalculer la délimitation manuelle de l'IRM. Dans cette approche, le recalage a été effectué par maximisation du recouvrement entre la délimitation IRM et une probabilité calculée sur l'image échographique. En revanche, les auteurs n'ont pas considéré l'information de contours.

2.1.2 Approche proposée

Afin de considérer les deux difficultés majeures évoquées ci-dessus, l'approche proposée consiste en (i) la détection automatique d'une ROI afin de limiter l'influence des structures pelviennes et (ii) la définition d'une mesure de similarité adaptée. Dans cette approche, nous considérons que la délimitation manuelle réalisée en IRM par un expert est disponible, remplaçant celle réalisée sur la TDM en routine clinique. Tout d'abord, l'approche probabiliste présentée dans le chapitre précédent est utilisée pour identifier la prostate en TDM, répondant ainsi à la problématique de la définition automatique de la ROI. Ensuite, une mesure de similarité est développée, combinant l'information d'apparence sous forme de probabilité et celle de contour afin de guider l'alignement de la délimitation IRM sur l'image TDM. L'approche proposée a été évaluée sur données synthétiques et réelles, avec des références obtenues à partir de marqueurs intra-prostatiques et de recalages manuels réalisés par des experts. Une comparaison à la méthode reposant sur l'IM calculée sur une ROI proposée dans [McLaughlin et al., 2004] a également été réalisée.

2.2 Méthode de recalage IRM-TDM

L'idée générale de la méthode proposée est présentée dans la figure 4.3. Le principe est de propager la délimitation de la prostate en IRM sur l'image TDM en utilisant la classification automatique présentée dans le chapitre précédent (cf. section 2.1.4). Pour cela, une mesure de similarité est développée et intégrée à une procédure de recalage incluant une transformation rigide pour ne pas déformer la prostate et une optimisation par descente de gradient.

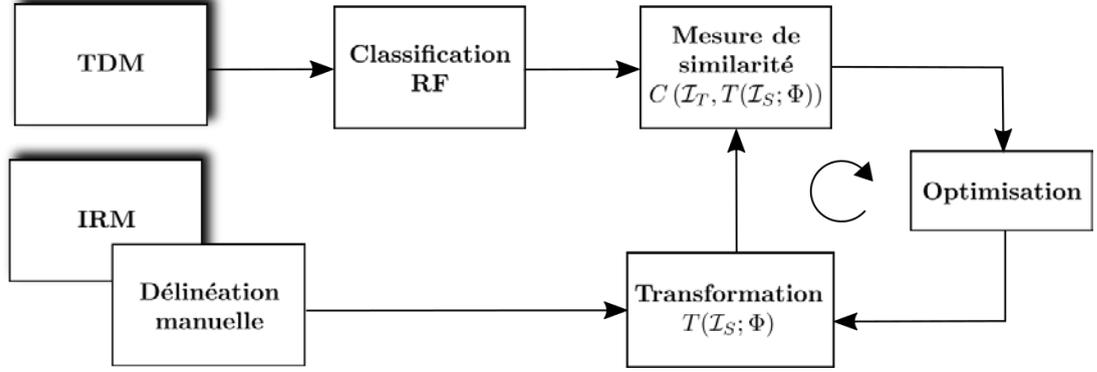


FIGURE 4.3 – Schéma de principe de l'approche proposée.

2.2.1 Mesure de similarité

La mesure de similarité développée est définie par la combinaison de deux termes (cf. figure 4.4). Le premier terme (\mathcal{NC} : *Normal Collinearity*) évalue la correspondance des contours entre la délimitation IRM et la segmentation par RF (cf. section 2.1.4, chapitre 3) en mesurant la colinéarité des normales aux contours. Le second terme (\mathcal{PP} : *Presence Probability*) mesure la probabilité moyenne de la délimitation IRM telle que mesurée par la carte de probabilités PM_{ap} , issue de la classification RF utilisée pour la segmentation dans le chapitre précédent (cf. section 2.1.4, chapitre 3). Elle est alors calculée par :

$$\mathcal{NCPP} = \lambda \mathcal{NC} + (1 - \lambda) \mathcal{PP} \quad (4.2)$$

où λ est le paramètre pondérant l'influence de chaque terme.

2.2.1.1 Colinéarité des normales Le terme \mathcal{NC} quantifie la correspondance entre les contours. \mathcal{NC} repose sur la mesure de la colinéarité des vecteurs normaux à la surface prostatique. Le contour IRM est segmenté manuellement par l'expert tandis que le contour en TDM est obtenu en par seuillage de la PM_{ap} à la valeur θ . Considérons ∇_{IRM} et ∇_{TDM} les champs de gradients des contours IRM et TDM. Afin de régulariser ces champs de gradients et ainsi améliorer la convergence du processus d'optimisation, une convolution avec une fonction gaussienne G_σ est réalisée, fournissant ainsi les nouveaux champs de gradients ∇_{IRM_σ} et ∇_{TDM_σ} . La valeur du paramètre σ a été choisie égale à la taille d'un voxel en TDM ($\sigma = 1.1719$ mm). La colinéarité normalisée de ces champs de gradient est alors donnée par :

$$\mathcal{NC}(\nabla_{TDM_\sigma}, \nabla_{IRM_\sigma}; \Phi) = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{X \in \Omega} \frac{\nabla_{TDM_\sigma}(X) \cdot \nabla_{IRM_\sigma}(T(X; \Phi))}{\|\nabla_{TDM_\sigma}(X)\| \|\nabla_{IRM_\sigma}(T(X; \Phi))\|} \quad (4.3)$$

où $\nabla_{TDM_\sigma}(X)$ est le vecteur du champs de gradient ∇_{TDM_σ} au point $X = (x, y, z) \in \mathbb{R}^3$, Ω représente la région commune entre les deux champs de gradient et $|\Omega|$ est le

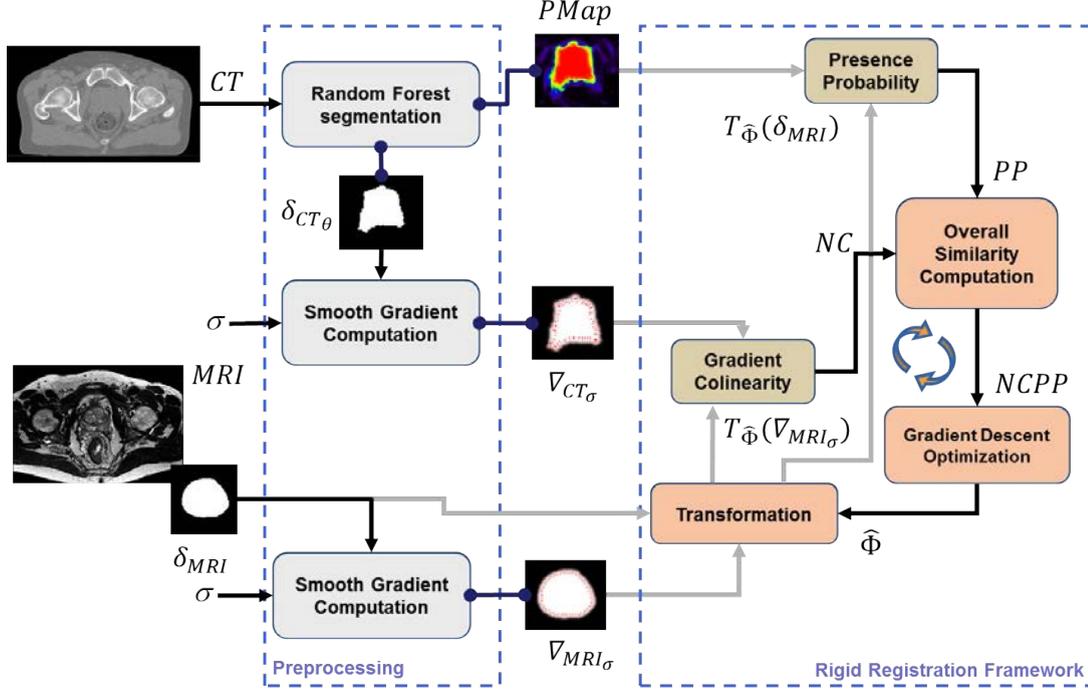


FIGURE 4.4 – Schéma global de l'approche proposée.

nombre de voxels en commun, et $T(X; \Phi) = X'$ est la transformation déplaçant le point X au point X' avec les paramètres $\Phi = \{t_x, t_y, t_z, r_x, r_y, r_z\}$ qui sont les translations et rotations selon chaque axe de l'espace. Les valeurs de \mathcal{NC} sont comprises dans l'intervalle $[-1, 1]$. Les champs sont colinéaires et de même sens lorsque $\mathcal{NC} = 1$, colinéaires et de sens opposé lorsque $\mathcal{NC} = -1$, et sont orthogonaux lorsque $\mathcal{NC} = 0$.

2.2.1.2 Probabilité de présence Le terme \mathcal{PP} calcule la probabilité moyenne de la $PMap$ sur le contour IRM et est défini par :

$$\mathcal{PP}(PMap, \delta_{IRM}; \Phi) = \frac{1}{|\Omega_{IRM}|} \sum_{X \in \Omega} PMap(X) \delta_{IRM}(T(X; \Phi)) \quad (4.4)$$

où $|\Omega_{IRM}|$ est le nombre de voxels dans la délimitation prostatique en IRM, $PMap(X)$ est la probabilité calculée par le RF au point X , et $\delta_{IRM}(X) = 1$ si le point X est dans la prostate, $\delta_{IRM}(X) = 0$ sinon. Les valeurs de \mathcal{PP} sont comprises dans l'intervalle $[0, 1]$.

2.2.1.3 Dérivée analytique L'optimisation d'un processus de recalage est plus précise et plus rapide si la dérivée analytique de la fonction de coût est connue. La dérivée de la métrique proposée a donc été calculée. L'objectif est de différencier la mesure \mathcal{NCPP} par rapport aux paramètres de transformation Φ :

$$\frac{\partial \mathcal{NCP}}{\partial \Phi} = \lambda \frac{\partial \mathcal{NC}}{\partial \Phi} + (1 - \lambda) \frac{\partial \mathcal{PP}}{\partial \Phi} \quad (4.5)$$

Afin rendre plus lisible le développement mathématique, les notations sont simplifiées de la sorte : la *PMaP* est définie par l'image cible \mathcal{I}_C , la délinéation IRM est définie par l'image mobile \mathcal{I}_M , le champ de gradient en TDM est défini par le champ de gradient cible ∇_C et le champ de gradient en IRM par le champ de gradient mobile ∇_M . Chaque terme de la mesure de similarité est différencié par rapport à chacun des paramètres de transformation Φ_i .

La dérivée du terme \mathcal{PP} par rapport à Φ_i est alors donnée par :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{PP}(\mathcal{I}_C, \mathcal{I}_M; \Phi)}{\partial \Phi_i} &= \frac{1}{|\Omega|} \sum_{X \in \Omega} \mathcal{I}_C(X) \frac{\partial \mathcal{I}_M(X')}{\partial \Phi_i} \\ &= \frac{1}{|\Omega|} \sum_{X \in \Omega} \mathcal{I}_C(X) \nabla_M(X')^t \mathcal{J}_C(X; \Phi_i) \end{aligned} \quad (4.6)$$

où $\nabla_{\mathcal{I}_M}(X')$ représente le vecteur gradient (3x1) de l'image mobile au point X' , et $\mathcal{J}_C(X; \Phi_i)$ est le Jacobien (3x1) de la transformation au point X par rapport à Φ_i . La dérivée du terme \mathcal{NC} par rapport à Φ_i est donnée par :

$$\frac{\partial \mathcal{NC}(\nabla_C, \nabla_M; \Phi)}{\partial \Phi_i} = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{X \in \Omega} \overline{\nabla_C(X)}^t \frac{\partial \overline{\nabla_M(X')}}{\partial \Phi_i} \quad (4.7)$$

avec $\overline{\nabla_C(X)} = \frac{\nabla_C(X)}{\|\nabla_C(X)\|}$ le vecteur normalisé du champs de gradient cible au point X et :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \overline{\nabla_M(X')}}{\partial \Phi_i} &= [\mathcal{H}_M(X') \mathcal{J}_C(X; \Phi_i) \|\nabla_M(X')\| \\ &\quad - \nabla_M(X') \overline{\nabla_M(X')}^t \mathcal{H}_M(X') \mathcal{J}_C(X; \Phi_i)] \cdot \frac{1}{\|\nabla_M(X')\|^2} \end{aligned} \quad (4.8)$$

$$(4.9)$$

où $\mathcal{H}_M(X')$ est la matrice hessienne de taille (3×3) de l'image mobile au point X' .

2.2.2 Transformation, optimisation et interpolation

Le calcul du gradient analytique de la métrique \mathcal{NCP} a permis l'utilisation d'une méthode de descente de gradient afin de fournir une optimisation plus stable et de converger vers une solution optimale. Cette optimisation a été couplée à une transformation rigide afin de ne pas déformer la prostate comme évoqué dans le contexte, incluant donc 6 paramètres : 3 paramètres de translation et 3 paramètres de rotation. Enfin, une interpolation linéaire a été utilisée pour obtenir une correspondance entre la grille de voxels de l'image cible (TDM) et celle de l'image recalée (délinéation IRM).

La métrique \mathcal{NCP} , dont les valeurs sont finalement comprises dans l'intervalle $[-1, 1]$, doit être maximisée afin de converger vers le recalage optimal. Les expérimentations sur données simulées et réelles, la comparaison à l'IM et l'évaluation sont présentées dans la suite.

2.3 Évaluation

La métrique développée a été évaluée sur données simulées dans un premier temps afin d'observer l'importance des paramètres influant sur le résultat du recalage. Ces paramètres sont la valeur de seuillage θ utilisée pour obtenir la segmentation RF et le paramètre λ pondérant l'importance des deux termes de la métrique. Les meilleures combinaisons (θ, λ) sont utilisées dans un second temps pour évaluer la méthode sur données réelles.

Données simulées Les données TDM des 100 patients ayant servi à la construction du classifieur RF en TDM dans le chapitre précédent ont été utilisées pour générer des données simulées (cf. figure 4.5). Les 100 délimitations TDM ont été alignées puis moyennées afin de fournir l'image moyenne, à laquelle des champs gaussiens aléatoires (GRF : *Gaussian Random Field*) ont été ajoutés pour générer 50 *PMap* bruitées, chacune avec des rapports signal sur bruit (SNR : *Signal to Noise Ratio*) de 0dB, -10dB et -20dB, simulant respectivement des performances de classification élevées, moyenne et faible. L'image moyenne a ensuite été seuillée à une valeur de 0.7 afin de fournir le contour remplaçant la délimitation manuelle IRM recalée, auquel 50 transformations rigides simulées ont été appliquées. Chacun des 50 contours transformés a ensuite été recalé sur une *PMap* bruitée, pour chaque niveau de SNR, avec l'approche proposée. Enfin, les contours recalés ont été comparés au contour simulé avant transformation. Des exemples de *PMap* bruitées sont présentés dans la figure 4.6. De plus, pour permettre une évaluation par marqueurs intra-prostatiques, trois grains ont été positionnés dans le contour simulé à des positions comparables à la routine clinique (cf. figure 4.7).

Données réelles Après évaluation sur données simulées, la méthode proposée a été évaluée sur données réelles. Pour cela, 20 couples d'images IRM-TDM, chacun acquis pour un patient atteint d'un cancer de la prostate, ont été utilisés. Les images TDM ont été acquises au département de radiothérapie du Centre Eugène Marquis et leurs caractéristiques étaient les mêmes que celles utilisées précédemment. Les IRM en pondération T_2 acquises au CHU Pontchaillou étaient composées de 720x720x20 voxels de 0.4167x0.4167x4 mm³. Pour chaque couple, la délimitation manuelle de la prostate a été réalisée par un expert radiologue sur la séquence de pondération en T_2 . La délimitation en TDM était également disponible car réalisée pour la planification du traitement. Pour 8 de ces patients, des marqueurs intra-prostatiques, tels que des grains d'or implantés ou des calcifications, étaient identifiables dans les deux modalités. L'alignement IRM-TDM a alors été réalisé à l'aide de ces marqueurs, définissant ainsi une référence robuste pour le recalage. Pour les 12 patients restants, aucun marqueur n'était visible dans les deux images, et la référence a été définie par un alignement manuel réalisée par

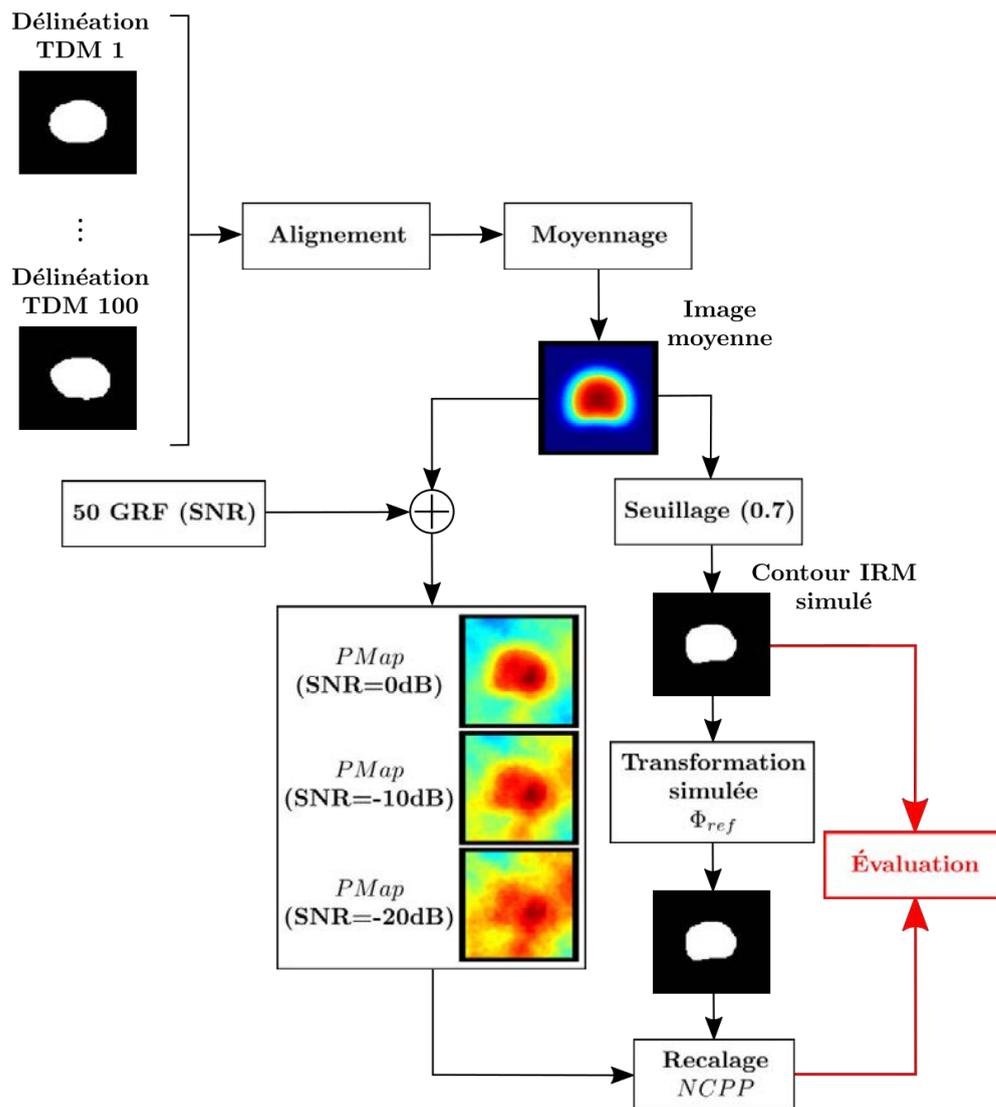


FIGURE 4.5 – Construction des données simulées.

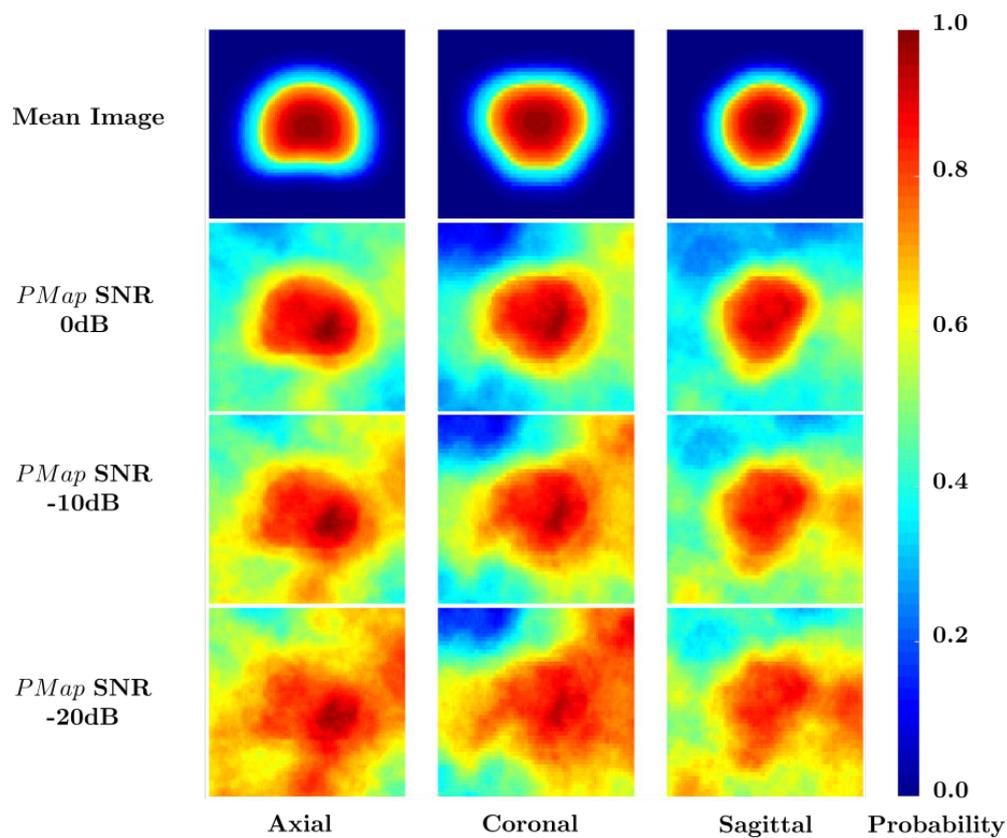


FIGURE 4.6 – Données simulées. La première ligne correspond à la $PMap$ moyenne. Les trois autres lignes montrent un exemple de $PMap$ simulée à l'aide d'un GRF pour des SNR de 0dB, -10dB et -20dB respectivement. La barre de couleur représente la probabilité.

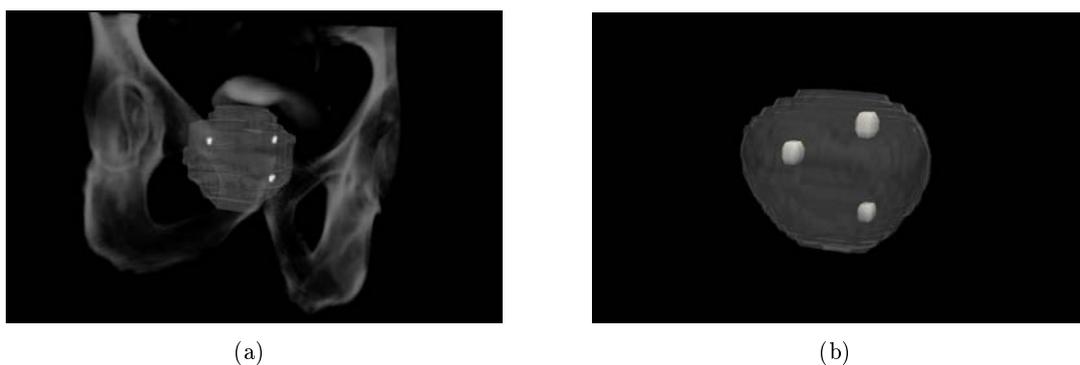


FIGURE 4.7 – Grains implantés dans la prostate et visible en TDM (a) et marqueurs virtuels définis dans le contour prostatique simulé (b).

un urologue et validée par un radiologue. L'évaluation a été réalisée en comparant pour chaque couple la délimitation IRM recalée par la méthode proposée à celle obtenue par la transformation de référence.

Comparaison à une méthode reposant sur l'IM Afin de comparer la mesure de similarité développée à une approche de la littérature ayant démontré son efficacité, un recalage reposant sur la maximisation de l'IM a été considéré. L'IM était calculée sur des histogrammes à 32 classes (*bins*) dans chaque modalité, sur une ROI limitée autour de la prostate, définie par un cube englobant la prostate avec une marge de 1 cm par rapport aux contours de l'organe dans chacune des trois directions. La toolbox elastix [Klein et al., 2010] a été utilisée pour exécuter les recalages en utilisant l'IM proposée dans [Mattes et al., 2003, 2001]. Comme utilisé pour le recalage basé sur la \mathcal{NCP} , une optimisation par descente de gradient et une transformation rigide ont été employées.

Critères d'évaluation L'évaluation a été réalisée en utilisant trois scores. Pour les 12 patients dont la référence a été définie manuellement, seuls le coefficient de Dice et la distance de Hausdorff ont été utilisés (cf. chapitre 3). Pour les 8 patients restants, ainsi que pour les données simulées, la distance entre les marqueurs recalés et ceux positionnés par l'alignement de référence a été mesurée (MPE : *Marker Position Error*).

2.4 Résultats et discussion

2.4.1 Résultats sur données simulées

La \mathcal{NCP} a dans un premier temps été évaluée sur les données simulées. Pour chacun des 50 cas simulés, un recalage \mathcal{NCP} a été réalisé pour différentes combinaisons de paramètres (θ, λ) dans les conditions de bruits associées aux différents SNR. Les trois scores ont été calculés et sont présentés dans la figure 4.8. Pour chacun des scores et chaque SNR, la meilleure combinaison de paramètres est identifiée par un point rouge. Dans le cas d'une classification efficace de la prostate (SNR=0dB), les résultats obtenus sont équivalents pour beaucoup de combinaisons, notamment pour $\lambda < 0.5$, correspondant ainsi à un poids plus important de la maximisation de la probabilité. Il ne ressort pas une combinaison optimale au regard des trois scores. En revanche, lorsque la performance de la classification se dégrade (SNR=-10 dB et SNR=-20 dB), il apparaît que les meilleurs scores sont obtenus pour $(\lambda = 0.5, \theta = 0.5)$ et $(\lambda = 0.6, \theta = 0.4)$ pour SNR=-10dB et SNR=-20dB respectivement. Ces résultats démontrent l'importance de chaque terme en présence de bruit. La maximisation de la probabilité n'étant plus suffisante, l'apport des contours est alors essentiel pour obtenir un recalage optimal.

2.4.2 Résultats sur données réelles

La \mathcal{NCP} a donc par la suite été évaluée sur les données réelles en utilisant les valeurs de paramètres ayant fourni les meilleures performances sur données simulées $(\lambda = 0.5, \theta = \{0.5, 0.6, 0.7\})$. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.1 pour les

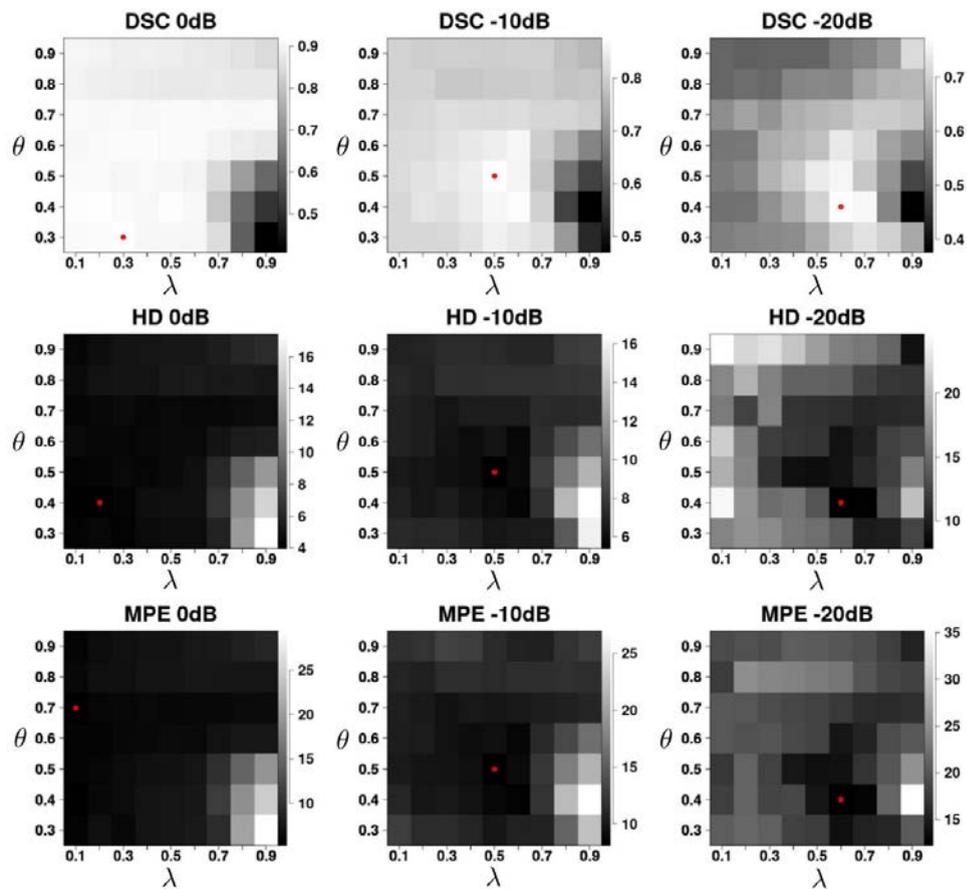


FIGURE 4.8 – Résultats de l'évaluation de la *NCP* sur données simulées. Le DSC, la HD et la MPE sont respectivement présentés de haut en bas, pour les SNR de 0dB, -10dB et -20dB de gauche à droite. Les paramètres λ et θ sont représentés en abscisse et ordonnée. Les points rouges correspondent aux meilleures combinaisons de paramètres.

patients avec alignement manuel et dans le tableau 4.2 pour les patients avec alignement des marqueurs.

Pour les 12 patients avec référence manuelle, la performance de la $\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ est meilleure que celle de l'IM concernant la HD (3.22 ± 1.48 mm contre 5.40 ± 0.84 mm). En revanche, des résultats équivalents ont été obtenus pour le DSC (0.87 ± 0.06 mm contre 0.87 ± 0.04 mm).

Pour les patients avec référence définie par l'alignement des marqueurs, la $\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ a obtenu de nettement meilleurs résultats que l'IM pour les trois scores, avec notamment une amélioration de 2.13 mm en moyenne sur la MPE.

Une représentation graphique de l'erreur entre les points de surface après recalage est présentée dans la figure 4.9. Cette erreur a été moyennée sur les 8 patients avec marqueurs et affichée sur une forme de prostate moyenne. Les erreurs les plus élevées apparaissent dans les régions de l'apex et de la base, là où les contours prostatiques sont les moins identifiables, diminuant ainsi l'efficacité du terme maximisant la colinéarité des contours pour guider le recalage dans l'axe cranio-caudal. En revanche, le recalage est plus précis dans la zone médiane, où il y a plus de similarité entre les contours de la prostate en IRM et en TDM. Une comparaison avec l'IM est présentée dans la figure 4.10, démontrant la supériorité de la $\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ par rapport à l'IM dans toutes les régions de la surface prostatique.

	DSC	HD (mm)
$\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ ($\theta = 0.5, \lambda = 0.5$)	0.84 ± 0.06	4.01 ± 1.45
$\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ ($\theta = 0.5, \lambda = 0.6$)	0.87 ± 0.06	3.22 ± 1.48
$\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ ($\theta = 0.5, \lambda = 0.7$)	0.86 ± 0.05	3.75 ± 1.36
MI (ROI 1cm)	0.87 ± 0.04	5.40 ± 0.84

TABLE 4.1 – Scores obtenus pour le recalage réalisé sur les 12 patients avec référence par alignement manuel.

	DSC	HD (mm)	MPE (mm)
$\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ ($\theta = 0.5, \lambda = 0.5$)	0.91 ± 0.05	2.16 ± 1.04	2.43 ± 1.02
$\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ ($\theta = 0.5, \lambda = 0.6$)	0.92 ± 0.05	1.93 ± 1.13	2.22 ± 0.91
$\mathcal{NCP}\mathcal{P}$ ($\theta = 0.5, \lambda = 0.7$)	0.90 ± 0.04	2.34 ± 0.91	2.54 ± 0.97
MI (ROI 1cm)	0.85 ± 0.11	5.07 ± 3.14	4.35 ± 3.22

TABLE 4.2 – Scores obtenus pour le recalage réalisé sur les 8 patients avec référence par alignement sur les marqueurs.

2.4.3 Impact dosimétrique pour la planification en radiothérapie

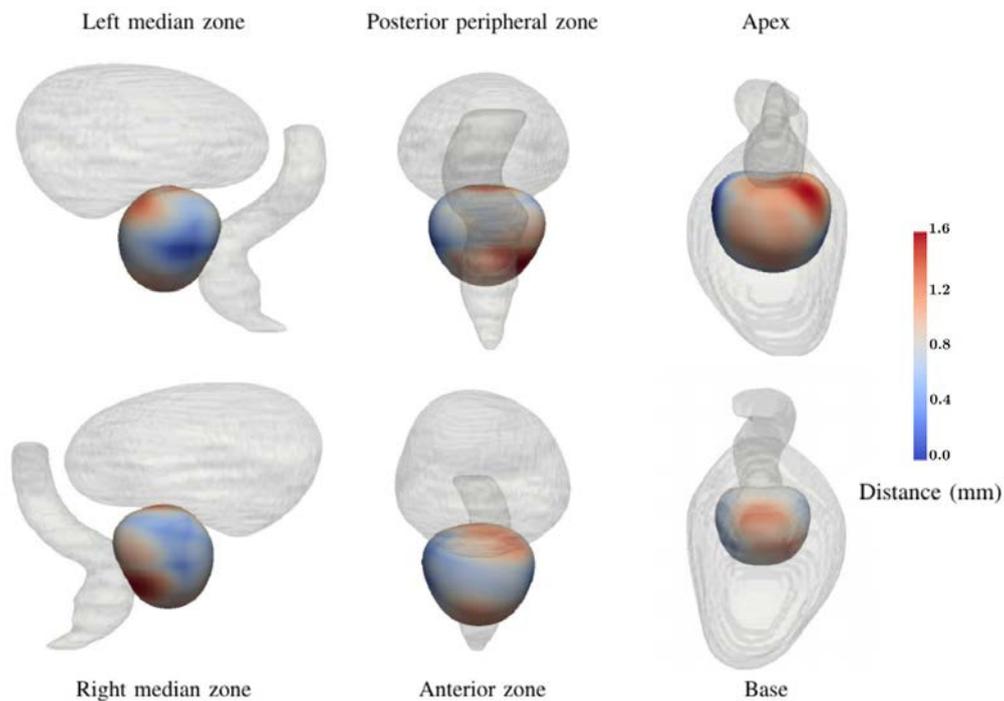


FIGURE 4.9 – Erreur de recalage moyenne par points de surface obtenue par la \mathcal{NCP} sur les 8 patients avec référence définie par les marqueurs.

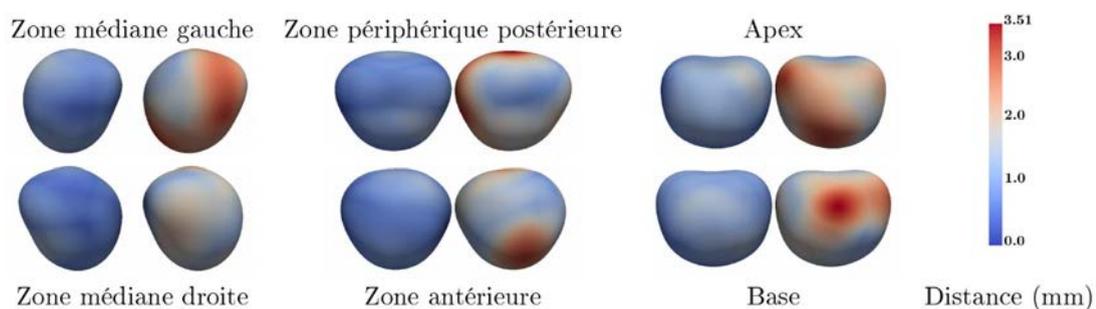


FIGURE 4.10 – Comparaison des erreurs de recalage par point de surface entre la \mathcal{NCP} et l'IM.

De façon à compenser les incertitudes liées au recalage IRM-TDM dans un contexte de planification d'une radiothérapie externe, des marges ont été calculées. Celles-ci, ajoutées aux délimitations IRM recalées ont été définies afin d'être certain d'englober la référence. Pour ce faire, en considérant les recalages réalisés sur les 8 patients avec marqueurs, les erreurs maximales dans chacune des 6 régions (postérieure, antérieure, droite, gauche, base et apex) ont été extraites pour la *NCP* et l'IM. Ces erreurs ont ensuite été comparées à la surestimation du volume prostatique sur le scanner, définie par la plus grande différence entre la délimitation manuelle en TDM et la délimitation IRM alignée sur les marqueurs. Les résultats, présentés dans le tableau 4.3 montrent que le recalage reposant sur la *NCP* permet de réduire considérablement la surestimation du volume de la prostate liée au scanner.

	Gauche	Droite	Antérieur	Postérieur	Apex	Base
Surestimation TDM	11.45	9.61	11.21	7.90	10.56	9.02
Erreurs de recalage <i>NCP</i>	3.68	3.72	4.03	3.45	3.26	3.72
Erreurs de recalage IM	4.56	4.22	4.87	3.94	4.85	5.17

TABLE 4.3 – Erreurs maximales de recalage dans chacune des six régions obtenus par la *NCP* et de l'IM sur les 8 patients avec marqueurs, comparées à la surestimation en TDM. Les valeurs sont données en mm.

Suivant ces résultats, des marges de 4 mm dans toutes les directions paraissent raisonnables pour conserver l'intérêt de la délimitation sur IRM tout en assurant la fiabilité de la couverture de la prostate. Dans le but d'évaluer l'impact dosimétrique de l'utilisation de la *NCP* en routine clinique, deux nouvelles dosimétries ont été réalisées pour un patient type. Les CTV étaient définis (i) par la délimitation IRM dans l'alignement de référence et (ii) par celle après recalage *NCP* avec les marges de 4 mm. Ces deux dosimétries ont été comparées à la planification réalisée en routine clinique, à partir de la délimitation manuelle de l'image TDM. Les histogrammes dose-volume (DVH : *Dose-Volume Histogram*) de la paroi rectale et de la paroi vésicale 4.11 ont ainsi été calculés.

La dose sur la paroi vésicale n'a pas été modifiée par la méthode proposée par rapport à la planification de routine clinique. La différence obtenue par l'alignement sur les marqueurs est liée à l'absence des marges de 4 mm. En revanche, la dose reçue par la paroi rectale a été réduite de façon considérable par l'utilisation de la délimitation sur IRM. La planification associée au résultat du recalage *NCP* est proche de celle réalisée à partir du CTV aligné sur les marqueurs. Comparée à la planification initiale, elles permettent de mieux protéger le rectum, notamment dans les régions de hautes doses. La probabilité de présenter des effets secondaires de saignement rectal, telle qu'estimée par les modèles NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*, modèle LKB), est alors de 10.1% pour la planification de routine clinique, tandis qu'elle baisse à 5.9% grâce à l'utilisation de l'IRM.

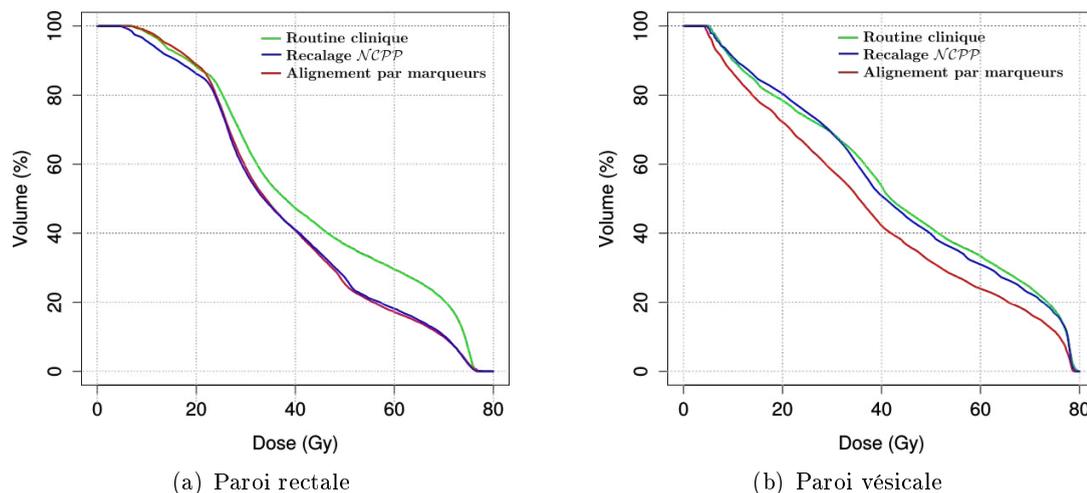


FIGURE 4.11 – DVH obtenus sur les parois rectale et vésicale pour les trois planifications.

2.5 Mise en correspondance IRM-TEP

La méthode proposée peut également être utilisée afin de propager la TEP couplée à la TDM sur l'IRM, constituant ainsi une étape cruciale pour le développement du système CAD. Un exemple de TEP propagée sur l'IRM de pondération T_2 est présentée dans la figure 4.12.

Il existe peu d'études dans la littérature quantifiant les incertitudes de recalage entre IRM et TEP prostatiques. En effet, certaines études combinant imagerie TEP et IRM utilisent une correspondance spatiale visuelle [Testa et al., 2007] ne permettant pas alors une comparaison précise des observations multimodales *in-vivo* par voxel, ou encore sur l'acquisition couplée des deux modalités [Freitag et al., 2015], ce qui est actuellement peu reproductible étant donné les moyens techniques et financiers requis par de telles acquisitions. D'autres travaux ont utilisé des recalages réalisés par des logiciels commerciaux et fournissant peu de détails sur la méthode considérée [Hernandez-Arguello et al., 2016]. Dans [Park et al., 2012, Piert et al., 2009], les analyses reposent sur un recalage IRM-TDM déformable associé à l'IM, en citant les travaux de [Meyer et al., 1997]. Cependant, cette étude ne mentionne pas de recalage prostatique entre les modalités évoquées. Un recalage manuel du pelvis entier a également été considéré [Mena et al., 2012, Van den Bergh et al., 2013], en prenant pour référence l'alignement des structures osseuses, et servant d'initialisation à un recalage automatique rigide basé une nouvelle fois sur l'IM. Là encore, les auteurs n'ont pas quantifié les incertitudes de recalage entre les différentes modalités. Il est donc difficile de trouver des résultats quantitatifs quant aux erreurs de recalage entre IRM et TEP. En comparant les résultats obtenus par la méthode proposée avec la *NCP* ($MPE = 2.22 \pm 0.91$ mm), les incertitudes de recalage IRM-TDM issus de la littérature et la résolution de l'acquisition TEP ($5.469 \times 5.469 \times 3.27$ mm³), l'alignement obtenu peut être considéré comme fiable,



FIGURE 4.12 – Coupe axiale d’une séquence pondérée en T_2 et d’une TEP choline superposée après recalage.

fournissant une correspondance spatiale précise entre les observations IRMm et le signal mesuré en TEP.

3 Recalage IRM-Histologie

L’objectif du recalage entre IRM et images histologiques de la prostate est de mettre en correspondance spatiale les observations *in-vivo* et l’information *ex-vivo*. Ainsi, une comparaison est alors possible entre, d’une part, les observations de l’imagerie et les caractéristiques texturales et fonctionnelles calculées (cf. chapitre 2), et d’autre part, les caractéristiques biologiques des tissus.

3.1 Motivation et positionnement

3.1.1 État de l’Art

La mise en correspondance entre IRM et coupes histologiques de prostate a fait l’objet de nombreux travaux depuis plusieurs années. L’approche la plus simple qui ait été utilisée afin de corrélérer l’IRM, et l’imagerie *in-vivo* en général, avec la pièce de prostatectomie est la mise en correspondance visuelle dans laquelle un expert identifie les régions communes dans les différentes modalités. Cette approche a principalement été utilisée dans des études cliniques [Graser et al., 2007, Kitamura et al., 2014, Verma et al., 2011, Weis et al., 2009]. Elle repose généralement sur la visibilité de structures anatomiques intra-prostatiques (ZP, ZT, urètre, kystes, calcifications...), apparentes dans les deux modalités, afin d’établir les correspondances [Loch et al., 2015, Wu et al., 2014]. Si

cette approche est simple à mettre en place, elle ne fournit cependant pas une référence robuste pour l'étude des corrélations locales.

D'autres travaux se sont également attachés à la comparaison visuelle tout en améliorant la robustesse. Dans [Dinh et al., 2015, Niaf et al., 2014, 2012], un consensus entre experts anatomopathologistes et radiologues a permis d'établir ces correspondances. Des régions d'intérêt (ROI) ont alors été définies en comparant visuellement les coupes IRM et les lames HES afin d'identifier les régions pathologiques et saines sur les images. Dans ces travaux, la découpe de la prostate a été réalisée dans un plan transverse, perpendiculaire à la face postérieure de l'organe, et tous les 3 mm, correspondant ainsi aux plans d'acquisition des coupes IRM. Si ces pratiques facilitent la comparaison visuelle, elles sont difficiles à intégrer dans un protocole clinique et sont peu reproductibles étant donné la difficulté à obtenir de telles lames parallèles et régulièrement espacées. En effet, en routine clinique, la découpe de la pièce de prostatectomie est réalisée manuellement et en aveugle de l'acquisition IRM. Il en résulte généralement des différences d'orientation entre les plans de découpe et les plans d'acquisition de l'imagerie, comme illustré dans la figure 4.13, ainsi que des blocs de prostatectomie de tailles différentes. Ces irrégularités sont accentuées par les variabilités intra- et inter-experts lors de la découpe. De plus, la comparaison visuelle ne permet pas une analyse locale, en chaque voxels, des observations *in-vivo* et des caractéristiques biologiques.

Afin de rendre cette analyse locale possible, une mise en correspondance spatiale robuste entre les images *in-vivo* et l'histologie est donc requise. Des méthodes de recalage d'images ont alors été proposées.

Plusieurs auteurs ont proposé d'estimer, dans un premier temps, les associations entre coupes IRM et lames HES correspondantes, permettant ainsi d'estimer la position des lames HES dans l'anatomie de la prostate [Chappelow et al., 2011, Chappelow and Madabhushi, 2010, Ginsburg et al., 2015, Hwuang et al., 2014, Litjens et al., 2014, Madabhushi et al., 2006, Mazaheri et al., 2010, Singanamalli et al., 2016, Xiao et al., 2011]. Cette correspondance a été estimée automatiquement [Chappelow et al., 2011, Ginsburg et al., 2015] ou par un expert à partir de structures d'intérêt identifiables dans les deux modalités [Madabhushi et al., 2006, Mazaheri et al., 2010, Singanamalli et al., 2016].

Après identification des paires d'images correspondantes (coupe IRM/lame histologique) et afin de compenser les déformations subies par les tissus lors de la chirurgie et de la découpe, un recalage bidimensionnel a été réalisé, reposant généralement sur la maximisation de l'IM et une transformation non-rigide telle que les déformations de formes libres (FFD : *Free Form Deformation*) à base de B-splines [Chappelow et al., 2011, Chappelow and Madabhushi, 2010, Ginsburg et al., 2015, Litjens et al., 2014, Singanamalli et al., 2016]. Si ces méthodes apparaissent comme une solution simple d'implémentation afin de réaliser la mise en correspondance, elle repose également, au même titre que l'approche visuelle, sur l'hypothèse d'une correspondance parfaite entre coupes IRM et lames HES, ce qui est peu vérifié dans la pratique clinique.

Le développement d'outils spécifiques a alors été proposé afin d'améliorer la précision de la découpe de la pièce de prostatectomie [Chen et al., 2010, Drew et al., 2010, Jhavar et al., 2005, Kimm et al., 2012, McGrath et al., 2016, Meyer et al., 2013, Shah

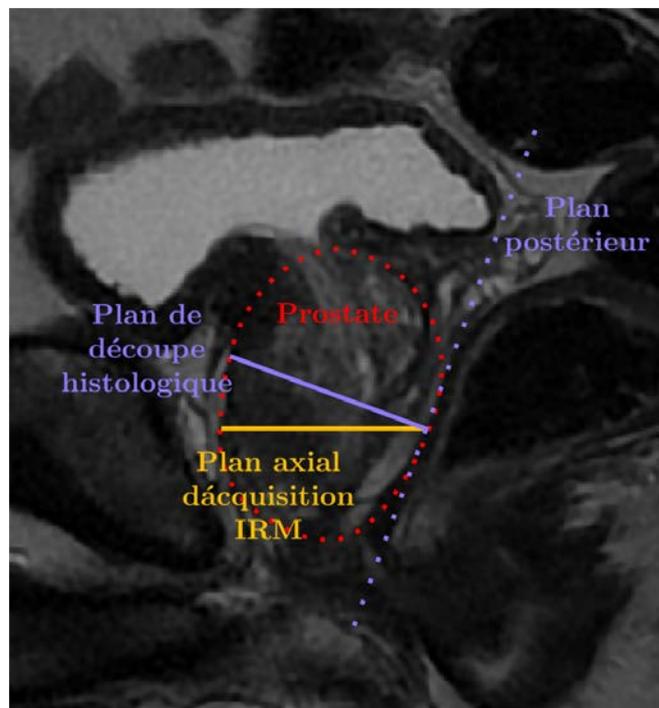


FIGURE 4.13 – Différence d'orientation entre le plan de découpe de la pièce de prostatectomie perpendiculaire à la face postérieure (jaune) et le plan d'acquisition de la séquence IRM (bleu).

et al., 2009]. Parmi ces travaux, certains ont proposé l'utilisation de couteaux multilames parallèles permettant d'obtenir des blocs réguliers. D'autres ont proposé la fabrication de moules individualisés, à partir du modèle 3D de la surface prostatique segmentée au préalable sur l'IRM. Ces moules, munis d'encoches régulières et parallèles correspondant aux plans IRM, ont alors permis une découpe précise de la prostate en accord avec l'acquisition *in-vivo*. Si cette approche représente une solution efficace pour l'établissement des couples (coupe IRM/lame HES), elle peut cependant s'avérer coûteuse et difficile à mettre en place. Il n'existe actuellement aucun standard dans l'utilisation de tels outils.

En parallèle, de nombreux travaux ont été réalisés afin d'améliorer la reconstruction 3D du volume histologique, en utilisant par exemple l'implantation de marqueurs dans la prostate avant la création des lames HES [Gibson et al., 2012, 2011a, 2013, 2014, Groenendaal et al., 2010], ou des photographies des blocs issus de la découpe, sur lesquelles ont ensuite été recalées les lames histologiques correspondantes [Groenendaal et al., 2010, Park et al., 2008, Samavati et al., 2011]. Ces approches constituent une première avancée afin de retrouver la configuration tridimensionnelle de la pièce de prostatectomie à partir des lames histologiques.

D'autres auteurs ont proposé l'acquisition d'IRM *ex-vivo* après la chirurgie [Alic et al., 2011, Gibson et al., 2012, 2011a,b, 2014, Kimm et al., 2012, McGrath et al., 2016, Meyer et al., 2013, Ou et al., 2011, Park et al., 2010, 2008, Zhan et al., 2007]. Ces acquisitions peuvent être réalisées avec une induction magnétique généralement plus intense qu'en *in-vivo* (4.7 T), et pendant une durée plus longue, permettant ainsi d'obtenir une résolution très élevée. Les acquisitions *ex-vivo* présentent alors des caractéristiques textuelles plus proches de celles des lames HES que l'IRM *in-vivo*. Elle permettent par conséquent d'établir une meilleure correspondance entre les deux modalités, et le recalage IRM *ex-vivo*-histologie sert alors d'étape intermédiaire au recalage IRM *in-vivo*-histologie. Cependant, l'acquisition *ex-vivo* de pièces de prostatectomie nécessite une machine différente de celles utilisées pour les acquisitions de routine clinique, et n'est donc pas toujours réalisable.

3.1.2 Approche proposée

Dans cette étude, afin d'améliorer la correspondance avec l'IRM, un découpage fin de la prostate a été considéré, fournissant ainsi un nombre élevé de lames histologiques. Les lames HES issues d'un même bloc ont alors permis sa reconstruction 3D. La position des blocs sur l'IRM a ensuite été initialisée à l'aide d'informations *a priori* provenant de la découpe et de la mise en correspondance de points d'intérêt, détectés dans les deux modalités. Enfin, les blocs ont été recalés sur l'IRM à l'aide des structures intraprostatiques (urètre et zones périphérique et transitionnelle) identifiées au préalable par un expert sur l'IRM et sur chaque lame HES.

3.2 Méthode de recalage IRM-histologie

3.2.1 Protocole d'acquisition

Le protocole standard, utilisé en routine clinique et souvent appelé protocole de Stanford, consiste à découper la prostate en blocs médians transverses de plus ou moins 5 mm d'épaisseur, après avoir retiré les vésicules séminales, l'apex et la base. Il en résulte alors entre 4 et 6 blocs, qui sont par la suite fixés dans de la paraffine. Un microtome est alors utilisé pour extraire une coupe de chaque bloc, d'une épaisseur de quelques micromètres. Une coloration HES est ensuite réalisée, ce qui permettra à l'expert d'identifier les foyers tumoraux et d'estimer leur score de Gleason. Dans l'approche proposée, chaque bloc médian a été débité dans sa totalité, de l'apex vers la base, et une coloration HES a été réalisée tous les 0.5 mm. Au sein de chaque bloc, des lames parfaitement parallèles et régulièrement espacées sont alors obtenues (cf. figure 4.14). Les marquages IHC présentés dans le chapitre 1 ont été réalisés tous les 1 mm.

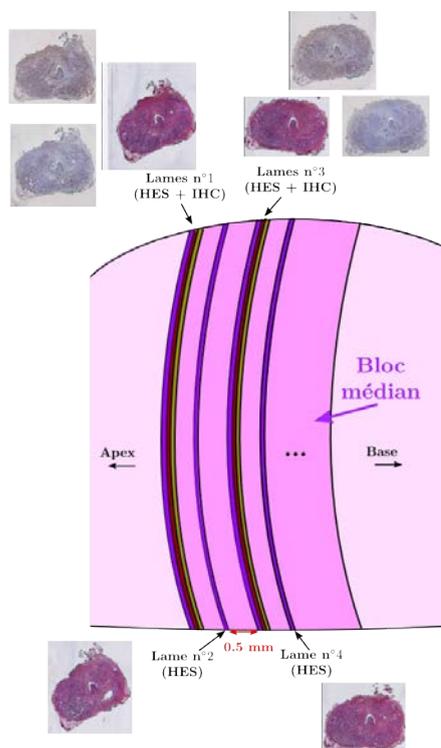


FIGURE 4.14 – Schéma représentant la découpe d'un bloc médian et les lames obtenues.

3.2.2 Reconstruction 3D des blocs histologiques

Chaque bloc histologique a été reconstruit selon le schéma présenté dans la figure 4.15. Selon le protocole d'acquisition défini ci-dessus, la découpe fine de chaque

bloc médian a été réalisée dans le sens croissant de l’apex vers la base. La lame HES numéro 0 correspond donc à la plus proche de l’apex et les autres lames sont consécutivement espacées de 0.5 mm. Chaque lame n a ainsi été recalée par transformation rigide avec la lame suivante $n + 1$ en maximisant leur coefficient de corrélation, fournissant la transformation rigide $T_{n,n+1}$. Les lames ont ensuite été propagées dans un référentiel commun en combinant les transformations. Par exemple, en considérant le référentiel commun défini par la lame $n + 2$, les lames n et $n + 3$ ont été propagées respectivement à l’aide des transformations $T_{n,n+2} = T_{n+1,n+2} \circ T_{n,n+1}$ et $T_{n+3,n+2} = T_{n+2,n+3}^{-1}$, où \circ est l’opérateur de composition de fonctions et $T_{n+2,n+3}^{-1}$ est la transformée inverse de $T_{n+2,n+3}$. Après alignement des lames dans un même référentiel commun, le volume 3D a été reconstruit en ajoutant un espace de 0.5 mm entre chaque lame.

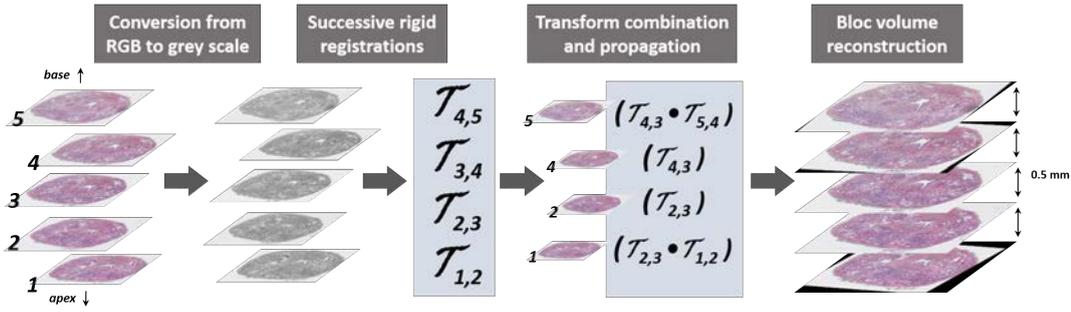


FIGURE 4.15 – Reconstruction d’un bloc médian en 3D à partir des lames HES.

3.2.3 Initialisation du positionnement des blocs

Les blocs reconstruits ont ensuite été positionnés sur l’IRM en utilisant l’information *a priori* de la découpe. Ainsi, la position du bloc n a été initialisée dans le plan axial (coordonnées x et y) en alignant le centre de gravité de l’urètre dans les deux modalités. La coordonnée $z_{HES}^{n(0)}$ correspondant à la lame zéro du bloc n a elle été initialisée en considérant la position de l’apex en IRM et les épaisseurs des blocs HES m inférieurs ($m < n$) en suivant l’équation suivante :

$$z_{HES}^{n(0)} = z_{IRM}^{(0)} + w_{HES}^{apex} + (n - 4) \times \epsilon + \sum_{m=5}^{n-1} w_{HES}^m \quad (4.10)$$

où $z_{IRM}^{(0)}$ est la coordonnée z la plus basse de la prostate en IRM, w_{HES}^m est l’épaisseur du bloc HES m et ϵ est l’espacement entre chaque bloc dû à une découpe pour l’analyse en routine clinique, estimée à 1 mm. ϵ est multiplié par le terme $(n - 4)$ car le premier bloc médian est le numéro 5 (cf. figure 1.15 au chapitre 1). w_{HES}^{apex} est l’épaisseur du bloc HES correspondant à l’apex ($n^o 4$) dont la valeur a été estimée par :

$$w_{HES}^{apex} \approx w_{HES}^{base} \approx \left(w_{IRM} - (N - 4) \times \epsilon - \sum_{m=5}^N w_{HES}^m \right) / 2 \quad (4.11)$$

avec w_{IRM} la taille de la prostate en IRM selon l'axe Z , N le nombre de blocs médians et w_{HES}^{base} l'épaisseur du bloc HES correspondant à la base.

3.2.4 Correspondances entre coupes IRM et blocs HES

Afin d'affiner le positionnement initial des blocs sur l'IRM, et de limiter les erreurs liées aux incertitudes portant sur les valeurs de ϵ , w_{HES}^{apex} et w_{HES}^{apex} , la similarité entre les lames HES et les coupes IRM, basée sur la détection de points d'intérêt dans les deux modalités et leur mise en correspondance, a été évaluée. La détection et la caractérisation des points d'intérêt ont été réalisées à partir des détecteurs SURF (*Speeded Up Robust Features*) après quelques adaptations. Cette approche résulte de nombreuses méthodes de détection de points saillants, ou points d'intérêt, dont l'évolution est synthétisée ci-dessous.

Détection et caractérisation de point d'intérêt Un des détecteurs les plus connus est celui de Harris pour la détection de coins [Harris and Stephens, 1988], reposant sur la matrice hessienne sommée M sur une région autour de chaque voxel considéré :

$$M(x, y) = \sum_u \sum_v w_{u,v} \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_x^2} & \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_x \partial_y} \\ \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_y \partial_x} & \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_y^2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_x^2} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_x \partial_y} \right\rangle \\ \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_y \partial_x} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_y^2} \right\rangle \end{bmatrix} = \langle \mathcal{H}(x, y) \rangle \quad (4.12)$$

où $w_{u,v}$ est la région d'intérêt sur laquelle la matrice hessienne \mathcal{H} est sommée et l'opérateur $\langle \cdot \rangle$ est l'opérateur de sommation sur cette région. L'objectif est de mesurer l'amplitude du gradient dans les deux directions orthogonales de plus grandes dérivées. La décomposition en éléments simples de cette matrice en chaque point étant trop coûteuse, le déterminant et la trace de cette matrice sont généralement utilisés :

$$\begin{aligned} Det(M) &= \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_x^2} \right\rangle \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_y^2} \right\rangle - \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_x \partial_y} \right\rangle^2 \\ Tr(M) &= \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_x^2} \right\rangle + \left\langle \frac{\partial^2 I(u,v)}{\partial_y^2} \right\rangle \end{aligned} \quad (4.13)$$

Bien que le détecteur de Harris soit invariant par rotation, il reste néanmoins sensible au facteur d'échelle. D'autres auteurs se sont également intéressés au déterminant et à la trace de la matrice hessienne [Lindeberg, 1998, Mikolajczyk and Schmid, 2001], en considérant une représentation multi-échelle de l'image I à l'aide de sa convolution avec des noyaux gaussiens G_σ de différentes tailles :

$$L(x, y; \sigma) = I(x, y) * G_\sigma(x, y) \quad (4.14)$$

Les dérivées secondes de la matrices hessienne ($\frac{\partial^2}{\partial_x^2}$) ont par conséquent été remplacées par des dérivées secondes de gaussiennes ($\frac{\partial^2 G_\sigma}{\partial_x^2}$), communément appelées laplaciens de

gaussiennes (LoG : *Laplacian of Gaussian*), définissant alors la matrice hessienne à l'échelle σ et au point (x, y) par :

$$\mathcal{H}(x, y; \sigma) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 G\sigma(x, y)}{\partial_x^2} & \frac{\partial^2 G\sigma(x, y)}{\partial_x \partial_y} \\ \frac{\partial^2 G\sigma(x, y)}{\partial_y \partial_x} & \frac{\partial^2 G\sigma(x, y)}{\partial_y^2} \end{bmatrix} * I(x, y) = \begin{bmatrix} L_{xx}(x, y; \sigma) & L_{xy}(x, y; \sigma) \\ L_{yx}(x, y; \sigma) & L_{yy}(x, y; \sigma) \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

où $L_{xx}(x, y; \sigma) = \frac{\partial^2 G\sigma(x, y)}{\partial_x^2} * I(x, y)$. Si cette méthode permet une détection de points saillants suivant différents facteurs d'échelle, en plus du facteur de rotation, elle reste cependant coûteuse en temps de calcul du fait des multiples convolutions nécessaires en chaque point de l'image.

L'approximation des LoG par des différences de gaussiennes (DoG : *Difference of Gaussians*), d'après l'idée originale de [Burt and Adelson, 1983], a alors été utilisée :

$$\begin{aligned} D(x, y; \sigma) &= (G(x, y; k\sigma) - G(x, y; \sigma)) * I(x, y) \\ &= L(x, y; k\sigma) - L(x, y; \sigma) \end{aligned} \quad (4.16)$$

Les DoG ont été utilisées dans plusieurs études et notamment dans le développement des SIFT (*Scale Invariant Feature Transform*) [Lowe, 1999, 2004]. Cette approche consiste en une détection et une caractérisation, invariante par rotation et par facteur d'échelle, des points d'intérêt, et permet la mise en correspondance de points identifiés dans différentes images. Si la méthode SIFT a connu un grand succès pour la détection et la mise en correspondance d'images, un de ses inconvénients réside dans la grande dimensionnalité des descripteurs utilisés.

Une version accélérée des SIFT a été proposée par [Bay et al., 2006], développant ainsi les SURF. Ces derniers reposent sur une approximation des LoG, non plus par des DoG, mais par des *box filters* (cf. figure 4.16) calculés à l'aide des images intégrales SAT comme pour les descripteurs de Haar (cf. section 2.7 du chapitre 2). Cette approche permet de remplacer les convolutions de l'image avec les LoG par une mesure en quelques points de l'image SAT, réduisant considérablement le temps de calcul.

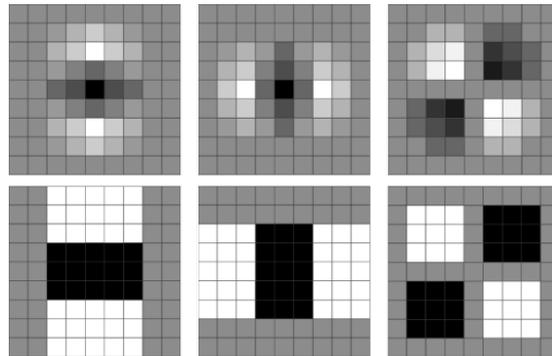


FIGURE 4.16 – Approximation des LoG (première ligne) par des *box filters* (deuxième ligne) ([Bay et al., 2006]).

Afin d'obtenir une caractérisation invariante par rotation, une orientation est assignée à chaque point saillants. Pour cela, la réponse aux descripteurs de Haar est calculée, dans les deux directions de l'image, sur un voisinage circulaire de rayon 6σ autour du point considéré, où σ est l'échelle à laquelle ce point a été détecté. Ces réponses sont ensuite pondérées par une gaussienne d'écart-type 2.5σ , centrée sur le point d'intérêt, puis représentées dans l'espace \mathbb{R}^2 . Dans la proposition initiale, un segment de cercle d'angle $\frac{\pi}{3}$ balaye alors l'intervalle $[0^\circ, 360^\circ]$ et les réponses contenues dans le segment sont sommées afin d'obtenir un nouveau vecteur. L'orientation finale est alors définie par le vecteur de longueur maximale.

Adaptation des descripteurs SURF. Dans la version originale des SURF, le sens est pris en compte pour déterminer l'orientation. Cependant, ces détecteurs ont été développées pour la détection de points dans des images de même modalité et représentant la même scène. Or, l'objectif est ici de comparer des images de différentes modalités. Il se peut alors que, du fait des différences d'intensités d'une modalité à l'autre, les gradients soient orientés dans des sens opposés, comme par exemple en comparant les images DWI et ADC qui possèdent des intensités inversées. Ainsi, la recherche de l'orientation principale a été réalisée en considérant les deux sens, comme présenté dans la figure 4.17.

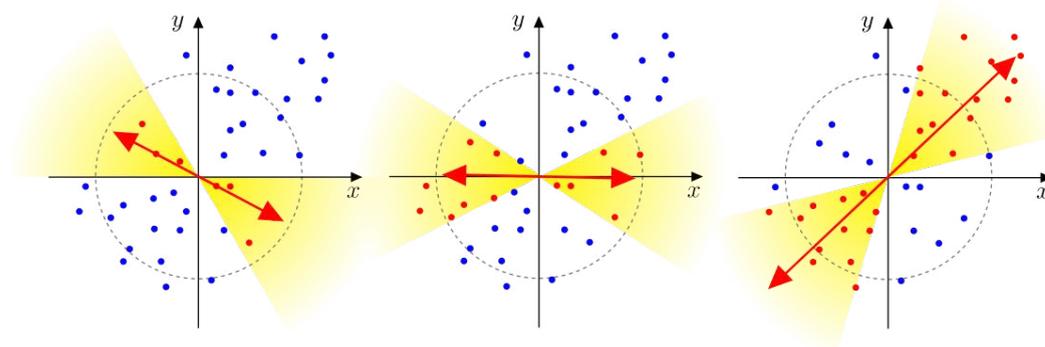


FIGURE 4.17 – Estimation de l'orientation principale au point d'intérêt. Les réponses aux ondelettes de Haar contenues dans le segment (points rouges) sont sommées pour obtenir le vecteur de direction.

Après détection de l'orientation, chaque point a été caractérisé par l'extraction de descripteurs de Haar, calculés dans un voisinage carré de taille 20σ et orienté selon la direction assignée, comme illustré dans la figure 4.18. Ce voisinage est divisé en 4×4 sous-régions, dans chacune desquelles des descripteurs de Haar sont calculés en 5×5 points régulièrement espacés. Dans la version initiale ([Bay et al., 2006]), seuls des descripteurs (de bord) horizontaux (x') et verticaux (y'), par rapport à la nouvelle orientation, étaient utilisés, fournissant 4 paramètres par sous-région : $E_{x'}^{Ri}$, $E_{y'}^{Ri}$, $|E_{x'}^{Ri}|$ et $|E_{y'}^{Ri}|$. Dans cette étude, des descripteurs de ligne ($L_{x'}^{Ri}$, $L_{y'}^{Ri}$, $|L_{x'}^{Ri}|$ et $|L_{y'}^{Ri}|$, cf. section 2.7 du chapitre 2) ont également été extraits afin de mieux caractériser les points détectés.

Les caractéristiques extraites par sous-région sont résumés dans le tableau 4.4.

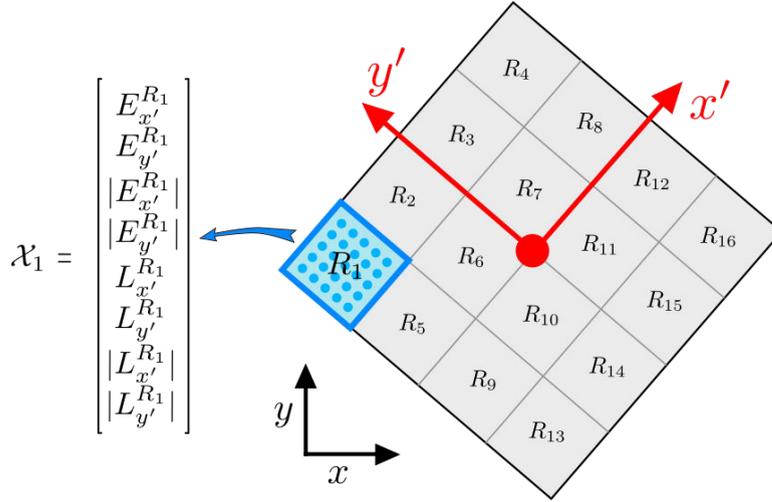


FIGURE 4.18 – Extraction des descripteurs de Haar dans les sous-régions pour la caractérisation du point d'intérêt (point rouge). Pour chaque sous-région, les descripteurs sont calculés en chacun des 5×5 points (bleus) et sommés.

Paramètre	Formule	Descripteur	Paramètre	Formule	Descripteur
$E_{x'}^{R_i}$	$\sum_{i \in R_i} e_{x'}^i$		$L_{x'}^{R_i}$	$\sum_{i \in R_i} l_{x'}^i$	
$E_{y'}^{R_i}$	$\sum_{i \in R_i} e_{y'}^i$		$L_{y'}^{R_i}$	$\sum_{i \in R_i} l_{y'}^i$	
$ E_{x'}^{R_i} $	$\sum_{i \in R_i} e_{x'}^i $		$ L_{x'}^{R_i} $	$\sum_{i \in R_i} l_{x'}^i $	
$ E_{y'}^{R_i} $	$\sum_{i \in R_i} e_{y'}^i $		$ L_{y'}^{R_i} $	$\sum_{i \in R_i} l_{y'}^i $	

TABLE 4.4 – Descripteurs extraits dans chaque sous-région.

Similarité entre points d'intérêt Chaque point d'intérêt a donc été caractérisé par l'extraction de descripteurs de Haar dans son voisinage, fournissant un vecteur de 16×8 paramètres $\underline{\mathcal{X}} = [\underline{\mathcal{X}}_1^T \dots \underline{\mathcal{X}}_{16}^T]^T$. Afin d'évaluer la correspondance entre deux points, chacun détecté en IRM ou en HES, une comparaison entre leur vecteur de caractéristiques a alors été réalisée. Comme souvent considéré, un algorithme de type *force brute* a été utilisé, réalisant une comparaison exhaustive entre tous les points détectés. Le coefficient de corrélation a été utilisé afin de comparer les vecteurs de descripteurs et ainsi détecter les points correspondant dans les deux modalités, définis par les couples présentant les coefficient de corrélation les plus élevés.

Similarité entre coupes IRM et blocs HES La similarité de chaque lame HES a été mesurée avec les coupes IRM comprises dans un intervalle de 3 coupes inférieures

ou supérieures par rapport au positionnement initial. Cette similarité a été calculée en moyennant le coefficient de corrélation obtenu par les 5 meilleurs couples de points d'intérêt. Finalement, l'initialisation de chaque bloc HES a été réalisée en sélectionnant la coupe IRM possédant la meilleure similarité, en moyenne, avec l'ensemble des lames du bloc considéré.

3.2.5 Recalage des blocs histologiques sur l'IRM

Après initialisation, les blocs ont été recalés sur l'IRM à l'aide de cartes de distance, afin de propager les caractéristiques tissulaires sur l'imagerie *in-vivo*. Premièrement, une étape de recalage affine a été réalisée afin de corriger le positionnement et l'orientation de chaque bloc. L'utilisation d'une transformation affine a également permis de compenser la perte de volume des tissus après la chirurgie. Ensuite, un recalage non-rigide a été appliqué afin de corriger les distortions subies par les tissus. Ces trois étapes sont décrites ci-dessous.

Construction des cartes de distance Les contours des structures intra-prostatiques ont été utilisés afin de guider le processus d'optimisation. Pour cela, une carte de distance (DMap : *Distance Map*) a été calculée pour chaque structure identifiée par une délimitation manuelle (ZP, ZT et urètre). Un exemple de DMap construite pour chaque modalité est présenté dans la figure 4.19. La DMap indique pour chaque voxel, à l'intérieur ou à l'extérieur de la structure, la distance par rapport au voxel le plus proche, respectivement à l'extérieur ou à l'intérieur de la structure. L'algorithme défini dans [Danielsson, 1980], reposant sur une distance euclidienne, a été utilisé pour calculer ces DMap. Pour l'IRM et chaque bloc HES, trois DMap ont ainsi été obtenues. Elles ont été normalisées entre 0 et 1 à l'intérieur des structures puis combinées. Afin d'éviter des confusions entre les structures, la DMap de la ZT a été inversée.

Recalage affine Une transformation affine a été optimisée pour chaque bloc médian, permettant d'estimer son positionnement par translation, son orientation par rotation et sa perte de volume par application d'un facteur d'échelle. Le processus d'optimisation a été réalisé par descente de gradient en minimisant l'erreur quadratique moyenne (MSE : *Mean Squared Error*) entre chaque DMap HES et la DMap IRM. Des contraintes de transformations ont été ajoutées afin de contraindre l'optimisation à une transformation locale et également interdire le recouvrement des blocs. La rotation selon l'axe cranio-caudal était limitée à $\pm 10^\circ$, les translations dans le plan axial à 2 cm et les translations selon l'axe cranio-caudal à 5 mm. Le facteur d'échelle était contraint entre 0.8 et 1.2 dans le plan axial, afin de corriger d'éventuelles pertes de volume ou des étirements des tissus.

Recalage non-rigide Après l'étape de recalage affine, une étape de recalage non-rigide a été réalisée dans l'objectif de corriger les distortions subies par les tissus. Une FFD a été utilisée, toujours en association à une descente de gradient, avec une grille de 1 cm^2 de résolution définie sur chaque plan axial de l'IRM.

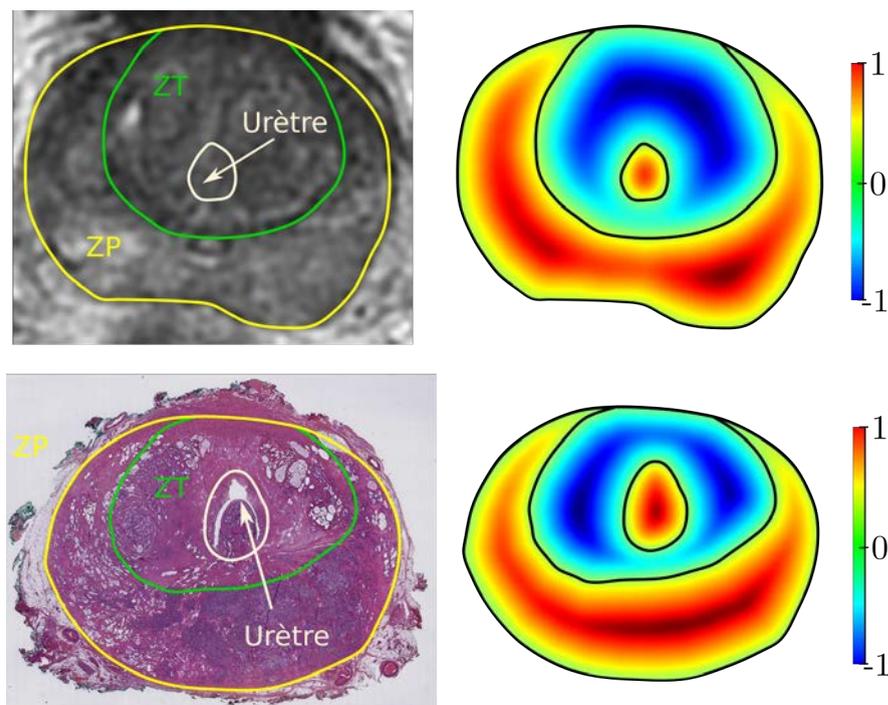


FIGURE 4.19 – Exemples de cartes de distances calculées sur HES et IRM à partir des structures délinées.

3.3 Évaluation

Une des difficultés rencontrée dans le cadre du recalage prostatique IRM *in-vivo*-histologie est liée à son évaluation. Sur un total de 5 patients, des points d'intérêt visibles (*landmarks*) dans les deux modalités ont été identifiés par un expert. Les *landmarks* identifiés en HES ont été propagés sur l'IRM en utilisant les transformations obtenues. Les distances entre *landmarks* après recalage ont alors été mesurées et moyennées par patient afin d'évaluer la méthode proposée.

3.4 Résultats et discussions

Un exemple de lames HES recalées sur l'IRM est présenté dans la figure 4.20. Les résultats du recalage sont présentés dans le tableau 4.5. Les distances obtenues sont de l'ordre de 5 mm, ce qui peut paraître élevé en considérant l'objectif final d'étudier les corrélations entre les images *in-vivo* et les caractéristiques biologiques à l'échelle du voxel ($0.4297 \times 0.4297 \times 3.299 \text{ mm}^3$). Cependant, une tumeur peut être considérée comme non-significative lorsque son volume est inférieur à 0.5 cm^3 , ce qui correspond, si l'on se rapporte à une sphère, à un diamètre inférieur à $0.98 \approx 1 \text{ cm}$. L'erreur de recalage obtenue peut alors apparaître raisonnable, d'autant plus en considérant la résolution de la TEP ($5.4687 \times 5.4687 \times 3.27 \text{ mm}^3$), ainsi que l'utilisation de supports de tailles supérieures lors de l'extraction de descripteurs pour la caractérisation des images (cf.

chapitre suivant). De plus, ces résultats doivent être considérés en tenant compte de la variabilité entre experts dans l'identification des *landmarks*.

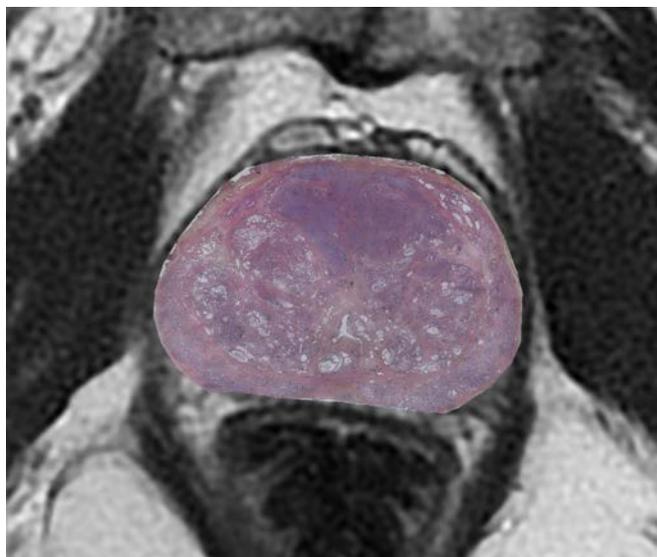


FIGURE 4.20 – Illustration du résultat du recalage IRM-histologie.

Patients	Erreurs
Patient 1	4.81 ± 0.97 mm
Patient 2	5.24 ± 1.56 mm
Patient 3	5.11 ± 1.07 mm
Patient 4	4.94 ± 0.88 mm
Patient 5	5.07 ± 1.25 mm

TABLE 4.5 – Erreur moyenne pour chaque patient.

Une des limites de l'approche proposée, lors de la détection de points d'intérêt pour l'initialisation, est la non prise en compte de la faisabilité géométrique. Ainsi, dans une continuité de ces travaux, il serait nécessaire d'appliquer des contraintes sur les mises en correspondances de points afin que celles-ci puissent être réalisées par une transformation raisonnable (rigide ou affine). Les lignes formées par des points correspondants devraient ainsi être relativement parallèles. De plus, afin d'améliorer ces résultats, il semble indispensable d'utiliser des acquisitions *ex-vivo* afin de réaliser un recalage intermédiaire et ainsi obtenir une meilleure correspondance entre les modalités. De plus, il serait également intéressant de considérer le développement de moules individualisés pour guider la découpe dont la fabrication serait facilitée par l'accessibilité aux imprimantes 3D. La combinaison de ces deux étapes permettrait alors d'améliorer considérablement la précision de la mise en correspondance. L'évaluation de cette approche resterait cependant la principale difficulté, et pourrait être réalisée sur une

cohorte de patients possédant des grains d'or intra-prostatiques, comme utilisés pour le recalage IRM-TDM, qui seraient identifiables dans chaque modalités et constitueraient un réel moyen de validation robuste.

Conclusion

Dans ce chapitre ont été présentés les algorithmes de recalage IRM-TDM-TEP et IRM-histologie afin de réaliser la mise en correspondance spatiale des observations *in-vivo* et des caractéristiques biologiques. Le premier a été évalué sur données réelles et simulées et comparé à une méthode reposant sur la maximisation de l'IM, obtenant alors de meilleurs résultats. Ensuite, un protocole de découpe de la pièce de prostatectomie a été proposé afin d'obtenir plus de lames histologiques et permettre le recalage avec l'IRM sans utilisation d'acquisitions ou de dispositifs spécifiques. En considérant les résolutions des images et la taille minimale des tumeurs significative, les erreurs de recalage obtenues apparaissent raisonnables. Cette mise en correspondance spatiale globale ouvre la voie à l'analyse des corrélations, qui est présentée dans le chapitre suivant.

Chapitre 5

Apprentissage pour la caractérisation automatique de la tumeur

Sommaire

Introduction	111
1 État de l'art et approche proposée	112
1.1 État de l'art	112
1.2 Approche proposée	113
2 Méthode d'apprentissage pour la caractérisation de la tumeur	114
2.1 Caractérisation des observations multimodales <i>in-vivo</i>	114
2.2 Caractéristiques tissulaires <i>ex-vivo</i>	116
2.3 Apprentissage et évaluation	116
3 Résultats et discussion	118
3.1 Détection automatique des tumeurs	118
3.2 Prédiction du score de Gleason	121
3.3 Estimation des scores IHC	124
Conclusion et perspectives	125

Introduction

Dans le chapitre précédent, le recalage d'images a été introduit et deux approches multimodales ont été proposées afin de mettre en correspondance spatiale les images *in-vivo* et les informations biologiques issues des images histologiques. Cette mise en correspondance permet la mise en œuvre de méthodes d'apprentissage permettant de fusionner l'ensemble des données acquises *in-vivo* dans un objectif de caractérisation biologique de la tumeur. Cette caractérisation biologique porte sur sa localisation, son agressivité ou d'autres caractéristiques biologiques, telles que la prolifération cellulaire

ou la vascularisation. Dans ce chapitre, la méthode proposée repose sur l'extraction de descripteurs de texture et fonctionnels et sur l'apprentissage automatique, présentés au chapitre 2. Cette approche est testée sur un nombre limité de données, fournissant ainsi des résultats préliminaires.

1 État de l'art et approche proposée

1.1 État de l'art

La comparaison entre les images *in-vivo* et les caractéristiques biologiques des tissus a fait l'objet de nombreux travaux.

Une des questions dominantes de ces études est la localisation des lésions intraprostatiques. Majoritairement, les études s'attachant à l'identification des tumeurs utilisent des données provenant de l'IRMm [Ginsburg et al., 2015, Huisman et al., 2010, Litjens et al., 2014, Niaf et al., 2012, Viswanath et al., 2009, Vos et al., 2012]. Il semble maintenant démontré que les foyers tumoraux apparaissent en hyposignal dans ces séquences du fait de leur forte densité cellulaire. L'ADC et la pondération en T_2 ont été inversement corrélés à la proportion de noyaux et de cytoplasme dans les lames histologiques [Langer et al., 2010]. Le lien entre ces séquences et la structure cellulaire a alors motivé l'analyse de la corrélation entre l'imagerie et le score de Gleason, également lié à la structure cellulaire et traduisant l'agressivité des tumeurs [Boesen et al., 2014, Gibbs et al., 2009, Itou et al., 2011, Shigemura et al., 2013, Van As et al., 2008, Verma et al., 2010]. Ces études ont ainsi démontré que le score de Gleason possède une corrélation respectivement positive et inverse avec les séquences pondérées en diffusion et l'ADC. En effet, plus une tumeur est agressive et moins ses cellules sont différenciées, sa densité cellulaire augmente et entraîne une restriction de la diffusion liée à une chute de l'ADC. Il a été montré que ces acquisitions *in-vivo*, obtenues pour des valeurs élevées de b (cf. section 2.3, chapitre 1), sont comparables aux biopsies écho-guidées en terme de précision quant à la prédiction du Gleason réel, obtenu par l'analyse de la pièce de prostatectomie [Kitajima et al., 2013]. De plus, elles apportent aussi un intérêt pour la différenciation des Gleason faibles ($\leq 3 + 4$), intermédiaires ($4 + 3$) et élevés ($\geq 4 + 4$). Ces études donnent ainsi une indication sur le caractère prédictif de l'IRM de diffusion en préthérapeutique.

En parallèle, les séquences dynamique de perfusion en IRM ont également été comparées à l'histologie, principalement afin de caractériser la vascularisation des tissus [Fennessy et al., 2015]. Les caractéristiques fonctionnelles ont alors été comparées à la densité microvasculaire (MVD : *MicroVascular Density*) des tissus, obtenue au moyen de marqueurs IHC tels que le VEGF et le CD31 [Oto et al., 2011, Singanamalli et al., 2016]. La vascularité des tissus étant également liée à la structure cellulaire, l'IRM dynamique a également démontré un intérêt pour la différenciation entre les différents niveaux de scores de Gleason [Singanamalli et al., 2016].

La TEP à la choline a aussi été considérée dans de nombreuses études, seule ou en combinaison avec l'IRMm, pour la comparaison à l'histologie. Cependant, les résultats issus de ces travaux sont mitigés et pour certains contradictoires. Elle a par exemple

été utilisée pour la détection des tumeurs prostatiques primaires dans un objectif de ciblage en radiothérapie externe [Chang et al., 2012, Niyazi et al., 2010, Park et al., 2010], démontrant même une meilleure précision que la combinaison entre l'IRM de pondération T_2 et de diffusion pour la délimitation de lésion intraprostatique [Chang et al., 2015]. D'autres études ont néanmoins montré des limites à son utilisation pour la localisation [Souvatzoglou et al., 2011], notamment lorsque l'IRMm est utilisée [Evangelista et al., 2013, Van den Bergh et al., 2013, 2012]. Par ailleurs, la comparaison entre la TEP-choline et le score de Gleason a été réalisée, démontrant alors une corrélation entre l'agressivité du cancer et une hyperfixation de la choline [Hernandez-Arguello et al., 2016, Park et al., 2012, Piert et al., 2009]. De plus, la choline étant impliquée dans la synthèse de membranes cellulaires prostatiques et étant par conséquent fortement concentrée dans les tumeurs en prolifération, une hyperfixation a également été corrélée avec l'expression du Ki67 [Chen et al., 2012, Piert et al., 2009] ainsi que du CD31 [Chen et al., 2012].

Parmi ces études, beaucoup sont des études cliniques ne reposant pas sur une analyse des corrélations par voxel. La majorité d'entre elles ont été réalisées en utilisant une comparaison visuelle guidée par des structures intraprostatiques communes aux différentes modalités. D'autres travaux ont utilisé des algorithmes de recalage mais les analyses sont généralement restées régionales. Beaucoup de ces travaux ont eu comme objectif la détection des foyers tumoraux à partir des données d'imagerie, principalement dans le cadre du développement de systèmes CAD [Huisman et al., 2010, Litjens et al., 2012, 2014, Niaf et al., 2012, Viswanath et al., 2009, Vos et al., 2012, 2010], dont une revue de la littérature a été réalisée récemment [Lemaitre et al., 2015]. Ces systèmes CAD utilisent une extraction de descripteurs afin de caractériser les tissus prostatiques. Des descripteurs de texture ont alors été extraits, tels que les réponses aux filtres de Gabor et les statistiques issues de la matrice GLCM, ainsi que des descripteurs fonctionnels en IRM ou en TEP afin d'identifier les lésions intraprostatiques.

1.2 Approche proposée

Afin de fusionner l'ensemble des images disponibles, une méthodologie est proposée, englobant l'approche proposée dans le chapitre précédent afin de réaliser le recalage multimodal. Des caractéristiques sont alors extraites sur les images *in-vivo*. Des méthodes d'apprentissage automatiques permettent enfin de fusionner ces caractéristiques dans un objectif de prédiction des caractéristiques biologiques. Pour les résultats présentés, 8 patients ont été considérés, pour chacun desquels une lame HES était annotée par un expert anatomopathologiste. Les lames correspondantes d'IHC ont permis de fournir les informations précédemment citées, à savoir, la prolifération cellulaire par le biais du Ki67, ainsi que la vascularisation des tissus grâce au CD31 et au VEGFA. En plus de l'IRMm, une acquisition TEP-choline était réalisée.

2 Méthode d'apprentissage pour la caractérisation de la tumeur

2.1 Caractérisation des observations multimodales *in-vivo*

Les images *in-vivo* ont été caractérisées par extraction de descripteurs de texture et fonctionnels (cf. chapitre 2, sections 2 et 3). Les paramètres décrivant la texture des images ont été extraits sur les séquences IRM morphologiques de pondération en T_2 ainsi que de diffusion et d'ADC. Les paramètres fonctionnels ont été extraits de la séquence dynamique en IRM de perfusion et de l'acquisition TEP à la choline.

2.1.1 Caractérisation de la texture

Au total, 5 images IRM ont été considérées pour la caractérisation de la texture : la séquence pondérée en T_2 , l'image de diffusion DWI pour des valeurs de b de 0, 50 et 1300, ainsi que la cartographie ADC. Sur ces images, les descripteurs présentés au chapitre 2 ont été extraits à petite et moyenne échelles, privilégiant la caractérisation locale de la texture. Les descripteurs ayant été extraits sur chacune des ces images en chaque voxel de la prostate sont alors :

- Les statistiques de premier et second ordre calculées sur un voisinage carré de 2 cm de côté. Un histogramme à 16 classes a été utilisé pour le calcul des paramètres issus de la matrice GLCM, moyennée sur les orientations de 0° , 45° , 90° et 135° .
- Les masques de gradients de différence finie, de Prewitt et de Sobel.
- Les réponses aux filtres gaussiens pour des valeurs d'écart-type de 3 mm, 5 mm et 1 cm et des rapports entre le grand et le petit axe de 1 (isotropique) et 2 (anisotropique). Dans le cas anisotropique, des orientations de 0° , 45° , 90° et 135° étaient utilisées.
- Les LBP calculés pour des cercles de rayons de 3 mm, 5 mm et 1 cm et un nombre de voisins égal à 8.
- Les HOG calculés avec un histogramme à 8 classes et une fenêtre carrée de 2 cm de côté.
- Les réponses aux filtres de Gabor avec une longueur d'onde λ de 3 mm, 5 mm et 1 cm, un écart-type de l'enveloppe gaussienne égale à $\lambda/3$, des orientations de 0° , 45° , 90° et 135° et des rapports entre les axes de la gaussienne de 1 et 2.
- Les descripteurs de ligne, de bord et de point de Haar, calculés sur des supports carrés et rectangulaires de 3 mm, 5 mm 1 cm et 2 cm et des orientations de 0° , 45° , 90° et 135° .

Sur chaque voxel de chaque image, 192 descripteurs ont ainsi été calculés. Les séquences de pondération en T_2 étaient composées de $512 \times 512 \times 24$ voxels de résolution $0.4297 \times 0.4297 \times 3.3$ mm³. Leur temps de répétition et d'écho étaient respectivement de $T_R = 4.806$ s et $T_E = 94.12$ ms. Les séquences de diffusion étaient composées de $256 \times 256 \times 24$ voxels de résolution $1.5625 \times 1.5625 \times 3.3$ mm³. Leur temps de répétition et d'écho étaient respectivement de $T_R = 6.025$ s et $T_E = 76.2$ ms.

2.1.2 Caractérisation fonctionnelle

IRM de perfusion Des descripteurs semi-quantitatifs ont été calculés en chaque voxel de la séquence de perfusion à partir de la courbe de réhaussement (cf. section 3.1.1, chapitre 2). Les valeurs de signal, après normalisation du T_1 , S_{max} , $S_{95\%}$ et $S_{5\%}$, leur temps d'arrivée respectifs T_1 , T_{max} , $T_{95\%}$ et $T_{5\%}$ ainsi que les pentes de réhaussement (WI) et de lavage (WO) ont été utilisés. En plus de ces 8 paramètres, une modélisation pharmacocinétique bicompartimentale (cf. section 3.1.2, chapitre 2) a été réalisée en chaque voxel, permettant d'extraire les paramètres de K_{trans} , K_{ep} , V_e et $AUGC_{90}$. Ainsi, un total de 12 descripteurs ont été extraits sur chaque voxel de chaque IRM de perfusion. Ces dernières étaient composées de 10 acquisitions temporelles pour la moitié des patients, et 20 pour les autres. Chaque image était composée de $256 \times 256 \times 56$ voxels de résolution $1.4063 \times 1.4063 \times 1.5 \text{ mm}^3$, pour un angle de bascule de 12° , un temps d'écho de $T_E = 3.126 \text{ ms}$ et un temps de répétition variant de $T_R = 5.892 \text{ s}$ à $T_R = 6.277 \text{ s}$.

TEP-choline Des descripteurs ont également été extraits à partir de l'acquisition TEP. Pour chaque patient, 3 images étaient disponibles, respectivement acquises de 0 à 3, 3 à 6 et 6 à 9 minutes après l'injection du radiotracer (^{18}F -Choline), comme illustré figure 5.1, permettant de suivre la cinétique du traceur. Chaque image était composée de $128 \times 128 \times 47$ voxels de résolution $5.4687 \times 5.4687 \times 3.27 \text{ mm}^3$. Une image TDM de couplage était associée, composée de $512 \times 512 \times 47$ voxels de résolution $1.36719 \times 1.36719 \times 3.27 \text{ mm}^3$, et ayant permis de recalibrer la TEP sur l'IRM (cf section 2, chapitre 4).

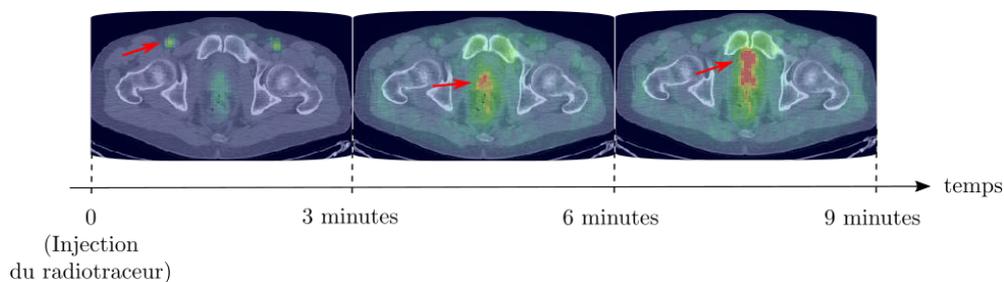


FIGURE 5.1 – Cinétique de la choline lors de l'acquisition TEP.

Après conversion des images en SUV (cf équation 2.7, chapitre 2), les paramètres présentés dans le tableau 5.1 ont été extraits. Un seuillage à 60% du SUV_{max} a été réalisé sur chaque acquisition temporelle (valeur utilisée dans la littérature [Chang et al., 2012]), définissant ainsi une régions d'intérêt (ROI : *Region Of Interest*, $ROI_{60\%}$). Sur cette région d'intérêt, le SUV moyen a été calculé, ainsi que le MTV. Enfin, de la même manière que la dynamique de l'agent de contraste est modélisée en IRM de perfusion, la cinétique de la choline a été caractérisée. De par le faible nombre d'acquisitions temporelles, les différences de SUV (ΔSUV) entre les trois acquisitions ont été utilisées. Un total de 21 paramètres a donc été extrait de chaque voxel des images de TEP-choline.

Paramètre	Description
$SUV^{(i)}$	SUV à l'acquisition i
$SUV_{max}^{(i)}$	SUV max à l'acquisition i
$SUV_{moy}^{(i)}$	SUV moyen dans la ROI _{60%} à l'acquisition i
$MTV^{(i)}$	MTV de la ROI _{60%} à l'acquisition i
$\Delta SUV^{(j,i)}$	Différence de SUV entre les acquisitions j et i
$\Delta SUV_{max}^{(j,i)}$	Différence de SUV_{max} entre les acquisitions j et i
$\Delta SUV_{moy}^{(j,i)}$	Différence de SUV_{moy} entre les acquisitions j et i

TABLE 5.1 – Paramètres extraits de la TEP-Choline.

2.2 Caractéristiques tissulaires *ex-vivo*

La référence biologique a été apportée par l'analyse histologique, réalisée visuellement par l'expert, des tissus provenant de la pièce de prostatectomie. Celle-ci comportait, pour chaque tumeur, la délimitation associée, réalisée sur la lame HES, et quatre scores : (1) le score de Gleason lié à l'agressivité du cancer, (2) le pourcentage de marquage du Ki67, lié à la fraction en croissance des tissus, (3) la MVD, obtenue par le marquage du CD31 et (4) le pourcentage de marquage du VEGFA qui est lié à l'angiogénèse. Sur les 8 lames HES, 15 foyers tumoraux étaient présents. Pour chacun d'entre eux, un score de Gleason a été associé. Enfin, pour la majorité, les 3 scores immunohistochimiques ont été mesurés sur les lames d'IHC correspondantes. L'information de référence biologique est résumée dans le tableau 5.2.

2.3 Apprentissage et évaluation

L'étude de caractérisation biologique de la tumeur, menée à partir descripteurs extraits sur les images *in-vivo* et suivant les caractéristiques tissulaires présentées dans le tableau 5.2, a été réalisée au moyen de méthodes d'apprentissage automatique pour la classification et la régression. Dans ces travaux, trois analyses ont été réalisées :

- 1. Détection automatique des tumeurs.** Un classifieur RF et un classifieur SVM ont été construits pour la localisation tumorale à partir des données d'imagerie. Les échantillons d'apprentissage étaient chacun composés du vecteur de caractéristiques \underline{x} extrait sur les voxels et de la classe associée à ces voxels ($y = 1$ pour la tumeur et $y = 0$ pour les tissus sains). Le nombre total d'échantillons était de $N = 46827$. Étant donné le faible nombre de patients inclus dans cette analyse, une validation croisée sous forme de *Leave One OUT* (LOO) a été réalisée. Ainsi, pour chaque modèle, 8 classifieurs ont été entraînés, chacun à partir des échantillons provenant de 7 patients, et ont été utilisés pour classifier les échantillons du patient ayant été exclu de l'apprentissage, et fournir une probabilité de présence tumorale. Pour chaque LOO, un total de $T = 500$ arbres ont été construits pour le RF, avec un nombre de variables aléatoirement testées à chaque noeud égale à

Patient	Foyer tumoral	Gleason	Ki67	CD31 (MVD)	VEGFA
Patient 1	1	3+4	21%	6	0%
Patient 1	2	4+3	22%	4	20%
Patient 1	3	3+4	24%	1	0%
Patient 2	1	3+3	-	-	-
Patient 2	2	3+3	-	-	-
Patient 2	3	3+4	12%	14	100%
Patient 2	4	3+3	3%	9	0%
Patient 3	1	4+3	12%	36	60%
Patient 4	1	3+4	27%	-	100%
Patient 5	1	3+3	8%	1	100%
Patient 5	2	3+4	30%	8	50%
Patient 5	3	3+3	3%	2	0%
Patient 6	1	4+3	34%	9	20%
Patient 7	1	4+4	42%	9	100%
Patient 8	1	3+4	5%	2	10%

TABLE 5.2 – Caractéristiques tissulaires obtenues par l'analyse anatomopathologique sur les 8 groupes de lames.

$m = \sqrt{M}$. Pour le SVM, un noyau gaussien a été utilisé selon l'astuce du *kernel trick*.

- Prédiction du score de Gleason.** De la même façon que pour l'analyse précédente, 8 classifieurs RF ont été construits en LOO afin d'estimer le score de Gleason de la (ou des) tumeur(s) du patient exclu de l'apprentissage. Les pixels correspondant aux tissus sains n'ayant pas de Gleason associé, seuls les pixels des tumeurs ont été considérés pour cette analyse ($y = 1$ dans l'étude précédente). Le nombre total d'échantillons a alors été réduit à $N = 7179$.
- Estimation des scores IHC.** Enfin, après détection de la tumeur et prédiction du score de Gleason, le même type d'approches a été utilisé pour l'estimation des scores IHC. Ainsi, 8 classifieurs RF ont été construits en LOO pour chaque marquage. En revanche, contrairement aux analyses précédentes, l'objectif était l'estimation de variables quantitatives et non plus qualitatives. Les RF ont alors été entraînés afin de réaliser une régression sur les scores IHC et non pas une classification. L'erreur quadratique moyenne (MSE) a alors été calculée afin d'évaluer la performance du classifieur lors de l'apprentissage, toujours sur les échantillons OOB. Les nombres d'échantillons disponibles pour le Ki67, le CD31 et le VEGFA étaient respectivement de $N = 6724$, $N = 6508$ et $N = 6724$. Ainsi pour chaque LOO, un total de $T = 500$ arbres ont été construits mais avec un nombre de

variables aléatoirement testées à chaque noeud égale à $m = M/3$.

3 Résultats et discussion

3.1 Détection automatique des tumeurs

La figure 5.2 présente les courbes ROC pour les modèles RF et SVM. Pour chaque modèle, une courbe ROC a été obtenue pour chaque patient, ainsi que la courbe ROC globale, obtenue suivant les résultats en LOO et traduisant des performances générales de la méthode. Les performances du classifieur RF sont meilleures que celles du SVM, avec une augmentation de l’AUC globale de 0.04. Dans la suite des analyses, le classifieur RF est conservé.

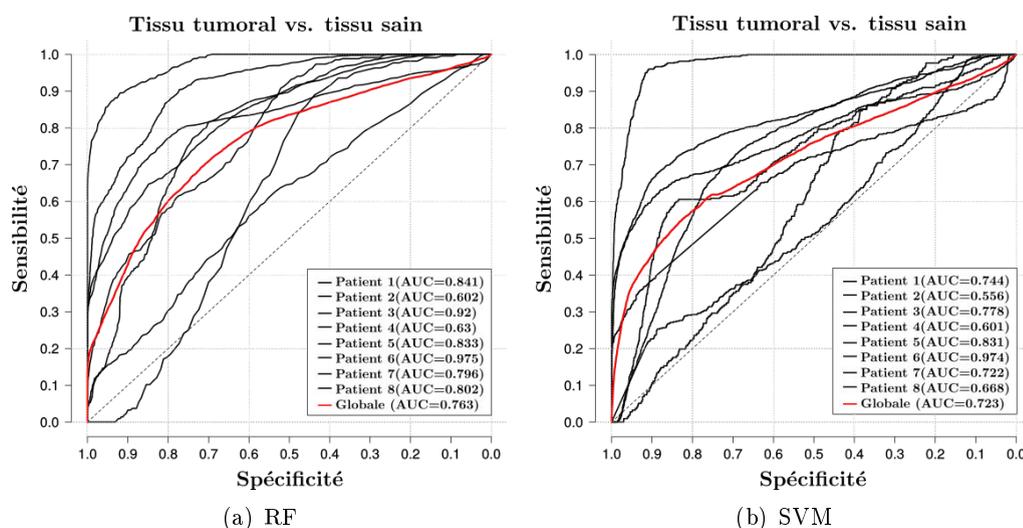


FIGURE 5.2 – Courbes ROC de la détection tumorale par voxel pour les 8 patients en LOO, courbe ROC globale et AUC correspondantes, pour les modèles RF et SVM.

Lors de l’apprentissage des 8 LOO, l’erreur *Out Of Bag* (OOB) a été calculée (cf. figure 5.3). Il s’agit de l’erreur moyenne de prédiction, calculée en chaque arbre, sur les échantillons n’ayant pas été sélectionnés dans l’ensemble bootstrap d’apprentissage. La variabilité au sein des données étant très faible, la convergence du modèle lors de l’apprentissage a été obtenue pour un nombre d’arbres $T < 100$. Les résultats d’identification des tumeurs sont présentés, dans la figure 5.4, sous forme de cartes de probabilité de présence de tissu tumoral, avec la référence histologique.

Il est intéressant de noter que les moins bonnes performances de classification sont obtenues pour les patients 2 et 4 dont les AUC sont respectivement de 0.602 et 0.63. Pour le premier cas, ces résultats s’expliquent par le fait que 2 foyers tumoraux sur 4 sont de Gleason 3+3, ce qui correspond à une tumeur peu agressive et plus difficile à identifier sur l’imagerie. De plus, ces deux patients possèdent de petites tumeurs, rendant ainsi plus difficile leur identification. Les meilleurs résultats ont quant à eux

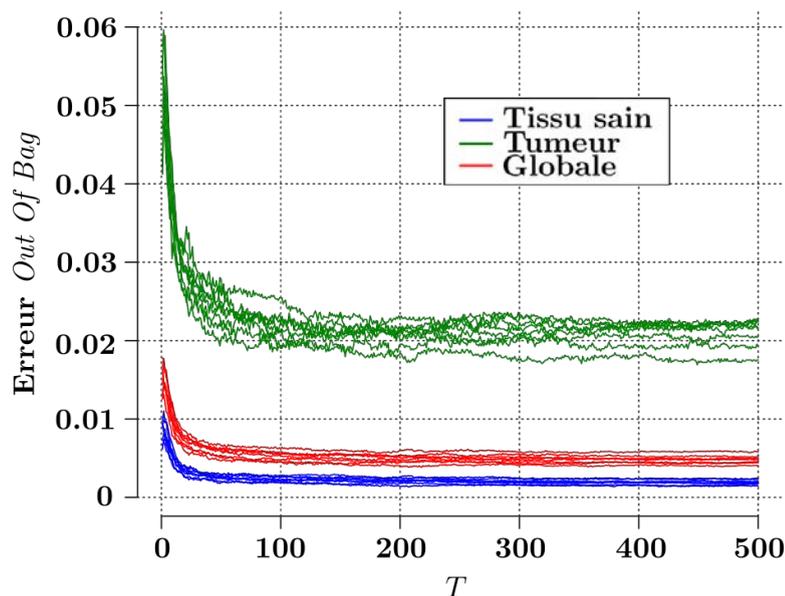


FIGURE 5.3 – Erreur moyenne OOB en fonction du nombre d'arbres lors de la construction des 8 classifieurs RF en LOO pour la détection automatique de la tumeur.

été obtenus pour les patients 3 et 6 ($AUC=0.92$ et 0.975). Ces derniers présentent une tumeur dans la zone périphérique, ce qui facilite leur détection du fait de l'hypersignal de la zone périphérique qui contraste en T_2 avec les foyers tumoraux en hyposignal. Ces tumeurs sont également plus volumineuses que la moyenne des tumeurs identifiées sur les 8 lames disponibles et sont associées à un score de Gleason intermédiaire ($4 + 3$).

Pour évaluer l'importance des variables lors de la construction du modèle, la décroissance de l'indice de Gini a été moyennée sur les 8 LVO afin d'extraire les descripteurs les plus importants pour la détection de la tumeur. Ces descripteurs sont présentés dans la figure 5.5. Ainsi, les descripteurs les plus importants proviennent de différentes modalités, principalement la TEP-choline et l'imagerie de diffusion, démontrant une complémentarité de ces images pour l'identification tumorale. De plus, pour l'imagerie de diffusion, seules les images acquises avec une valeur de b élevée ($b=1300$) sont présentes parmi les 30 meilleurs descripteurs, montrant ainsi l'intérêt de la caractérisation de la circulation globale (b élevé) comparé à la microcirculation.

Il apparaît également que la TEP-choline présente un intérêt pour la localisation du cancer. En effet, l'influence de l'hyperfixation de la choline est visible sur les cartes de probabilités tumorales (cf. figure 5.4) par l'aspect de bloc dû à la faible résolution de la TEP comparée à celle de l'IRM.

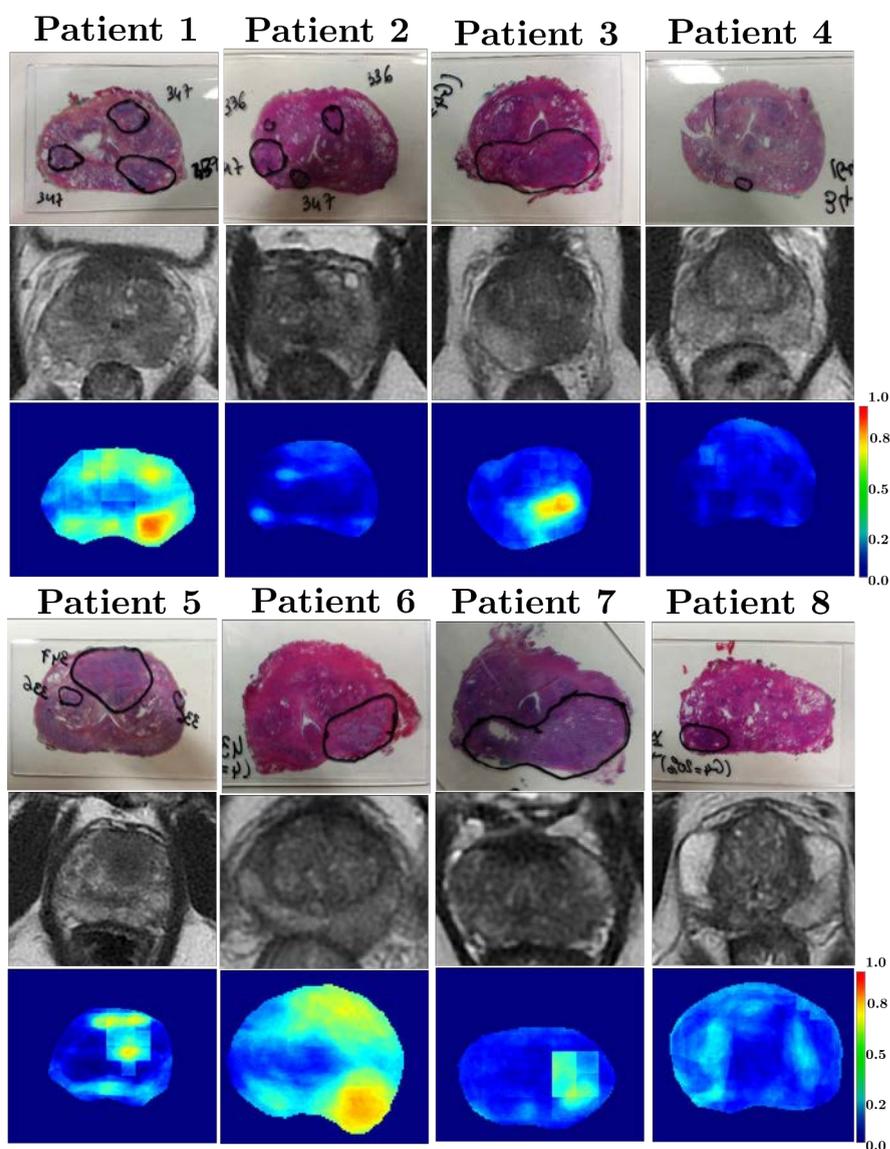


FIGURE 5.4 – Probabilité de présence de tissu tumoral pour les 8 patients. Lignes 1 et 4 : lames HES annotées par l'expert anatomopathologiste, identifiant les foyers tumoraux et le score de Gleason. Lignes 2 et 5 : référentiel IRM (pondération en T_2). Lignes 3 et 6 : estimation de la probabilité de présence tumorale.

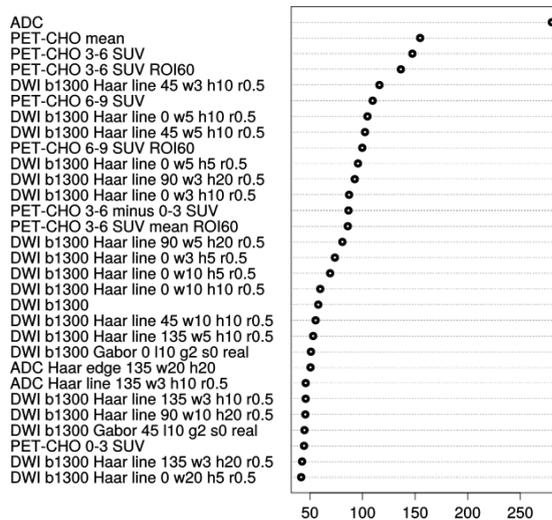


FIGURE 5.5 – Liste des 30 meilleurs descripteurs pour la localisation tumorale en terme de décroissance moyenne du Gini.

3.2 Prédiction du score de Gleason

Pour la prédiction du score de Gleason, la courbe de l'erreur OOB en fonction du nombre d'arbres est présentée dans la figure 5.6. Cette erreur converge rapidement vers une erreur nulle, signifiant ainsi que le modèle RF prédit parfaitement le Gleason sur les échantillons OOB. Ce résultat peut s'expliquer par le faible nombre d'observations, mais surtout par le fait que les échantillons OOB sont des voxels aléatoirement sélectionnés, dont les voisins ont été utilisés dans l'apprentissage. Ces voisins, de même score de Gleason, présentent des caractéristiques similaires aux voxels OOB et les règles de décisions du RF sont alors artificiellement adaptées à la prédiction des échantillons OOB.

Pour ce qui est de l'évaluation en LOO, le tableau 5.3 représente la matrice de confusion des quatre niveaux de Gleason. Elle montre une bonne identification des scores bien représentés dans les données ($3 + 4$ et $4 + 3$) et une mauvaise identification des scores peu ou très peu représentés ($3 + 3$ et $4 + 4$). Globalement, 75.23% des voxels ont été bien classés. Les résultats de prédiction sont présentés dans la figure 5.7. La principale erreur de prédiction a été obtenue pour le patient 7, ce qui s'explique par le fait que ce patient ne possède qu'un seul foyer tumoral, de Gleason $4+4$, et qu'il n'y a pas d'autre foyer de même Gleason dans le reste de la base de données. Le RF réalisé en LOO pour ce patient n'a donc pas pu établir de règles de décision pour un tel score. Les autres erreurs sont principalement apparues pour les patients 2 et 5, possédant tous les deux des foyers associés à des Gleason $3 + 3$ qui est le score le plus difficile à caractériser étant donné qu'il correspond à des tumeurs peu agressives et difficilement visible à l'imagerie. Ces résultats sont cohérents avec les performances de la détection tumorale (cf. section 3.1), dont les moins bon résultats ont été obtenus pour le patient 2.

Enfin, ces prédictions ont été réalisées par voxel. En réalisant un vote à la majorité

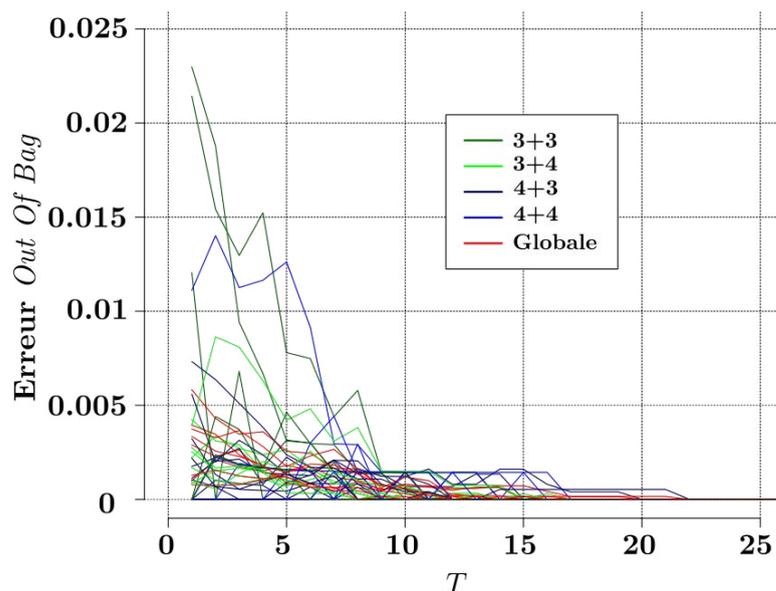


FIGURE 5.6 – Erreur moyenne OOB en fonction du nombre d’arbres T lors de la construction des 8 classifieurs RF en LOO pour la prédiction du score de Gleason.

sur chaque foyer tumoral, une bonne classification est obtenue pour les patients 3, 4, 6 et 8, et pour 9 foyers tumoraux sur 15. Les erreurs sont alors obtenues pour les 5 foyers de Gleason 3 + 3, ainsi que celui de Gleason 4 + 4. Ces résultats démontrent la capacité de la méthode à différencier les scores de 3 + 4 et de 4 + 3.

	Classe prédite				Total	
	3+3	3+4	4+3	4+4		
Classe réelle	3+3	46	521	57	89	713(9.93%)
	3+4	115	3050	103	2	3270(45.55%)
	4+3	0	194	2305	0	2499(34.81%)
	4+4	189	508	0	0	697(9.71%)

TABLE 5.3 – Matrice de confusion du score de Gleason obtenue pour l’estimation par voxel.

Les 30 descripteurs les plus importants au sens de la décroissance du Gini, sur l’ensemble des 8 LOO, sont présentés dans la figure 5.5. Comme pour la détection de la tumeur, ces descripteurs proviennent de différentes modalités (pondération en T_2 et diffusion, IRM dynamique et TEP), avec une majorité de caractéristiques extraites sur les images de diffusion pour des valeurs de b égales à 0 et 50, contrairement à la détection des tumeurs pour laquelle la valeur de $b=1300$ était plus importante. Ceci peut être lié à la différence entre la circulation globale des molécules en diffusion, obtenue pour des valeurs de b élevées et permettant la différenciation des tissus sains et tumoraux, et la microcirculation obtenue pour des valeurs de b faibles et servant plutôt

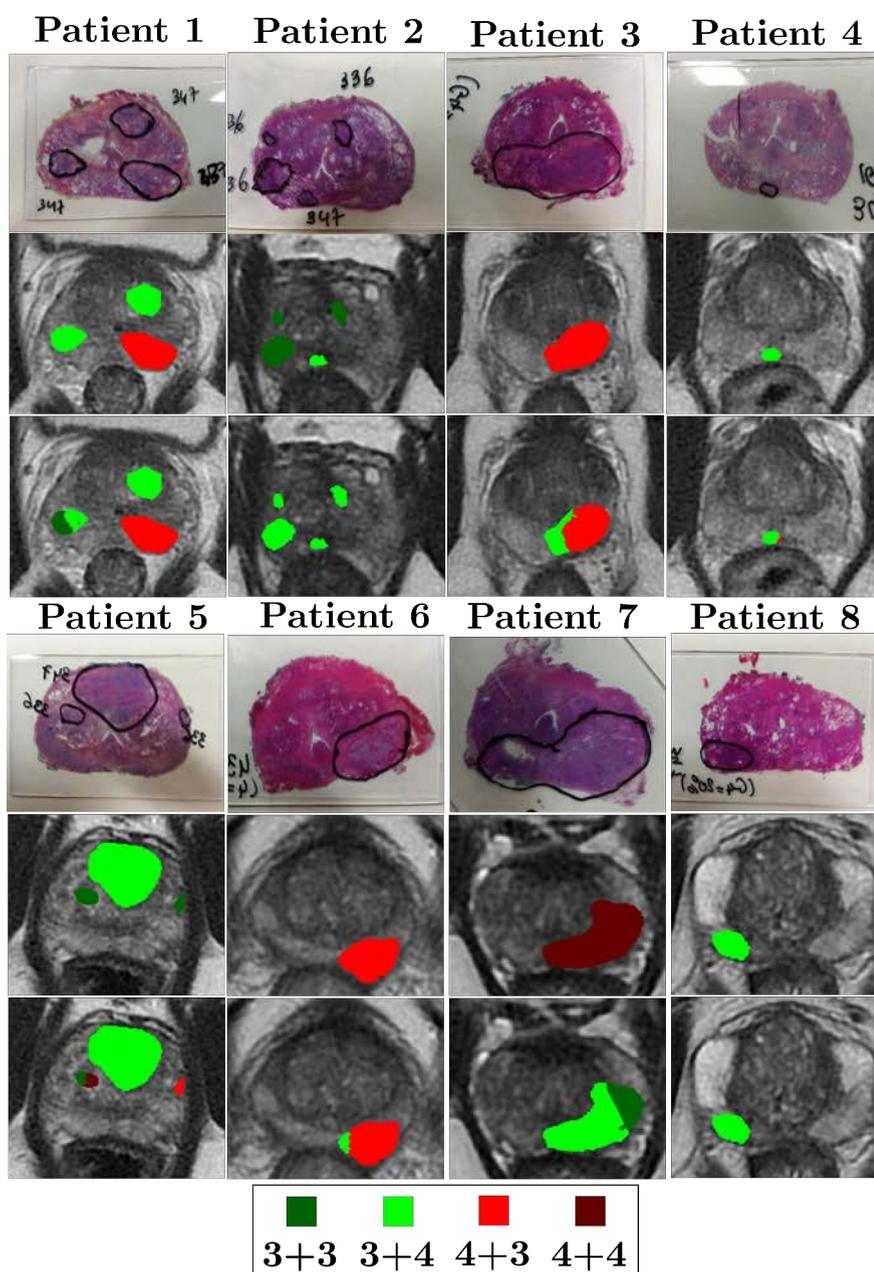


FIGURE 5.7 – Prédiction du score de Gleason pour les 8 patients en LOO. Lignes 1 et 4 : lames HES annotées par l'expert anatomopathologiste, identifiant les foyers tumoraux et le score de Gleason. Lignes 2 et 5 : scores de Gleason de référence. Lignes 3 et 6 : prédiction du score de Gleason.

à la différenciation des différents scores de Gleason, une fois que les tumeurs ont été identifiées.

Enfin, les paramètres issus de la TEP sont ceux correspondant à l’acquisition de 0 à 3 minutes, tandis que ceux utiles pour la détection des tumeurs correspondaient principalement aux acquisitions de 3 à 6 et 6 à 9 minutes. Cela signifie que la différenciation entre tissus sains et tissus cancéreux est réalisée, pour la TEP-choline, par une différence de SUV tardive, alors que la caractérisation du Gleason est réalisée par une hyperfixation rapide de la choline. De plus, parmi ces 30 descripteurs apparaît le temps d’arrivée à 5% du pic d’agent de contraste en IRM dynamique, ce qui permet de caractériser les régions tumorales vascularisées et accumulant alors plus rapidement la choline.

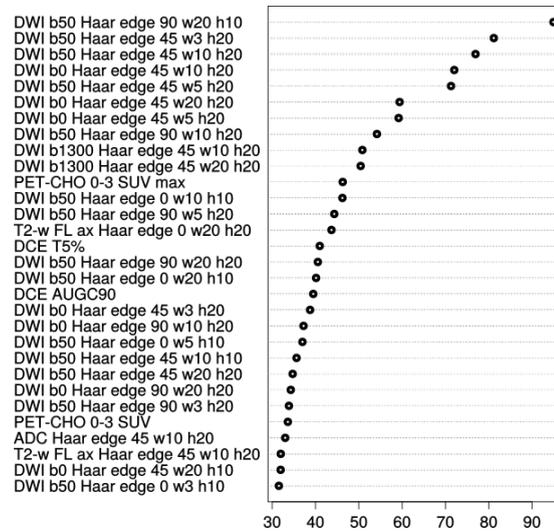


FIGURE 5.8 – Liste des 30 meilleurs descripteurs pour la prédiction du score de Gleason en terme de décroissance moyenne du Gini.

3.3 Estimation des scores IHC

Pour l’estimation des scores IHC, la figure 5.9 représente les résultats obtenus par la régression RF. En haut est représenté le Ki67, au milieu le CD31 et sur la ligne du bas le VEGFA. Les courbes d’erreurs quadratiques moyennes (MSE) sont présentées dans la colonne de gauche. Comme pour la détection tumorale et la prédiction du Gleason, l’apprentissage a mené à une convergence rapide des modèles, avec une MSE finale très faible démontrant les bonnes performances de prédiction sur les échantillons OOB, notamment pour le Ki67 et le CD31. L’erreur obtenue par le VEGFA reste plus élevée. Cependant, comme évoqué précédemment, les échantillons OOB correspondent à des voxels exclus de l’apprentissage, généralement corrélés à leur voisins qui quant à eux, sont potentiellement sélectionnés dans l’ensemble d’apprentissage. Cette réserve est confirmée par les performances en validation LOO qui sont considérablement dé-

gradées. Les valeurs prédites en fonction des valeurs réelles, pour l'apprentissage et la validation, sont présentées dans la colonne droite de la figure 5.9. Si les prédictions réalisées sur les données d'apprentissage, y compris les échantillons OOB, sont très proches des valeurs réelles, les valeurs prédites pour le patient exclu de l'entraînement en sont très différentes. Ces résultats s'expliquent notamment par le nombre d'observations trop faible, ne permettant pas de généraliser les liens entre les données. La variabilité inter-observateurs quant à la quantification des marquages ajoute aussi probablement un biais à la prédiction réalisée.

Il est alors difficile de tirer des conclusions quant à l'utilisation des descripteurs pour réaliser une prédiction des scores IHC. Cependant, les performances en apprentissage étant élevées, il est intéressant d'analyser les variables les plus importantes en terme de décroissance de la MSE moyennée sur l'ensemble des LOO. Ces descripteurs sont présentés pour les 3 scores dans la figure 5.10. Pour le Ki67, par exemple, si toutes les modalités intervenant dans l'apprentissage sont représentées parmi les 30 premiers paramètres, les deux meilleurs sont issus de le TEP et correspondent respectivement à l'hyperfixation maximale et au volume de la lésion défini par la ROI à 60%. En comparant le pourcentage de marquage du Ki67 à ces deux paramètres, des corrélations respectivement faiblement positive ($\rho = 0.3859$) et moyennement négative ($\rho = -0.6093$) apparaissent. Par analyse graphique, la détermination d'un seuil sur chacun des deux paramètres a permis d'identifier deux groupes de voxels : (1) un groupe associé à un $\text{Ki67} = 28.52 \pm 8.22\%$ pour un $\text{SUV} \geq 3.2$ de 3 à 6 minutes et un $\text{MTV} < 2 \text{ cm}^3$, (2) et un groupe associé à un $\text{Ki67} = 10.08 \pm 3.25\%$ pour un $\text{SUV} < 3.2$ de 3 à 6 minutes ou un $\text{MTV} \geq 2 \text{ cm}^3$. Ces résultats évoquent une différenciation entre les petites tumeurs qui prolifèrent, associées à une forte hyperfixation de la choline, des tumeurs de tailles plus importante mais fixant moins le radiotracteur.

Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, une approche reposant sur l'extraction de descripteurs et sur l'apprentissage automatique a été utilisée afin de fusionner les observations multimodales pour détecter les tumeurs et estimer certaines de leurs caractéristiques biologiques. Malgré le nombre réduit d'observations disponibles afin de réaliser ces analyses, des résultats intéressants ont été obtenus pour la localisation des lésions intraprostatiques ainsi que la prédiction de leur agressivité au moyen du score de Gleason. Des éléments de réponses ont également été proposés quant aux résultats obtenus lors la comparaison de l'imagerie avec la prolifération cellulaire. En revanche, la faible quantité d'information issue de l'histologie n'a pas permis d'extraire de tendances à partir des analyses s'attachant à la caractérisation du marquage endothélial et de l'angiogénèse. De plus, dans l'approche proposée, la décorrélation des variables prédictives n'a pas été réalisée. Cette étape pourrait être incluse afin de ne conserver que les variables les plus pertinentes et éventuellement permettre une meilleure généralisation des liens entre les données. Une autre limite de la base de données disponible est que, pour chaque marquage IHC, un unique score est attribué visuellement à l'ensemble de la tumeur, ce qui ne permet pas

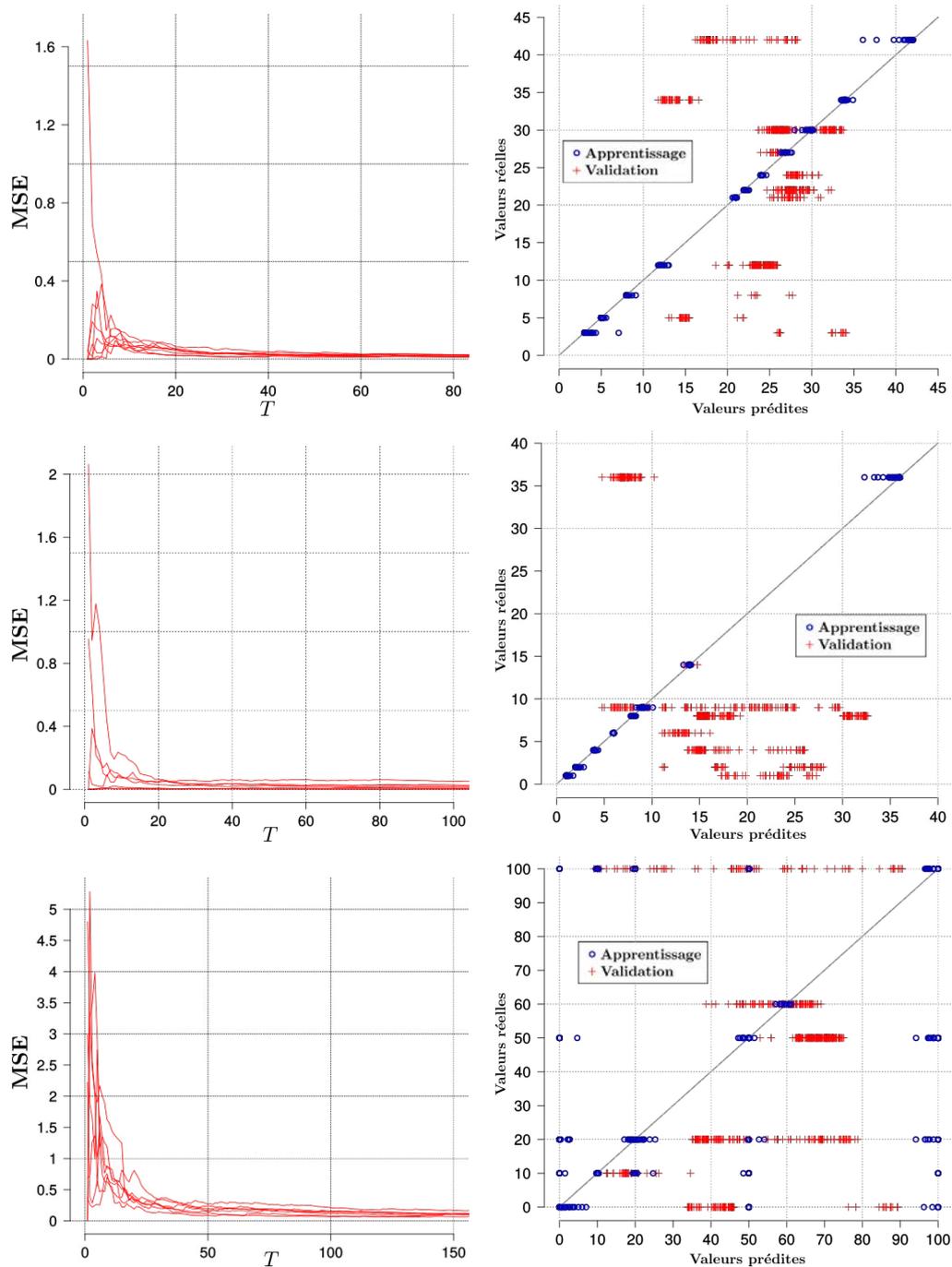


FIGURE 5.9 – Résultats de l'apprentissage et de la régression pour les trois scores IHC (haut : Ki67; milieu : CD31; bas : VEGFA). Gauche : MSE en fonction du nombre d'arbres T lors de la construction des classifieurs RF en LOO. Droite : comparaison entre valeurs prédites et valeurs réelles, pour l'apprentissage et la validation.

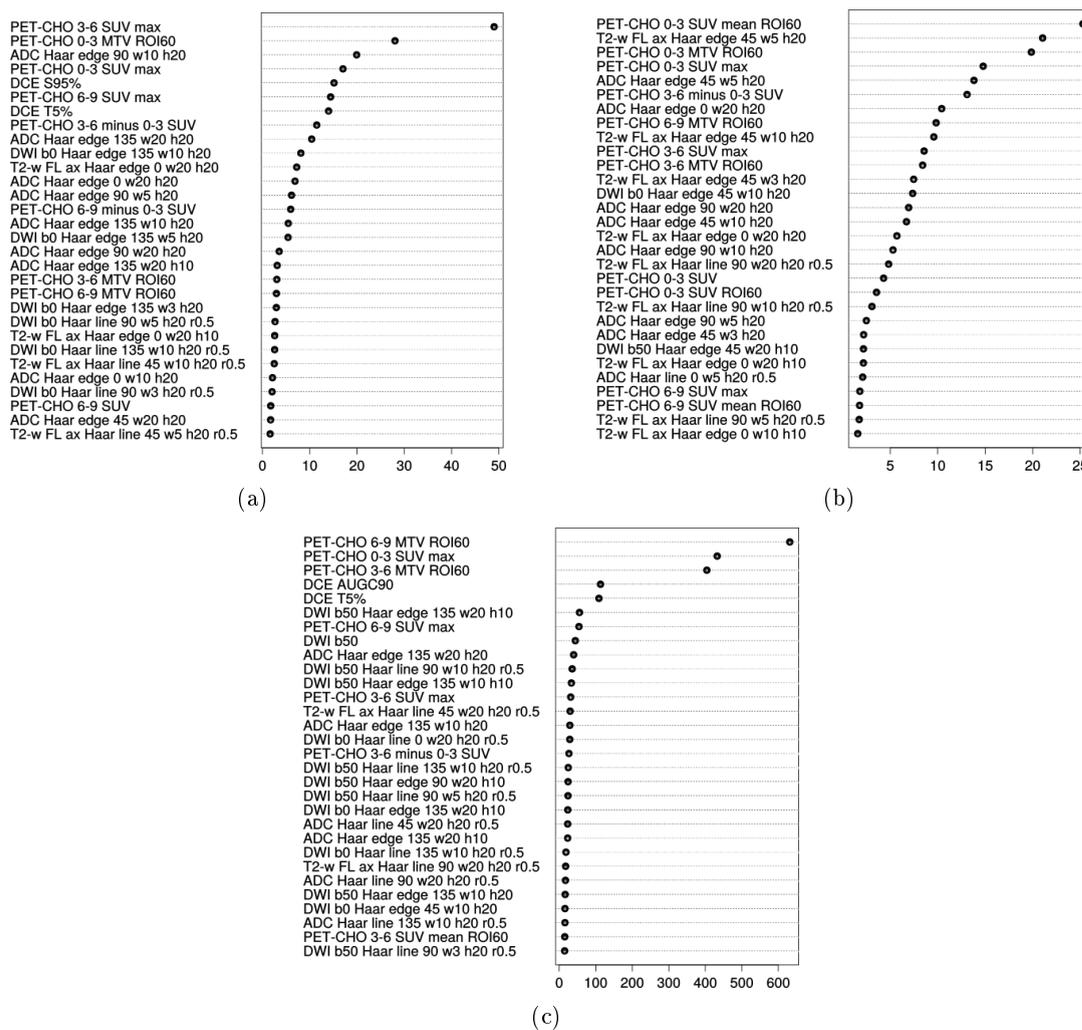


FIGURE 5.10 – Liste des 30 meilleurs descripteurs pour la quantification du VEGFA en terme de décroissance de l’erreur quadratique moyenne.

128F. *COMMANDEUR – Apprentissage pour la caractérisation automatique de la tumeur*

de prendre en compte l'hétérogénéité de cette dernière et dégrade donc la qualité de la référence biologique considérée.

Par conséquent, dans la suite de l'étude, en plus d'augmenter de collecter plus de coupes pour les patients déjà inclus et d'inclure plus de patients, il serait également intéressant d'envisager des méthodes d'analyse automatique des images histologiques fournissant une caractérisation locale de la pièce de prostatectomie.

Conclusion et perspectives

L'objectif de cette thèse était de proposer et de développer un processus complet d'exploitation de l'information multimodale acquise *in-vivo*, incluant l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMm), la tomодensitométrie (TDM) et la tomographie par émission de positons (TEP), pour le ciblage des tumeurs prostatiques. Ces travaux s'inscrivent ainsi dans le contexte du développement de systèmes CAD visant à identifier les caractéristiques biologiques des tissus tumoraux. L'ensemble des contributions reposent sur des briques méthodologiques essentielles intervenant dans les processus d'apprentissage : la caractérisation de données multimodales, la classification et la fusion, et la validation. Les approches développées pour segmenter, recalibrer et fusionner les données multimodales, ont ainsi reposé sur : (i) la caractérisation des images par un ensemble de descripteurs texturels, fonctionnels et géométriques ; (ii) la classification automatique, notamment avec les SVM et les forêts aléatoires ; et (iii) la validation suivant l'objectif considéré, à savoir l'identification de la prostate, de la tumeur et de ses caractéristiques biologiques issues de l'histologie *ex-vivo*.

Plusieurs contributions ont donc été apportées :

- Segmentation automatique de la prostate en TDM et IRM (chapitre 3) [1]. Afin d'établir une première segmentation, un modèle de classification par RF a été construit à partir de descripteurs caractérisant la texture des images. La segmentation obtenue a ensuite été régularisée en utilisant soit un modèle statistique de forme, soit une décomposition en harmoniques sphériques issue d'une base d'apprentissage. Cette dernière a montré de meilleures performances, notamment pour la segmentation des images IRM, traduisant une meilleure capacité à caractériser les variabilités de la surface prostatique visibles en IRM. L'approche proposée a donc montré une capacité d'adaptation aux caractéristiques des images lors de la phase d'apprentissage et de bonnes performances lors de la phase de segmentation.
- Recalage IRM-TDM (chapitre 4, section 2) [2,3,4]. De façon à recalibrer les images IRM et TEP-TDM pour l'analyse des corrélations, mais aussi dans une perspective de propagation des délinéations IRM sur des images TDM pour une planification en radiothérapie, une méthode de recalage de la prostate entre IRM et TDM a été proposée. Elle repose sur l'alignement, sur l'image TDM, d'un contour prostatique existant préalablement en IRM. Pour ce faire, la méthode de segmentation développée précédemment a permis de fournir une carte de probabilité et une segmentation de la prostate en TDM. Une métrique de recalage dédiée a alors

été proposée. Elle est composée de deux termes, l'un évaluant la mise en correspondance des contours en mesurant la colinéarité de leurs vecteurs normaux, l'autre issu de la probabilité de présence de la prostate calculée avec des données d'apprentissage. Évaluée sur données réelles et comparée à une méthode de la littérature reposant sur le calcul de l'information mutuelle, l'approche proposée a montré de meilleurs résultats, avec une erreur de mise en correspondance de marqueurs de l'ordre de 2 mm.

- Recalage IRM-histologie (chapitre 4, section 3) [5]. Une deuxième méthode de recalage a été développée, afin de mettre en correspondance les images histologiques et l'IRM. Ce recalage est crucial pour l'analyse des caractéristiques des images *in-vivo* puisqu'il permet de propager les caractéristiques biologiques de référence identifiées par l'histologie. Une des principales difficultés, en plus des caractéristiques très différentes des images, est liée au processus de découpe de la pièce de prostatectomie qui entraîne une perte de structure en 3D, ainsi qu'une déformation des tissus. Le protocole standard d'analyse de la pièce de prostate après chirurgie a alors été modifié afin d'obtenir plus d'images de la pièce de prostatectomie. Cette augmentation d'information *a priori* a alors permis une meilleure reconstruction 3D du volume histologique. L'identification automatique de points d'intérêt à l'aide des détecteurs SURF dans les deux modalités a ensuite été utilisée en combinaison avec l'information de découpe de la prostate. Cette étape a permis l'estimation de correspondances entre les lames HES et les coupes IRM. À partir de cette initialisation, le recalage des lames HES sur l'IRM a été ajusté à l'aide de cartes de distances calculées à partir des structures intra-prostatiques que sont l'urètre et les zones périphérique et transitionnelle. Le résultat du recalage a été évalué en mesurant l'erreur entre des structures d'intérêt identifiées dans les deux images. L'erreur moyenne obtenue, de l'ordre de 5 mm, paraît raisonnable même si des améliorations devront être apportées.
- Caractérisation automatique de la tumeur (chapitre 5). Grâce à la mise en correspondance spatiale des données multimodales résultant des méthodes de recalage préalablement développées, une étude a été menée sur l'identification, à partir des observations *in-vivo*, des caractéristiques pathologiques et immunohistochimiques des tissus. Pour cela, des modèles RF et SVM ont été entraînés sur les premières données disponibles, correspondant à huit patients. Pour chaque patient, une lame HES et des lames IHC correspondantes ont été annotées par un expert anatomopathologiste. Ces références ont permis d'évaluer l'identification de différentes caractéristiques : la présence de tumeur, le score de Gleason associé ainsi que la prolifération et l'angiogénèse. Reposant sur un nombre limité de patients, seuls des résultats préliminaires ont été obtenus. De bons résultats ont été obtenus pour la localisation de la tumeur, de même que pour l'identification de l'agressivité, pour les scores de Gleason qui étaient bien représentés dans la base de données. Concernant les caractéristiques liées à l'immunohistochimie, l'étude n'a pas permis de valider les modèles obtenus pour prédire les marquages, même si pour le Ki67, une corrélation avec les images TEP a été identifiée. Pour l'ensemble

des caractéristiques étudiées, l'intérêt de la fusion de données multimodales a été démontré, puisque les meilleurs descripteurs résultent de différentes images.

Ainsi, un ensemble de méthodes essentielles pour la mise en œuvre d'un système CAD a été proposé, que ce soit pour sa phase d'apprentissage ou d'utilisation. Pour l'apprentissage, les méthodes de recalage développées permettent la confrontation de l'ensemble des images acquises *in-vivo* avec la référence biologique issue de l'analyse *ex-vivo*. Pour la phase d'utilisation du CAD, un processus complètement automatique a été implémenté, comprenant la segmentation de la prostate en IRM, son recalage avec les images TDM et TEP, ainsi que l'identification de la tumeur et de son agressivité.

Les premiers résultats obtenus dans cette thèse encouragent la poursuite de ces travaux. Ainsi, les données non disponibles à la rédaction de ce manuscrit seront rapidement incluses, et une seconde étude incluant un nombre plus important de patients sera envisagée. De plus, une étude rétrospective est en cours à partir des données de 80 patients ayant été opérés au CHU Pontchaillou et dont les lames HES et les examens IRMm sont disponibles. Des marquages IHC seront de plus réalisés sur les blocs de prostate conservés. Le suivi de ces patients ayant été effectué, les méthodes développées dans ces travaux seront également exploitées dans un objectif de prédiction, pour évaluer la capacité d'indices composites, issus de la fusion des images multimodales *in-vivo*, à estimer la réponse à la chirurgie.

Au niveau des méthodes mises en œuvre, différentes améliorations et extensions pourront être envisagées.

Les approches proposées trouvent leur place dans le cadre des thérapies ciblées. Ainsi, concernant la segmentation de la prostate, la méthode, qui a montré une capacité d'adaptation aux caractéristiques des images, pourra être appliquée et évaluée sur données échographiques. Cette application serait notamment pertinente dans le contexte du guidage ultrasonore de curiethérapies. Au niveau du recalage IRM-TDM, les perspectives de l'approche proposée pourraient porter sur l'étude de son implémentation clinique en radiothérapie et l'évaluation du bénéfice dosimétrique associé. Ainsi, il serait intéressant de planifier le traitement d'une série de patients en considérant la délimitation IRM recalée sur l'image TDM comme volume cible. En assurant la couverture de la prostate, cela permettrait d'évaluer le bénéfice potentiel en terme de réduction du risque de toxicité. Par ailleurs, les résultats issus de la fusion d'images multimodales ayant montré une capacité à localiser la tumeur au sein de la prostate, la question d'un meilleur ciblage de la tumeur, par escalade de dose par exemple, nécessiterait également d'être investiguée.

La méthode proposée pour le recalage IRM-histologie devra être évaluée sur un nombre plus élevé de patients. Cependant, l'amélioration de la précision passera probablement par une modification du protocole d'acquisition, soit par le développement d'un outil permettant une découpe de la pièce de prostatectomie en accord avec l'acquisition IRM, soit par la réalisation d'acquisitions IRM *ex-vivo* de la pièce de prostatectomie. Ces acquisitions représenteraient une imagerie intermédiaire entre l'IRM *in-vivo* et les lames d'histologie. Les détails de l'acquisition *ex-vivo* permettraient une meilleure mise en correspondance avec l'histologie et ainsi une reconstruction 3D du volume anatomo-

pathologique plus précise. Outre les bénéfices qui en découleraient concernant la corrélation *in-vivo/ex-vivo*, cela permettrait également une analyse 3D de l’histologie et des caractéristiques des tissus, telle que la distribution spatiale des structures vasculaires.

L’étape d’apprentissage / validation entre images *in-vivo* et références histologiques doit évidemment être étendue à un nombre plus élevé de données. Ceci passe par l’utilisation de plus de coupes pour les patients déjà considérés et par l’inclusion de nouveaux patients. Par ailleurs, l’analyse réalisée ici, bien que réalisée par voxel (localement), a été menée en fonction de caractéristiques identifiées visuellement (globalement) par l’expert anatomopathologiste, et donc associées aux tumeur dans leur ensemble. Une perspective prometteuse serait alors d’extraire dans un premier temps des caractéristiques locales de la tumeur, notamment issues de l’immunohistochimie, de façon à décrire son hétérogénéité.

Au cours de cette thèse, un processus complet d’exploitation de données multimodales a été développé. Une des limites de l’approche est imposé par l’utilisation même des méthodes d’apprentissage supervisé, à savoir qu’elles reposent majoritairement sur l’extraction et la combinaison de caractéristiques pour établir un modèle prédictif. Les règles de décision identifiées lors de l’apprentissage ne reposent donc pas sur des connaissances physiologiques qui pourraient être intégrée, par exemple, à une approche reposant sur la modélisation de processus physiologiques.

Cependant, l’utilité des images multimodales pour la caractérisation des tumeurs a été démontré tout le long de l’étude visant à mieux définir des cibles dans un contexte de thérapie focale. Des descripteurs sous-jacents de l’agressivité de la tumeur ont été identifiés, ce qui ouvre la voie vers un schéma visant l’identification de facteurs pronostiques et qui *in fine* devrait conduire à l’optimisation du traitement, voire à la combinaison de thérapies.

Le schéma proposé autorise également l’inclusion d’autres types de données, des modalités d’imagerie mais aussi des données cliniques complémentaires ou issues des tests biologiques. L’approche connue aujourd’hui sous le terme de radiomics prévoit cette intégration dans l’optimisation des thérapies de demain, de plus en plus personnalisées.

Publications

[1] F. Commandeur, O. Acosta, A. Simon, J. D. Ospina Arango, J. L. Dillenseger, R. Mathieu, P. Haigron, R. de Crevoisier. Segmentation of prostate from CT scans using a combined voxel random forests classification with spherical harmonics regularization. in SIPAIM, Proc. SPIE 9287, p. 92870F, 2014.

[2] F. Commandeur, O. Acosta, A. Simon, R. Mathieu, P. Haigron, R. de Crevoisier. Propagation of the MRI prostate delineation to the planning CT : a new matching contour framework. in IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). p.500-503, 2013.

[3] F. Commandeur, A. Simon, O. Acosta, R. Mathieu, T. Rohou, P. Haigron, and R. de Crevoisier. Gradient Collinearity Method for Prostate MRI to CT Registration. in International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics (ASTRO). p. S438, 2014.

[4] F. Commandeur, A. Simon, R. Mathieu, J. D. Ospina, Y. Rolland, P. Haigron, R. de Crevoisier, O. Acosta. MRI to CT prostate registration for improved targeting in cancer external beam radiotherapy. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, en révision.

[5] F. Commandeur, O. Acosta, A. Simon, R. Mathieu, A. Fautrel, K. Gnep, P. Haigron, R. de Crevoisier. Prostate Whole-Mount Histology Reconstruction and Registration to MRI for Correlating in-vivo Observations with Biological Findings. in Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2015.

[5] J. D. Ospina, F. Commandeur, R. Rios, G. Dréan, J. Correa, A. Simon, P. Haigron, R. de Crevoisier, O. Acosta. A tensor-based population value decomposition to explain rectal toxicity after prostate cancer radiotherapy. in Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI). p.387-394, 2013.

[6] F. Commandeur, J. Velut, O. Acosta. A VTK Algorithm for the Computation of the Hausdorff Distance. The VTK Journal, 2011.

[7] J. Khalifa, F. Commandeur, J. M. Bachaud, R. de Crevoisier. Choice of optimal margins in prostate conformal radiotherapy. In Cancer/Radiothérapie, 2013.

[8] O. Acosta, A. Simon, F. Monge, F. Commandeur, C. Bassirou, G. Cazoulat, R. de Crevoisier, P. Haigron. Evaluation of multi-atlas-based segmentation of CT scans in prostate cancer radiotherapy. In ISBI, pp. 1966-1969, 2011.

Bibliographie

- Acosta, O., Dowling, J., Drean, G., Simon, A., Crevoisier, R., and Haigron, P. (2014). Multi-atlas-based segmentation of pelvic structures from CT scans for planning in prostate cancer radiotherapy. In El-Baz, A. S., Saba, L., and Suri, J., editors, Abdomen and Thoracic Imaging, pages 623–656. Springer US.
- Acosta, O., Simon, A., Monge, F., Commandeur, F., Bassirou, C., Cazoulat, G., de Crevoisier, R., and Haigron, P. (2011). Evaluation of multi-atlas-based segmentation of CT scans in prostate cancer radiotherapy. In Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on, pages 1966–1969.
- Akin, O., Sala, E., Moskowitz, C. S., Kuroiwa, K., Ishill, N. M., Pucar, D., Scardino, P. T., and Hricak, H. (2006). Transition zone prostate cancers : Features, detection, localization, and staging at endorectal mr imaging. Radiology, 239(3) :784–792.
- Alic, L., Haeck, J. C., Bol, K., Klein, S., van Tiel, S. T., Wielepolski, P. A., de Jong, M., Niessen, W. J., Bernsen, M., and Veenland, J. F. (2011). Facilitating tumor functional assessment by spatially relating 3D tumor histology and in vivo MRI : image registration approach. PLoS One, 6(8) :e22835.
- Allen, P. D., Graham, J., Williamson, D. C., and Hutchinson, C. E. (2006). Differential segmentation of the prostate in MR images using combined 3D shape modelling and voxel classification. In 3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : Nano to Macro, 2006.
- Alonzi, R., Padhani, A. R., and Allen, C. (2007). Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. European journal of radiology, 63(3) :335–350.
- Alvarez, C., Martinez, F., and Romero, E. (2013). A novel atlas-based approach for MRI prostate segmentation using multiscale points of interest. volume 8922, pages 892200–892200–6.
- Ampeliotis, D., Antonakoudi, A., Berberidis, K., Psarakis, E., and Kounoudes, A. (2008). A computer-aided system for the detection of prostate cancer based on magnetic resonance image analysis. In Communications, Control and Signal Processing, 2008. ISCCSP 2008. 3rd International Symposium on, pages 1372–1377.

- Ampeliotis, D., Antonakoudi, A., Berberidis, K., and Psarakis, E. Z. (2007). Computer aided detection of prostate cancer using fused information from dynamic contrast enhanced and morphological magnetic resonance images. In Signal Processing and Communications, 2007. ICSPC 2007. IEEE International Conference on, pages 888–891. IEEE.
- Aydin, H., Volkan, K., Ali, R., et al. (2013). Identification and localization of prostate cancer with combined use of T2-weighted, diffusion weighted MRI and proton MR spectroscopy, correlation with histopathology. Advances in Molecular Imaging, 3(03) :23.
- Bagade, S., Fowler, K. J., Schwarz, J. K., Grigsby, P. W., and Dehdashti, F. (2015). PET/MRI evaluation of gynecologic malignancies and prostate cancer. Seminars in Nuclear Medicine, 45(4) :293 – 303.
- Basavanahally, A., Viswanath, S., and Madabhushi, A. (2015). Predicting classifier performance with limited training data : Applications to computer-aided diagnosis in breast and prostate cancer. PloS one, 10(5).
- Bay, H., Tuytelaars, T., and Van Gool, L. (2006). SURF : Speeded up robust features. In Computer vision–ECCV 2006, pages 404–417. Springer.
- Boesen, L., Chabanova, E., Løgager, V., Balslev, I., and Thomsen, H. S. (2014). Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. Journal of Magnetic Resonance Imaging.
- Boser, B. E., Guyon, I. M., and Vapnik, V. N. (1992). A training algorithm for optimal margin classifiers. In Proceedings of the 5th Annual ACM Workshop on Computational Learning Theory, pages 144–152. ACM Press.
- Bratan, F., Niaf, E., Melodelima, C., Chesnais, A. L., Souchon, R., Mège-Lechevallier, F., Colombel, M., and Rouvière, O. (2013). Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI : a prospective study. European radiology, 23(7) :2019–2029.
- Breeuwsma, A. J., Pruijm, J., Jongen, M. M., Suurmeijer, A. J., Vaalburg, W., Nijman, R. J., and de Jong, I. J. (2005). In vivo uptake of [11c] choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 32(6) :668–673.
- Breiman, L. (1984). Classification and regression trees. Chapman & Hall/CRC.
- Breiman, L. (2001). Random forests. Machine Learning, 45(1) :5–32.
- Buciu, I. and Gacsadi, A. (2009). Gabor wavelet based features for medical image analysis and classification. In Applied Sciences in Biomedical and Communication Technologies, 2009. ISABEL 2009. 2nd International Symposium on, pages 1–4.

- Burt, P. and Adelson, E. (1983). The laplacian pyramid as a compact image code. IEEE Transactions on Communications, 31(4) :532–540.
- Chang, J. H., Joon, D. L., Davis, I. D., Lee, S. T., Hiew, C.-Y., Esler, S., Gong, S. J., Wada, M., Clouston, D., O’Sullivan, R., et al. (2015). Comparison of [11 C] choline positron emission tomography with T2-and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for delineating malignant intraprostatic lesions. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 92(2) :438–445.
- Chang, J. H., Joon, D. L., Lee, S. T., Gong, S. J., Anderson, N. J., Scott, A. M., Davis, I. D., Clouston, D., Bolton, D., Hamilton, C. S., et al. (2012). Intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using 11 c-choline positron emission tomography scans. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 83(5) :e691–e696.
- Chappelow, J., Bloch, B. N., Rofsky, N., Genega, E., Lenkinski, R., DeWolf, W., and Madabhushi, A. (2011). Elastic registration of multimodal prostate MRI and histology via multiattribute combined mutual information. Medical Physics, 38(4) :2005–2018.
- Chappelow, J. and Madabhushi, A. (2010). Multi-attribute combined mutual information (MACMI) : An image registration framework for leveraging multiple data channels. In Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2010 IEEE International Symposium on, pages 376–379. IEEE.
- Chen, J., Zhao, Y., Li, X., Sun, P., Wang, M., Wang, R., and Jin, X. (2012). Imaging primary prostate cancer with 11c-choline PET/CT : relation to tumour stage, gleason score and biomarkers of biologic aggressiveness. Radiology and oncology, 46(3) :179–188.
- Chen, L., Ho, H., Lazaro, R., Thng, C., Yuen, J., Ng, W., and Cheng, C. (2010). Optimum slicing of radical prostatectomy specimens for correlation between histopathology and medical images. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 5(5) :471–487.
- Cho, Y., Bae, S., Jin, Y., Irick, K., and Narayanan, V. (2011). Exploring gabor filter implementations for visual cortex modeling on FPGA. In Field Programmable Logic and Applications (FPL), 2011 International Conference on, pages 311–316.
- Chowdhury, N., Toth, R., Chappelow, J., Kim, S., Motwani, S., Punekar, S., Lin, H., Both, S., Vapiwala, N., Hahn, S., and Madabhushi, A. (2012). Concurrent segmentation of the prostate on MRI and CT via linked statistical shape models for radiotherapy planning. Medical Physics, 39(4) :2214–2228.
- Cootes, T., Hill, A., Taylor, C., and Haslam, J. (1994). Use of active shape models for locating structures in medical images. Image and Vision Computing, 12(6) :355 – 365.

- Cosio, F. A. (2008). Automatic initialization of an active shape model of the prostate. Medical Image Analysis, 12(4) :469 – 483.
- Crouch, J., Pizer, S., Chaney, E., Hu, Y.-C., Mageras, G., and Zaider, M. (2007). Automated finite-element analysis for deformable registration of prostate images. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 26(10) :1379–1390.
- Dalal, N. and Triggs, B. (2005). Histograms of oriented gradients for human detection. In Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference on, volume 1, pages 886–893 vol. 1.
- D’Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., Tomaszewski, J. E., Renshaw, A. A., Kaplan, I., Beard, C. J., et al. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Jama, 280(11) :969–974.
- Danielsson, P.-E. (1980). Euclidean distance mapping. Computer Graphics and Image Processing, 14(3) :227 – 248.
- Dice, L. R. (1945). Measures of the amount of ecologic association between species. Ecology, 26(3) :297–302.
- Dinh, A. H., Souchon, R., Melodelima, C., Bratan, F., Mège-Lechevallier, F., Colombel, M., and Rouvière, O. (2015). Characterization of prostate cancer using T2 mapping at 3T : A multi-scanner study. Diagnostic and interventional imaging, 96(4) :365–372.
- Doo, K. W., Sung, D. J., Park, B. J., Kim, M. J., Cho, S. B., Oh, Y. W., Ko, Y. H., and Yang, K. S. (2012). Detectability of low and intermediate or high risk prostate cancer with combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI. European radiology, 22(8) :1812–1819.
- Dowling, J., Fripp, J., Chandra, S., Pluim, J., Lambert, J., Parker, J., Denham, J., Greer, P., and Salvado, O. (2011). Fast automatic multi-atlas segmentation of the prostate from 3D MR images. In Madabhushi, A., Dowling, J., Huisman, H., and Barratt, D., editors, Prostate Cancer Imaging. Image Analysis and Image-Guided Interventions, volume 6963 of Lecture Notes in Computer Science, pages 10–21. Springer Berlin Heidelberg.
- Doyle, S., Feldman, M., Tomaszewski, J., and Madabhushi, A. (2012). A boosted bayesian multiresolution classifier for prostate cancer detection from digitized needle biopsies. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 59(5) :1205–1218.
- Drew, B., Jones, E. C., Reinsberg, S., Yung, A. C., Goldenberg, S. L., and Kozlowski, P. (2010). Device for sectioning prostatectomy specimens to facilitate comparison between histology and in vivo MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 32(4) :992–996.

- du Bois d'Áische, A., De Craene, M., Haker, S., Weisenfeld, N., Tempany, C., Macq, B., and Warfield, S. (2004). Improved non-rigid registration of prostate MRI. In Barillot, C., Haynor, D., and Hellier, P., editors, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2004, volume 3216 of Lecture Notes in Computer Science, pages 845–852. Springer Berlin Heidelberg.
- Egevad, L., Jr., W. C. A., and Epstein, J. I. (2006). Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. Human Pathology, 37(3) :292 – 297.
- Engelbrecht, M. R., Huisman, H. J., Laheij, R. J. F., Jager, G. J., van Leenders, G. J. L. H., Hulsbergen-Van De Kaa, C. A., de la Rosette, J. J. M. C. H., Blickman, J. G., and Barentsz, J. O. (2003). Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology, 229(1) :248–254.
- Epstein, J. I., Srigley, J., Grignon, D., and Humphrey, P. (2007). Recommendations for the reporting of prostate carcinoma. Human Pathology, 38(9) :1305 – 1309.e4.
- Erbersdobler, A., Isbarn, H., Dix, K., Steiner, I., Schlomm, T., Mirlacher, M., Sauter, G., and Haese, A. (2010). Prognostic value of microvessel density in prostate cancer : a tissue microarray study. World Journal of Urology, 28(6) :687–692.
- Evangelista, L., Cervino, A. R., Burei, M., Gregianin, M., Saladini, G., Marzola, M. C., Chondrogianis, S., and Rubello, D. (2013). Comparative studies of radiolabeled choline positron emission tomography, histology of primary tumor and other imaging modalities in prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. Clinical and Translational Imaging, 1(2) :99–109.
- Fehr, D., Veeraraghavan, H., Wibmer, A., Gondo, T., Matsumoto, K., Vargas, H. A., Sala, E., Hricak, H., and Deasy, J. O. (2015). Automatic classification of prostate cancer gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(46) :E6265–E6273.
- Fei, B., Duerk, J. L., Sodee, D. B., and Wilson, D. L. (2005). Semiautomatic nonrigid registration for the prostate and pelvic MR volumes. Academic Radiology, 12(7) :815 – 824.
- Fei, B., Kemper, C., and Wilson, D. L. (2003). A comparative study of warping and rigid body registration for the prostate and pelvic MR volumes. Computerized Medical Imaging and Graphics, 27(4) :267 – 281.
- Fei, B., Wheaton, A., Lee, Z., Duerk, J. L., and Wilson, D. L. (2002). Automatic MR volume registration and its evaluation for the pelvis and prostate. Physics in Medicine and Biology, 47(5) :823.
- Fennessy, F. M., Fedorov, A., Penzkofer, T., Kim, K. W., Hirsch, M. S., Vangel, M. G., Masry, P., Flood, T. A., Chang, M.-C., Tempany, C. M., Mulkern, R. V., and Gupta,

- S. N. (2015). Quantitative pharmacokinetic analysis of prostate cancer DCE-MRI at 3T : comparison of two arterial input functions on cancer detection with digitized whole mount histopathological validation. Magnetic Resonance Imaging, 33(7) :886 – 894.
- Fiorino, C., Reni, M., Bolognesi, A., Cattaneo, G. M., and Calandrino, R. (1998). Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles : implications for conformal treatment planning. Radiotherapy and Oncology, 47(3) :285 – 292.
- Firjani, A., Elnakib, A., Khalifa, F., Gimelfarb, G., El-Ghar, M. A., Elmaghraby, A., El-Baz, A., et al. (2013). A diffusion-weighted imaging based diagnostic system for early detection of prostate cancer. Journal of Biomedical Science and Engineering, 6(03) :346.
- Freeman, W. T. and Roth, M. (1994). Orientation histograms for hand gesture recognition. Technical report, Mitsubishi Electric Research Labs., 201.
- Freitag, M. T., Radtke, J. P., Hadaschik, B. A., Kopp-Schneider, A., Eder, M., Kopka, K., Haberkorn, U., Roethke, M., Schlemmer, H.-P., and Afshar-Oromieh, A. (2015). Comparison of hybrid 68Ga-PSMA PET/MRI and 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of lymph node and bone metastases of prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 43(1) :70–83.
- Futterer, J. J., Heijmink, S. W., Scheenen, T. W., Veltman, J., Huisman, H. J., Vos, P., de Kaa, C. A. H.-V., Witjes, J. A., Krabbe, P. F., Heerschap, A., et al. (2006). Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging 1. Radiology, 241(2) :449–458.
- Ghose, S., Mitra, J., Oliver, A., Marti, R., Llado, X., Freixenet, J., Vilanova, J., Comet, J., Sidibe, D., and Meriaudeau, F. (2012a). A supervised learning framework for automatic prostate segmentation in trans rectal ultrasound images. In Advanced Concepts for Intelligent Vision Systems, volume 7517 of Lecture Notes in Computer Science, pages 190–200. Springer Berlin Heidelberg.
- Ghose, S., Mitra, J., Oliver, A., Marti, R., Llado, X., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Sidibe, D., and Meriaudeau, F. (2012b). A random forest based classification approach to prostate segmentation in MRI. MICCAI Grand Challenge : Prostate MR Image Segmentation, 2012.
- Ghose, S., Oliver, A., Marti, R., Llado, X., Freixenet, J., Vilanova, J. C., and Meriaudeau, F. (2010). Texture guided active appearance model propagation for prostate segmentation. In Proceedings of the 2010 International Conference on Prostate Cancer Imaging : Computer-aided Diagnosis, Prognosis, and Intervention, MICCAI'10, pages 111–120, Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag.

- Ghose, S., Oliver, A., Marti, R., Llado, X., Freixenet, J., Vilanova, J. C., and Meriaudeau, F. (2011a). Prostate segmentation with local binary patterns guided active appearance models. In SPIE Medical Imaging, pages 796218–796218. International Society for Optics and Photonics.
- Ghose, S., Oliver, A., Marti, R., Llado, X., Freixenet, J., Vilanova, J. C., and Meriaudeau, F. (2011b). Prostate segmentation with local binary patterns guided active appearance models. volume 7962, pages 796218–796218–8.
- Ghose, S., Oliver, A., Marti, R., Llado, X., Vilanova, J. C., Freixenet, J., Mitra, J., Sidibe, D., and Meriaudeau, F. (2012c). A survey of prostate segmentation methodologies in ultrasound, magnetic resonance and computed tomography images. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 108(1) :262 – 287.
- Ghose, S., Oliver, A., Mitra, J., Marti, R., Llado, X., Freixenet, J., Sidibe, D., Vilanova, J. C., Comet, J., and Meriaudeau, F. (2013). A supervised learning framework of statistical shape and probability priors for automatic prostate segmentation in ultrasound images. Medical Image Analysis, 17(6) :587 – 600.
- Gibbs, P., Liney, G. P., Pickles, M. D., Zelhof, B., Rodrigues, G., and Turnbull, L. W. (2009). Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. Investigative radiology, 44(9) :572–576.
- Gibbs, P., Tozer, D. J., Liney, G. P., and Turnbull, L. W. (2001). Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. Magnetic resonance in medicine, 46(6) :1054–1058.
- Gibson, E., Crukley, C., Gaed, M., Gómez, J. A., Moussa, M., Chin, J. L., Bauman, G. S., Fenster, A., and Ward, A. D. (2012). Registration of prostate histology images to ex vivo MR images via strand-shaped fiducials. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 36(6) :1402–1412.
- Gibson, E., Crukley, C., Gomez, J., Moussa, M., Chin, J., Bauman, G., Fenster, A., and Ward, A. (2011a). Validation of direct registration of whole-mount prostate digital histopathology to ex vivo MR images. In Madabhushi, A., Dowling, J., Huisman, H., and Barratt, D., editors, Prostate Cancer Imaging. Image Analysis and Image-Guided Interventions, volume 6963 of Lecture Notes in Computer Science, pages 134–145. Springer Berlin / Heidelberg.
- Gibson, E., Crukley, C., Karnik, V., Gaed, M., Gómez, J., Moussa, M., Chin, J. L., Bauman, G., Fenster, A., and Ward, A. D. (2011b). Co-registration framework for histology-registration-based validation of fused multimodality prostate cancer imaging. In Intelligent Computation and Bio-Medical Instrumentation (ICBMI), 2011 International Conference on, pages 93–96. IEEE.
- Gibson, E., Gaed, M., Gómez, J. A., Moussa, M., Romagnoli, C., Pautler, S., Chin, J., Crukley, C., Bauman, G., Fenster, A., et al. (2013). 3D prostate histology reconstruc-

- tion : an evaluation of image-based and fiducial-based algorithms. Medical physics, 40(9) :093501.
- Gibson, E., Gaed, M., Hrinivich, T., Gómez, J. A., Moussa, M., Romagnoli, C., Mandel, J., Bastian-Jordan, M., Cool, D. W., Ghoul, S., et al. (2014). Multiparametric MR imaging of prostate cancer foci : assessing the detectability and localizability of Gleason 7 peripheral zone cancers based on image contrasts. In SPIE Medical Imaging, pages 90410N–90410N. International Society for Optics and Photonics.
- Ginsburg, S. B., Viswanath, S. E., Bloch, B. N., Rofsky, N. M., Genega, E. M., Lenkinski, R. E., and Madabhushi, A. (2015). Novel PCA-VIP scheme for ranking MRI protocols and identifying computer-extracted MRI measurements associated with central gland and peripheral zone prostate tumors. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 41(5) :1383–1393.
- Gleason, D. and Mellinger, G. (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. The Journal of urology, 111(1) :58.
- Graser, A., Heuck, A., Sommer, B., Massmann, J., Scheidler, J., Reiser, M., and Mueller-Lisse, U. (2007). Per-sextant localization and staging of prostate cancer : correlation of imaging findings with whole-mount step section histopathology. American Journal of Roentgenology, 188(1) :84–90.
- Groenendaal, G., Moman, M. R., Korporaal, J. G., van Diest, P. J., van Vulpen, M., Philippens, M. E., and van der Heide, U. A. (2010). Validation of functional imaging with pathology for tumor delineation in the prostate. Radiotherapy and Oncology, 94(2) :145–150.
- Hambrock, T., Somford, D. M., Huisman, H. J., van Oort, I. M., Witjes, J. A., Hulsbergen-van de Kaa, C. A., Scheenen, T., and Barentsz, J. O. (2011). Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-t mr imaging and gleason grade in peripheral zone prostate cancer. Radiology, 259(2) :453–461.
- Hanvey, S., Sadozye, A. H., McJury, M., Glegg, M., and Foster, J. (2012). The influence of MRI scan position on image registration accuracy, target delineation and calculated dose in prostatic radiotherapy. The British Journal of Radiology, 85(1020) :e1256–e1262. PMID : 23175491.
- Hara, T., Kosaka, N., and Kishi, H. (1998). PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. The Journal of Nuclear Medicine, 39(6) :990.
- Haralick, R., Shanmugam, K., and Dinstein, I. (1973). Textural features for image classification. Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on, SMC-3(6) :610–621.
- Harris, C. and Stephens, M. (1988). A combined corner and edge detector. In In Proc. of Fourth Alvey Vision Conference, pages 147–151.

- Hausdorff, F. (1918). Dimension und äußeres maß. Mathematische Annalen, 79(1) :157–179.
- Hernandez-Arguello, M., Quiceno, H., Pascual, I., Solorzano, J. L., Benito, A., Collantes, M., Rodrigues-Fraile, M., Pardo, J., and Richter, J. (2016). Index lesion characterization by 11C-choline PET/CT and apparent diffusion coefficient parameters at 3 Tesla MRI in primary prostate carcinoma. The Prostate, 76(1) :3–12.
- Hodge, A. C., Fenster, A., Downey, D. B., and Ladak, H. M. (2006). Prostate boundary segmentation from ultrasound images using 2D active shape models : Optimisation and extension to 3D. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 84 :99 – 113. Medical Image Segmentation Special Issue.
- Hricak, H., Dooms, G., McNeal, J., Mark, A., Marotti, M., Avallone, A., Pelzer, M., Proctor, E., and Tanagho, E. (1987a). MR imaging of the prostate gland : normal anatomy. American journal of roentgenology, 148(1) :51–58.
- Hricak, H., Dooms, G. C., Jeffrey, R. B., Avallone, A., Jacobs, D., Benton, W. K., Narayan, P., and Tanagho, E. A. (1987b). Prostatic carcinoma : staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. Radiology, 162(2) :331–336.
- Huisman, H., Vos, P., Litjens, G., Hambroek, T., and Barentsz, J. (2010). Computer aided detection of prostate cancer using T2, DWI and DCE MRI : methods and clinical applications. In Prostate Cancer Imaging. Computer-Aided Diagnosis, Prognosis, and Intervention, pages 4–14. Springer.
- Hwuang, E., Rusu, M., Karthigeyan, S., Agner, S. C., Sparks, R., Shih, N., Tomaszewski, J. E., Rosen, M., Feldman, M., and Madabhushi, A. (2014). Spectral embedding-based registration (SERg) for multimodal fusion of prostate histology and MRI. In SPIE Medical Imaging, pages 90343P–90343P. International Society for Optics and Photonics.
- Itou, Y., Nakanishi, K., Narumi, Y., Nishizawa, Y., and Tsukuma, H. (2011). Clinical utility of apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer : can ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? Journal of Magnetic Resonance Imaging, 33(1) :167–172.
- Jadvar, H. (2011). Prostate cancer : PET with 18F-FDG, 18F-or 11C-acetate, and 18F-or 11C-choline. Journal of Nuclear Medicine, 52(1) :81–89.
- Jadvar, H. (2012). Molecular imaging of prostate cancer : PET radiotracers. AJR. American journal of roentgenology, 199(2) :278.
- Jhavar, S., Fisher, C., Jackson, A., Reinsberg, S., Dennis, N., Falconer, A., Dearnaley, D., Edwards, S., Edwards, S., Leach, M., et al. (2005). Processing of radical prostatectomy specimens for correlation of data from histopathological, molecular biological, and radiological studies : a new whole organ technique. Journal of clinical pathology, 58(5) :504–508.

- Kim, B. S., Kim, T.-H., Kwon, T. G., and Yoo, E. S. (2012). Comparison of pelvic phased-array versus endorectal coil magnetic resonance imaging at 3 tesla for local staging of prostate cancer. Yonsei medical journal, 53(3) :550–556.
- Kim, J. K., Hong, S. S., Choi, Y. J., Park, S. H., Ahn, H., Kim, C.-S., and Cho, K.-S. (2005). Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI : Usefulness for prostate cancer detection and localization. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 22(5) :639–646.
- Kimm, S. Y., Tarin, T. V., Lee, J. H., Hu, B., Jensen, K., Nishimura, D., and Brooks, J. D. (2012). Methods for registration of magnetic resonance images of ex vivo prostate specimens with histology. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 36(1) :206–212.
- Kitajima, K., Takahashi, S., Ueno, Y., Miyake, H., Fujisawa, M., Kawakami, F., and Sugimura, K. (2013). Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostate cancer ? European journal of radiology, 82(8) :1219–1226.
- Kitamura, K., Muto, S., Yokota, I., Hoshimoto, K., Kaminaga, T., Noguchi, T., Sugiura, S.-I., Ide, H., Yamaguchi, R., Furui, S., et al. (2014). Feasibility of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the detection of cancer distribution : histopathological correlation with prostatectomy specimens. Prostate international, 2(4) :188–195.
- Klein, S., Staring, M., Murphy, K., Viergever, M., and Pluim, J. (2010). elastix : A toolbox for intensity-based medical image registration. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 29(1).
- Klein, S., van der Heide, U. A., Lips, I. M., van Vulpen, M., Staring, M., and Pluim, J. P. (2008). Automatic segmentation of the prostate in 3D MR images by atlas matching using localized mutual information. Medical physics, 35(4) :1407–1417.
- Korsager, A. S., Stephansen, U. L., Carl, J., and Østergaard, L. R. (2013). The use of an active appearance model for automated prostate segmentation in magnetic resonance. Acta Oncologica, 52(7) :1374–1377.
- Langer, D. L., van der Kwast, T. H., Evans, A. J., Plotkin, A., Trachtenberg, J., Wilson, B. C., and Haider, M. A. (2010). Prostate tissue composition and MR measurements : investigating the relationships between ADC, T2, Ktrans, ve, and corresponding histologic features 1. Radiology, 255(2) :485–494.
- Lemaitre, G., Martí, R., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Walker, P. M., and Mériaudeau, F. (2015). Computer-aided detection and diagnosis for prostate cancer based on mono and multi-parametric MRI : A review. Computers in biology and medicine, 60 :8–31.
- Lemaitre, G. L., Villers, A., Mouton, D., and Puech, P. (2006). Echographie et biopsies de prostate. Journal de Radiologie, 87(2) :201–209.

- Levine, M. A., Ittman, M., Melamed, J., and Lepor, H. (1998). Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. The Journal of urology, 159(2) :471–476.
- Li, C., Chen, M., Li, S., Zhao, X., Zhang, C., Luo, X., and Zhou, C. (2013). Detection of prostate cancer in peripheral zone : comparison of MR diffusion tensor imaging, quantitative dynamic contrast-enhanced MRI, and the two techniques combined at 3.0 T. Acta Radiologica.
- Li, L., Margolis, D. J., Deng, M., Cai, J., Yuan, L., Feng, Z., Min, X., Hu, Z., Hu, D., Liu, J., et al. (2014). Correlation of gleason scores with magnetic resonance diffusion tensor imaging in peripheral zone prostate cancer. Journal of Magnetic Resonance Imaging.
- Lienhart, R. and Maydt, J. (2002). An extended set of haar-like features for rapid object detection. In Image Processing. 2002. Proceedings. 2002 International Conference on, volume 1, pages I–900–I–903 vol.1.
- Lindeberg, T. (1998). Feature detection with automatic scale selection. International Journal of Computer Vision, 30(2) :79–116.
- Litjens, G., Barentsz, J., Karssemeijer, N., and Huisman, H. (2012). Automated computer-aided detection of prostate cancer in MR images : from a whole-organ to a zone-based approach. In SPIE Medical Imaging, pages 83150G–83150G. International Society for Optics and Photonics.
- Litjens, G., Debats, O., Barentsz, J., Karssemeijer, N., and Huisman, H. (2014). Computer-aided detection of prostate cancer in MRI. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 33(5) :1083–1092.
- Litjens, G., Ehteshami Bejnordi, B., Timofeeva, N., Swadi, G., Kovacs, I., Hulsbergen-van de Kaa, C., and van der Laak, J. (2015). Automated detection of prostate cancer in digitized whole-slide images of h and e-stained biopsy specimens. volume 9420, pages 94200B–94200B–6.
- Loch, R., Fowler, K., Schmidt, R., Ippolito, J., Siegel, C., and Narra, V. (2015). Prostate magnetic resonance imaging : Challenges of implementation. Current Problems in Diagnostic Radiology, 44(1) :26 – 37.
- Lowe, D. G. (1999). Object recognition from local scale-invariant features. In Computer Vision, 1999. The Proceedings of the Seventh IEEE International Conference on, volume 2, pages 1150–1157 vol.2.
- Lowe, D. G. (2004). Distinctive image features from scale-invariant keypoints. International journal of computer vision, 60(2) :91–110.
- Madabhushi, A., Shi, J., Feldman, M., Rosen, M., and Tomaszewski, J. (2006). Comparing Ensembles of Learners : Detecting Prostate Cancer from High Resolution

- MRI, chapter Comparing Ensembles of Learners : Detecting Prostate Cancer from High Resolution MRI, pages 25–36. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Makni, N., Puech, P., Lopes, R., Dewalle, A., Colot, O., and Betrouni, N. (2009). Combining a deformable model and a probabilistic framework for an automatic 3D segmentation of prostate on MRI. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 4(2) :181–188.
- Makni, N., Puech, P., Lopes, R., Viard, R., Colot, O., and Betrouni, N. (2008). Automatic 3d segmentation of prostate in mri combining a priori knowledge, markov fields and bayesian framework. In Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE, pages 2992–2995. IEEE.
- Marčelja, S. (1980). Mathematical description of the responses of simple cortical cells*. J. Opt. Soc. Am., 70(11) :1297–1300.
- Mattes, D., Haynor, D., Vesselle, H., Lewellen, T., and Eubank, W. (2003). PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 22(1) :120–128.
- Mattes, D., Haynor, D. R., Vesselle, H., Lewellyn, T. K., and Eubank, W. (2001). Nonrigid multimodality image registration.
- Mazaheri, Y., Bokacheva, L., Kroon, D.-J., Akin, O., Hricak, H., Chamudot, D., Fine, S., and Koutcher, J. A. (2010). Semi-automatic deformable registration of prostate MR images to pathological slices. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 32(5) :1149–1157.
- McGrath, D. M., Lee, J., Foltz, W. D., Samavati, N., Jewett, M. A., van der Kwast, T., Chung, P., Ménard, C., and Brock, K. K. (2016). Technical note : Method to correlate whole-specimen histopathology of radical prostatectomy with diagnostic MR imaging. Medical physics, 43(3) :1065–1072.
- McLaughlin, P. W., Narayana, V., Kessler, M., McShan, D., Troyer, S., Marsh, L., Hixson, G., and Roberson, P. L. (2004). The use of mutual information in registration of CT and MRI datasets post permanent implant. Brachytherapy, 3(2) :61 – 70.
- McNeal, J. E. (1968). Regional morphology and pathology of the prostate. American Journal of Clinical Pathology, 49(3) :347–357.
- Mena, E., Turkbey, B., Mani, H., Adler, S., Valera, V. A., Bernardo, M., Shah, V., Pohida, T., McKinney, Y., Kwarteng, G., et al. (2012). 11C-acetate PET/CT in localized prostate cancer : a study with MRI and histopathologic correlation. Journal of Nuclear Medicine, 53(4) :538–545.
- Meyer, C., Ma, B., Kunju, L. P., Davenport, M., and Piert, M. (2013). Challenges in accurate registration of 3-D medical imaging and histopathology in primary prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 40(1) :72–78.

- Meyer, C. R., Boes, J. L., Kim, B., Bland, P. H., Zasadny, K. R., Kison, P. V., Koral, K., Frey, K. A., and Wahl, R. L. (1997). Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations. Medical Image Analysis, 1(3) :195 – 206.
- Miao, H., Fukatsu, H., and Ishigaki, T. (2007). Prostate cancer detection with 3-T MRI : Comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. European Journal of Radiology, 61(2) :297 – 302.
- Mikolajczyk, K. and Schmid, C. (2001). Indexing based on scale invariant interest points. In Computer Vision, 2001. ICCV 2001. Proceedings. Eighth IEEE International Conference on, volume 1, pages 525–531 vol.1.
- Mirowitz, S., Brown, J., and Heiken, J. (1993). Evaluation of the prostate and prostatic carcinoma with gadolinium-enhanced endorectal coil MR imaging. Radiology, 186(1) :153–157.
- Mistry, N., Rosenkrantz, A., Roys, S., Papadimitriou, J., Siddiqui, K., Naslund, M., Borin, J., D Souza, W., and Gullapalli, R. R. (2013). Prostate cancer : Detection using multiparametric 1H-MRI. Molecular and Cellular Pharmacology, 5(1) :5–17.
- Mohamed, M., Abdel-Galil, T., Salama, M., El-Saadany, E., Kamel, M., Fenster, A., Downey, D., and Rizkalla, K. (2003). Prostate cancer diagnosis based on gabor filter texture segmentation of ultrasound image. In Electrical and Computer Engineering, 2003. IEEE CCECE 2003. Canadian Conference on, volume 3, pages 1485–1488 vol.3.
- Murphy, R. C., Kawashima, A., and Peller, P. J. (2011). The utility of 11C-choline PET/CT for imaging prostate cancer : a pictorial guide. American Journal of Roentgenology, 196(6) :1390–1398.
- Naik, S., Doyle, S., Agner, S., Madabhushi, A., Feldman, M., and Tomaszewski, J. (2008). Automated gland and nuclei segmentation for grading of prostate and breast cancer histopathology. In Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on, pages 284–287.
- Niaf, E., Flamary, R., Rouviere, O., Lartizien, C., and Canu, S. (2014). Kernel-based learning from both qualitative and quantitative labels : application to prostate cancer diagnosis based on multiparametric MR imaging. Image Processing, IEEE Transactions on, 23(3) :979–991.
- Niaf, E., Rouvière, O., Mège-Lechevallier, F., Bratan, F., and Lartizien, C. (2012). Computer-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI. Physics in Medicine and Biology.
- Niyazi, M., Bartenstein, P., Belka, C., and Ganswindt, U. (2010). Choline PET based dose-painting in prostate cancer–modelling of dose effects. Radiat Oncol, 5(23) :23.

- Ojala, T., Pietikainen, M., and Maenpaa, T. (2002). Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, 24(7) :971–987.
- Oto, A., Yang, C., Kayhan, A., Tretiakova, M., Antic, T., Schmid-Tannwald, C., Eggenner, S., Karczmar, G. S., and Stadler, W. M. (2011). Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer : correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. American Journal of Roentgenology, 197(6) :1382–1390.
- Ou, Y., Sotiras, A., Paragios, N., and Davatzikos, C. (2011). DRAMMS : Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting. Medical Image Analysis, 15(4) :622 – 639.
- Padgett, K., Pirozzi, S., Nelson, A., Stoyanova, R., Piper, J., Horvat, M., Dogan, N., and Pollack, A. (2015). Novel validation paradigm of MRI to CT deformation of prostate. Medical Physics, 42(6) :3315–3316.
- Padhani, A., Gapinski, C., Macvicar, D., Parker, G., Suckling, J., Revell, P., Leach, M., Dearnaley, D., and Husband, J. (2000). Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer : correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. Clinical radiology, 55(2) :99–109.
- Park, H., Meyer, C. R., Wood, D., Khan, A., Shah, R., Hussain, H., Siddiqui, J., Seo, J., Chenevert, T., and Piert, M. (2010). Validation of automatic target volume definition as demonstrated for 11 C-choline PET/CT of human prostate cancer using multimodality fusion techniques. Academic radiology, 17(5) :614–623.
- Park, H., Piert, M. R., Khan, A., Shah, R., Hussain, H., Siddiqui, J., Chenevert, T. L., and Meyer, C. R. (2008). Registration methodology for histological sections and in vivo imaging of human prostate. Academic Radiology, 15(8) :1027 – 1039.
- Park, H., Wood, D., Hussain, H., Meyer, C. R., Shah, R. B., Johnson, T. D., Chenevert, T., and Piert, M. (2012). Introducing parametric fusion PET/MRI of primary prostate cancer. Journal of Nuclear Medicine, 53(4) :546–551.
- Peng, H., Long, F., and Ding, C. (2005). Feature selection based on mutual information criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, 27(8) :1226–1238.
- Piert, M., Park, H., Khan, A., Siddiqui, J., Hussain, H., Chenevert, T., Wood, D., Johnson, T., Shah, R. B., and Meyer, C. (2009). Detection of aggressive primary prostate cancer with 11C-choline PET/CT using multimodality fusion techniques. Journal of Nuclear Medicine, 50(10) :1585–1593.
- Poon, P. Y., McCallum, R. W., Henkelman, M. M., Bronskill, M. J., Sutcliffe, S. B., Jewett, M. A., Rider, W. D., and Bruce, A. W. (1985). Magnetic resonance imaging of the prostate. Radiology, 154(1) :143–149.

- Puech, P., Betrouni, N., Makni, N., Dewalle, A.-S., Villers, A., and Lemaitre, L. (2009). Computer-assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data : design, implementation and preliminary results. International journal of computer assisted radiology and surgery, 4(1) :1–10.
- Quinn, S. F., Franzini, D. A., Demlow, T. A., Rosencrantz, D. R., Kim, J., Hanna, R. M., and Szumowski, J. (1994). MR imaging of prostate cancer with an endorectal surface coil technique : correlation with whole-mount specimens. Radiology, 190(2) :323–327.
- Rasch, C., Barillot, I., Remeijer, P., Touw, A., van Herk, M., and Lebesque, J. V. (1999). Definition of the prostate in CT and MRI : a multi-observer study. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 43(1) :57 – 66.
- Ren, J., Yang, Y., Zhang, J., Xu, J., Liu, Y., Wei, M., Ge, Y., Huan, Y., Larson, A. C., and Zhang, Z. (2013). T2-weighted combined with diffusion-weighted images for evaluating prostatic transition zone tumors at 3 tesla. Future Oncology, 9(4) :585–593.
- Reske, S. N., Blumstein, N. M., Neumaier, B., Gottfried, H.-W., Finsterbusch, F., Kocot, D., Möller, P., Glatting, G., and Perner, S. (2006). Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. Journal of Nuclear Medicine, 47(8) :1249–1254.
- Rodriguez-Vila, B., Pettersson, J., Borga, M., Garcia-Vicente, F., Gomez, E., and Knutsson, H. (2007). 3D deformable registration for monitoring radiotherapy treatment in prostate cancer. In Ersboll, B. and Pedersen, K., editors, Image Analysis, volume 4522 of Lecture Notes in Computer Science, pages 750–759. Springer Berlin Heidelberg.
- Rogers, M. and Graham, J. (2002). Robust active shape model search. In Computer Vision-ECCV 2002, pages 517–530. Springer.
- Rouvière, O., Girouin, N., Glas, L., Ben Cheikh, A., Gelet, A., Mège-Lechevallier, F., Rabilloud, M., Chapelon, J.-Y., and Lyonnet, D. (2010). Prostate cancer transrectal HIFU ablation : detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. European Radiology, 20(1) :48–55.
- Salomon, L., Bastide, C., Beuzebec, P., Cormier, L., Fromont, G., Hennequin, C., Mongiat-Artus, P., Peyromaure, M., Ploussard, G., Renard-Penna, R., et al. (2013). Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progress en Urologie, 23 :S69–S101.
- Samavati, N., McGrath, D. M., Lee, J., van der Kwast, T., Jewett, M., Ménard, C., Brock, K. K., et al. (2011). Biomechanical model-based deformable registration of MRI and histopathology for clinical prostatectomy. Journal of pathology informatics, 2(2) :10.

- Scheidler, J., Hricak, H., Vigneron, D. B., Yu, K. K., Sokolov, D. L., Huang, L. R., Zaloudek, C. J., Nelson, S. J., Carroll, P. R., and Kurhanewicz, J. (1999). Prostate cancer : Localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study 1. Radiology, 213(2) :473–480.
- Schiebler, M. L., Schnall, M., Pollack, H., Lenkinski, R., Tomaszewski, J., Wein, A., Whittington, R., Rauschnig, W., and Kressel, H. (1993). Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. Radiology, 189(2) :339–352.
- Schlemmer, H.-P., Merkle, J., Grobholz, R., Jaeger, T., Michel, M. S., Werner, A., Rabe, J., and van Kaick, G. (2004). Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? European radiology, 14(2) :309–317.
- Schuster, D. M., Taleghani, P. A., Nieh, P. T., Master, V. A., Amzat, R., Savir-Baruch, B., Halkar, R. K., Fox, T., Osunkoya, A. O., Moreno, C. S., et al. (2013). Characterization of primary prostate carcinoma by anti-1-amino-2-[(18) f]-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-3-[(18) f] facbc) uptake. Am J Nucl Med Mol Imaging, 3(1) :85–96.
- Serre, T., Wolf, L., Bileschi, S., Riesenhuber, M., and Poggio, T. (2007). Robust object recognition with cortex-like mechanisms. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, 29(3) :411–426.
- Shah, V., Pohida, T., Turkbey, B., Mani, H., Merino, M., Pinto, P. A., Choyke, P., and Bernardo, M. (2009). A method for correlating in vivo prostate magnetic resonance imaging and histopathology using individualized magnetic resonance-based molds. Review of Scientific Instruments, 80(10) :104301.
- Shen, D., Zhan, Y., and Davatzikos, C. (2003). Segmentation of prostate boundaries from ultrasound images using statistical shape model. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 22(4) :539–551.
- Shen, L., Auer, D., and Bai, L. (2006). 3D gabor wavelets for evaluating medical image registration algorithms. In Yang, G.-Z., Jiang, T., Shen, D., Gu, L., and Yang, J., editors, Medical Imaging and Augmented Reality, volume 4091 of Lecture Notes in Computer Science, pages 261–268. Springer Berlin Heidelberg.
- Shi, Y., Liao, S., Gao, Y., Zhang, D., Gao, Y., and Shen, D. (2013). Prostate segmentation in CT images via spatial-constrained transductive lasso. In Proceedings of the 2013 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR '13, pages 2227–2234, Washington, DC, USA. IEEE Computer Society.
- Shigemura, K., Yamanaka, N., and Yamashita, M. (2013). Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging predict a high gleason score of prostate cancer? Korean journal of urology, 54(4) :234–238.

- Singanamalli, A., Rusu, M., Sparks, R. E., Shih, N. N., Ziober, A., Wang, L.-P., Tomaszewski, J., Rosen, M., Feldman, M., and Madabhushi, A. (2016). Identifying in vivo DCE MRI markers associated with microvessel architecture and gleason grades of prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 43(1) :149–158.
- Souvatzoglou, M., Weirich, G., Schwarzenboeck, S., Maurer, T., Schuster, T., Bundschuh, R. A., Eiber, M., Herrmann, K., Kuebler, H., Wester, H. J., et al. (2011). The sensitivity of [11C] choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clinical Cancer Research*, 17(11) :3751–3759.
- Taleghani, P., Amzat, R., Osunkoya, A., Savir-Baruch, B., Nieh, P., Master, V., Fei, B., Fox, T., Goodman, M., and Schuster, D. (2012). Increased expression of Ki-67 correlates with synthetic amino acid PET radiotracer uptake in prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(supplement 1) :1097–1097.
- Tempany, C. M., Rahmouni, A. D., Epstein, J. I., Walsh, P. C., and Zerhouni, E. A. (1991). Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer : evaluation with MR imaging. *Radiology*, 181(1) :107–112.
- Testa, C., Schiavina, R., Lodi, R., Salizzoni, E., Corti, B., Farsad, M., Kurhanewicz, J., Manferrari, F., Brunocilla, E., Tonon, C., Monetti, N., Castellucci, P., Fanti, S., Coe, M., Grigioni, W. F., Martorana, G., Canini, R., and Barbiroli, B. (2007). Prostate cancer : Sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology*, 244(3) :797–806. PMID : 17652190.
- Tofts, P. S. (2010). T1-weighted DCE imaging concepts : modelling, acquisition and analysis. *signal*, 500(450) :400.
- Tofts, P. S., Brix, G., Buckley, D. L., Evelhoch, J. L., Henderson, E., Knopp, M. V., Larson, H. B., Lee, T.-Y., Mayr, N. A., Parker, G. J., Port, R. E., Taylor, J., and Weisskoff, R. M. (1999). Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer : Standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10(3) :223–232.
- Toth, R., Bloch, B. N., Genega, E. M., Rofsky, N. M., Lenkinski, R. E., Rosen, M. A., Kalyanpur, A., Pungavkar, S., and Madabhushi, A. (2011a). Accurate prostate volume estimation using multifeature active shape models on T2-weighted MRI. *Academic Radiology*, 18(6) :745 – 754.
- Toth, R. and Madabhushi, A. (2012). Multifeature landmark-free active appearance models : application to prostate MRI segmentation. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 31(8) :1638–1650.
- Toth, R., Ribault, J., Gentile, J., Sperling, D., and Madabhushi, A. (2013). Simultaneous segmentation of prostatic zones using active appearance models with multiple coupled levelsets. *Computer Vision and Image Understanding*, 117(9) :1051 – 1060.

- Toth, R., Tiwari, P., Rosen, M., Reed, G., Kurhanewicz, J., Kalyanpur, A., Pungavkar, S., and Madabhushi, A. (2011b). A magnetic resonance spectroscopy driven initialization scheme for active shape model based prostate segmentation. Medical Image Analysis, 15(2) :214 – 225.
- Umbehr, M. H., Müntener, M., Hany, T., Sulser, T., and Bachmann, L. M. (2013). The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. European urology, 64(1) :106–117.
- Van As, N., Charles-Edwards, E., Jackson, A., Jhavar, S., Reinsberg, S., Desouza, N., Dearnaley, D., Bailey, M., Thompson, A., Christmas, T., et al. (2008). Correlation of diffusion-weighted MRI with whole mount radical prostatectomy specimens. The British journal of radiology.
- Van den Bergh, L., Isebaert, S., Koole, M., Oyen, R., Joniau, S., Lerut, E., Deroose, C., De Keyzer, F., Van Poppel, H., and Haustermans, K. (2013). Does 11C-choline PET-CT contribute to multiparametric MRI for prostate cancer localisation ? Strahlentherapie und Onkologie, 189(9) :789–795.
- Van den Bergh, L., Koole, M., Isebaert, S., Joniau, S., Deroose, C. M., Oyen, R., Lerut, E., Budiharto, T., Mottaghy, F., Bormans, G., et al. (2012). Is there an additional value of 11 C-choline PET-CT to T2-weighted MRI images in the localization of intraprostatic tumor nodules ? International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 83(5) :1486–1492.
- van der Wielen, G. J., Mutanga, T. F., Incrocci, L., Kirkels, W. J., Osorio, E. M. V., Hoogeman, M. S., Heijmen, B. J., and de Boer, H. C. (2008). Deformation of prostate and seminal vesicles relative to intraprostatic fiducial markers. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 72(5) :1604 – 1611.e3.
- van Lin, E. N. J. T., Futterer, J. J., Heijmink, S. W. T. P. J., van der Vight, L. P., Hoffmann, A. L., van Kollenburg, P., Huisman, H. J., Scheenen, T. W. J., Witjes, J. A., Leer, J. W., Barentsz, J. O., and Visser, A. G. (2006). IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions : Gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1h-spectroscopic MRI. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 65(1) :291–303.
- Verma, S., Rajesh, A., Fütterer, J. J., Turkbey, B., Scheenen, T. W., Pang, Y., Choyke, P. L., and Kurhanewicz, J. (2010). Prostate MRI and 3D MR spectroscopy : how we do it. AJR. American journal of roentgenology, 194(6) :1414.
- Verma, S., Rajesh, A., Morales, H., Lemen, L., Bills, G., Delworth, M., Gaitonde, K., Ying, J., Samartunga, R., and Lamba, M. (2011). Assessment of aggressiveness of prostate cancer : correlation of apparent diffusion coefficient with histologic grade after radical prostatectomy. American Journal of Roentgenology, 196(2) :374–381.

- Vikal, S., Haker, S., Tempany, C., and Fichtinger, G. (2009). Prostate contouring in MRI guided biopsy. In SPIE Medical Imaging, pages 72594A–72594A. International Society for Optics and Photonics.
- Villers, A., Puech, P., Mouton, D., Leroy, X., Ballereau, C., and Lemaitre, L. (2006). Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume : Correlation with radical prostatectomy findings. The Journal of Urology, 176(6) :2432 – 2437.
- Viola, P. and Jones, M. (2001). Robust real-time object detection. In International Journal of Computer Vision.
- Viswanath, S., Bloch, B. N., Genega, E., Rofsky, N., Lenkinski, R., Chappelow, J., Toth, R., and Madabhushi, A. (2008). A comprehensive segmentation, registration, and cancer detection scheme on 3 Tesla in vivo prostate DCE-MRI. In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2008, pages 662–669. Springer.
- Viswanath, S., Bloch, B. N., Rosen, M., Chappelow, J., Toth, R., Rofsky, N., Lenkinski, R., Genega, E., Kalyanpur, A., and Madabhushi, A. (2009). Integrating structural and functional imaging for computer assisted detection of prostate cancer on multi-protocol in vivo 3 Tesla MRI. In SPIE medical imaging, pages 72603I–72603I. International Society for Optics and Photonics.
- Vos, P., Barentsz, J., Karssemeijer, N., and Huisman, H. (2012). Automatic computer-aided detection of prostate cancer based on multiparametric magnetic resonance image analysis. Physics in medicine and biology, 57(6) :1527.
- Vos, P. C., Hambroek, T., Barentsz, J. O., and Huisman, H. J. (2010). Computer-assisted analysis of peripheral zone prostate lesions using T2-weighted and dynamic contrast enhanced T1-weighted MRI. Physics in medicine and biology, 55(6) :1719.
- Vos, P. C., Hambroek, T., Hulsbergen-van de Kaa, C. A., Fütterer, J. J., Barentsz, J. O., and Huisman, H. J. (2008). Computerized analysis of prostate lesions in the peripheral zone using dynamic contrast enhanced mri. Medical Physics, 35(3) :888–899.
- Weis, J., Ahlström, H., Hlavcak, P., Häggman, M., Ortiz-Nieto, F., and Bergman, A. (2009). Two-dimensional spectroscopic imaging for pretreatment evaluation of prostate cancer : comparison with the step-section histology after radical prostatectomy. Magnetic resonance imaging, 27(1) :87–93.
- Wibmer, A., Hricak, H., Gondo, T., Matsumoto, K., Veeraraghavan, H., Fehr, D., Zheng, J., Goldman, D., Moskowitz, C., Fine, S. W., Reuter, V. E., Eastham, J., Sala, E., and Vargas, H. A. (2015). Haralick texture analysis of prostate MRI : utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different gleason scores. European Radiology, 25(10) :2840–2850.

- Wilcoxon, F. (1945). Individual comparisons by ranking methods. Biometrics bulletin, 1(6) :80–83.
- Wong, A. and Bishop, W. (2008). Efficient least squares fusion of MRI and CT images using a phase congruency model. Pattern Recognition Letters, 29(3) :173 – 180.
- Wu, L.-M., Chen, X.-X., Xuan, H.-Q., Liu, Q., Suo, S.-T., Hu, J., and Xu, J.-R. (2014). Feasibility and preliminary experience of quantitative T2* mapping at 3.0 T for detection and assessment of aggressiveness of prostate cancer. Academic Radiology, 21(8) :1020 – 1026.
- Xiao, G., Bloch, B. N., Chappelow, J., Genega, E. M., Rofsky, N. M., Lenkinski, R. E., Tomaszewski, J., Feldman, M. D., Rosen, M., and Madabhushi, A. (2011). Determining histology-mri slice correspondences for defining MRI-based disease signatures of prostate cancer. Computerized Medical Imaging and Graphics, 35 :568 – 578.
- Yan, P., Xu, S., Turkbey, B., and Kruecker, J. (2009). Optimal search guided by partial active shape model for prostate segmentation in TRUS images. volume 7261, pages 72611G–72611G–11.
- Yang, X. and Fei, B. (2012). 3d prostate segmentation of ultrasound images combining longitudinal image registration and machine learning. In SPIE Medical Imaging, pages 83162O–83162O. International Society for Optics and Photonics.
- Yoneyama, T., Tateishi, U., Terauchi, T., and Inoue, T. (2014). Correlation of metabolic tumor volume and 11c-choline uptake with the pathology of prostate cancer : evaluation by use of simultaneously recorded mr and pet images. Japanese journal of radiology, 32(3) :155–163.
- Yu, K. K., Hricak, H., Alagappan, R., Chernoff, D. M., Bacchetti, P., and Zaloudek, C. J. (1997). Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil mr imaging : multivariate feature analysis. Radiology, 202(3) :697–702.
- Yu, K. K., Scheidler, J., Hricak, H., Vigneron, D. B., Zaloudek, C. J., Males, R. G., Nelson, S. J., Carroll, P. R., and Kurhanewicz, J. (1999). Prostate cancer : Prediction of extracapsular extension with endorectal mr imaging and three-dimensional proton mr spectroscopic imaging 1. Radiology, 213(2) :481–488.
- Zhan, Y., Feldman, M., Tomaszewski, J., Davatzikos, C., and Shen, D. (2006). Registering histological and mr images of prostate for image-based cancer detection. In Larsen, R., Nielsen, M., and Sporring, J., editors, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2006, volume 4191 of Lecture Notes in Computer Science, pages 620–628. Springer Berlin / Heidelberg.
- Zhan, Y., Ou, Y., Feldman, M., Tomaszewski, J., Davatzikos, C., and Shen, D. (2007). Registering histologic and MR images of prostate for image-based cancer detection. Academic Radiology, 14(11) :1367 – 1381.

Annexe - IRM

1 Principe de l'IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue la modalité d'imagerie de référence pour le diagnostic initial du cancer de la prostate. Elle repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN), principalement du noyau d'hydrogène (^1H) composé d'un unique proton et très abondant dans le corps humain et les tissus biologiques en général. Cependant des études portent sur d'autres noyaux possédant des propriétés magnétiques tels que les isotopes stables de carbone ^{13}C , de fluor ^{19}F , de sodium ^{23}Na et de phosphore ^{31}P .

Aimantation d'un tissu biologique : le moment magnétique du proton ^1H peut être représenté sous la forme d'un vecteur en rotation sur lui-même, caractérisant le spin du proton. À l'état de repos, en l'absence de champ magnétique, les spins sont orientés aléatoirement et la résultante magnétique des vecteurs au sein d'un tissu est nulle. Un champ magnétique intense B_0 (environ 30000 fois plus élevé que le champs magnétique terrestre pour une IRM à 1.5 T) est alors appliqué afin d'orienter les spins dans un sens parallèle (même sens que B_0) ou antiparallèle (sens inverse de B_0). Dès lors que les protons sont placés dans le champ magnétique, les spins présentent un mouvement de rotation autour de l'axe de B_0 , que l'on appelle précession de Larmor, dont la pulsation ou vitesse angulaire ω_0 , est donnée par

$$\omega_0 = \gamma B_0 \tag{1}$$

où γ correspond au rapport gyromagnétique du proton (42,576 MHz/T). Des valeurs d'inductions électromagnétiques de 1.5 et 3 Tesla sont les plus utilisées dans la pratique en IRM prostatique *in-vivo*. La résultante longitudinale de l'aimantation macroscopique est donc dirigée dans le sens de B_0 du fait de la supériorité du nombre de spins parallèles par rapport aux spins antiparallèles (statistique de Boltzmann). En revanche, le déphasage aléatoire des mouvements de précession des spins entraîne une aimantation macroscopique transversale nulle.

Résonance magnétique nucléaire (RMN) : le principe de résonance magnétique nucléaire repose sur la possible interaction entre les spins en précession et une onde

électromagnétique de radiofréquence (R_{freq}), à condition que celle-ci oscille à la fréquence de Larmor des protons. Par conséquent, en appliquant une onde R_{freq} de fréquence ω_0 à une population de protons en précession à la même fréquence, les moments magnétiques des spins sont perturbés. En considérant que l'onde R_{freq} représente un champ magnétique B1 perpendiculaire au champ B0, les spins en précession autour de B0 entrent en résonance et le transfert d'énergie entraîne un basculement du niveau de faible énergie (parallèle) vers le niveau de haute énergie (antiparallèle). De plus, les spins qui précessent également autour de B1 entrent en phase, ce qui crée une composante transversale de l'aimantation tissulaire.

Phases d'excitation et de relaxation : l'onde R_{freq} est émise pendant la phase dite d'excitation, qui consiste à transférer de l'énergie à la population de spins afin de faire basculer l'aimantation tissulaire. L'angle de basculement est lié à l'intensité du champ B1 et à sa durée d'application. Lorsque la phase d'excitation est terminée, les spins retournent à l'état d'équilibre en transférant leur haute énergie sous la forme d'une nouvelle onde R_{freq} . Il s'agit de la phase de relaxation qui se décompose en deux phénomènes physiques différents : la relaxation longitudinale qui correspond à la repousse (réapparition) de l'aimantation longitudinale, et la relaxation transversale qui correspond à la chute de l'aimantation transversale. Ces phénomènes ont une évolution exponentielle respectivement croissante et décroissante. La relaxation longitudinale est due à l'interaction spins-réseau qui force les protons à s'orienter dans le sens parallèle ou antiparallèle de B0. La relaxation transversale est due aux interactions spins-spins qui entraînent un nouveau déphasage entre les spins en précession. Ces deux mécanismes de relaxation sont caractérisés par les constantes de temps T_1 et T_2 ; T_1 correspond au temps nécessaire pour que la composante longitudinale revienne à 63% de sa valeur initiale et T_2 correspond au temps mis par l'aimantation transversale pour revenir à 37% de sa valeur initiale.

Enregistrement du signal : les antennes utilisées en IRM remplissent le rôle de bobine, elles sont capables d'émettre une onde R_{freq} (phase d'excitation) ou d'enregistrer l'onde émise par les spins lors de la phase de relaxation.

2 Principales séquences en IRM

Une multitude de séquences IRM sont disponibles, composées d'ondes de radiofréquence permettant la résonance magnétique, de gradients nécessaires pour le codage spatial bidimensionnel ou tridimensionnel et d'une lecture du signal RMN composé d'écho(s). Chacune des séquences a pour objectif de favoriser le signal d'un tissu spécifique tout en augmentant la vitesse d'acquisition et en limitant les artefacts. Il existe deux grandes familles de séquences selon le type d'écho utilisé : écho de spin ou écho de gradient.

Impulsion R_{freq} de 90° Une impulsion R_{freq} de 90° perpendiculaire au champ initial B_0 provoque une bascule de l'aimantation tissulaire entraînant ainsi la disparition complète de la composante longitudinale et l'apparition d'une composante transversale. Après arrêt de la stimulation, la relaxation transversale entraîne la décroissance exponentielle de l'aimantation transversale. Du fait de l'hétérogénéité du champ magnétique B_0 au niveau microscopique, la décroissance transversale est accélérée et la caractéristique de temps de l'exponentielle est appelée T_2^* et non T_2 . Le T_2^* est donc toujours plus court que le T_2 .

Impulsion R_{freq} de 180° Le rôle de l'impulsion R_{freq} de 180° est de remédier au problème d'hétérogénéité du champ B_0 énoncé précédemment, en rétablissant la cohérence de phase entre les spins. En appliquant une onde R_{freq} de 180° après une impulsion de 90° , les spins en avance de phase se retrouvent retardés par rapport aux spins en retard de phase, permettant de neutraliser les hétérogénéités constantes propres à B_0 . Cependant, l'aimantation transversale ne récupère pas le maximum de sa valeur car l'impulsion de 180° ne permet pas de corriger les hétérogénéités dues aux tissus. La décroissance exponentielle transversale s'effectue donc selon la constante de temps T_2 réelle.

Écho de spin La séquence à écho de spin est composée de deux impulsions successives, de 90° puis 180° , suivies du recueil du signal (écho de spin). Deux paramètres sont essentiels pour l'acquisition de cette séquence : le temps d'écho (T_E) qui est le temps entre l'impulsion de 90° et l'écho de spin, et le temps de répétition (T_R) qui est le temps entre deux impulsions de 90° . L'impulsion de 180° est réalisée à $T_E/2$.

Écho de gradient La séquence à écho de gradient se distingue de celle à écho de spin par le fait qu'elle n'est composée que d'une seule impulsion excitatrice d'angle généralement inférieur à 90° , et ne dispose pas d'impulsion de rephasage à 180° . L'utilisation d'un angle de bascule plus faible qu'en écho de spin entraîne un basculement de l'aimantation moins important et par conséquent un retour à l'équilibre plus rapide. Cela permet donc de réduire le T_R et de diminuer le temps d'acquisition total. Le principal intérêt de la séquence à écho de gradient est donc son gain de temps. Cependant, du fait de l'absence d'impulsion à 180° , les spins ne sont pas rephasés avant l'écho et les hétérogénéités constantes du champ B_0 ne sont pas corrigées. La relaxation transversale se fait donc en T_2^* et non en T_2 réel.

