

Prédiction de l'évolution de tumeurs pulmonaires en imagerie TEP

Hongmei Mi¹, Caroline PETITJEAN¹, Su RUAN¹, Pierre VERA^{1,2}, Bernard DUBRAY^{1,2}

¹LITIS EA 4108

Université de Rouen, 1 rue de Germont, 76000 Rouen, France

²Centre Henri Becquerel

Rue d'Amiens, 76038 Rouen Cedex 1, France

Hongmei_Mi@hotmail.com, Caroline.Petitjean@univ-rouen.fr, Su.Ruan@univ-rouen.fr
Pierre.Vera@chb.unicancer.fr, Bernard.Dubray@chb.unicancer.fr

Résumé — La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité nécessaire pour la localisation des tumeurs pulmonaires. L'objectif est de prédire l'évolution de ces tumeurs en termes de volume et valeur de fixation normalisée maximale (SUV_{max}) sur des séquences temporelles TEP, durant une radiothérapie, et d'estimer a priori la réponse de la tumeur afin de faciliter l'individualisation du traitement. Nous proposons ici un modèle d'évolution tumorale original, basé sur des équations aux dérivées partielles, construites par les données du patient. Ce modèle patient-spécifique contient trois termes : la mobilité et la prolifération de cellules tumorales, ainsi que l'effet du traitement thérapeutique. Nous faisons évoluer le modèle en fonction des informations extraites des images de différents instants sous une contrainte globale sur l'évolution du volume, afin d'optimiser les paramètres du modèle. L'utilisation de ce modèle patient-spécifique permet ainsi de suivre l'évolution des contours de la tumeur et du SUV_{max} durant la thérapie. Les résultats obtenus sur 8 patients montrent une bonne adéquation entre volumes prédits et volumes manuels. Le modèle patient-spécifique proposé peut être utilisé pour prédire l'évolution de la tumeur durant la radiothérapie. La prédiction des contours de la tumeur, ainsi que son volume et son SUV_{max} permettraient d'aider à la personnalisation du traitement.

Abstract — We propose a patient-specific model based on PDE to predict the evolution of lung tumors during radiotherapy. The evolution of tumor cell densities is formulated by three terms: 1) advection describing the mobility, 2) reaction representing the proliferation modeled as Gompertz differential equation, and 3) treatment quantifying the radiotherapeutic efficacy modeled as exponential function. As tumor cell density variation can be derived from PET images, the novel idea is to model the advection term by calculating 3D optical flow field from sequential images. To estimate patient-specific parameters, we carry out an optimization between the predicted and observed images, under a volume-dose model constraint. Threshold method is then used to define tumor contours and maximum standardized uptake values, based on the predicted tumor cell densities. We present the results obtained in 8 patients, where the predicted tumor contours are compared to those drawn by an expert.

1 Introduction

La tomographie par émission de positons (TEP) permet de détecter des changements métaboliques précoces des tumeurs pendant un traitement. Elle joue donc un rôle important dans l'identification du volume tumoral à cibler lors de la radiothérapie. Alors que les doses de radiation délivrées lors d'une radiothérapie sont actuellement constantes, l'estimation précoce de la réponse de la tumeur permettra à terme d'adapter les doses de radiothérapie à chaque patient [4]. Le développement d'outils automatisés de suivi et de segmentation de la tumeur est un domaine actif de recherche. Ces outils permettront aussi d'accélérer le temps de calcul et de réduire la variabilité inter et intra-expert.

Dans l'état de l'art, des méthodes à base d'équations

aux dérivées partielles (EDP) [3, 2, 6], de classification [8] ou de modèle auto-régressif [10] ont été proposées. La plupart d'entre elles ne prennent pas en compte l'effet de la thérapie ou modélisent l'efficacité de la chimiothérapie par une perte constante de cellules. Dans cet article, nous proposons un modèle patient-spécifique, qui prend en compte les effets du traitement par radiothérapie, au travers de trois termes : la mobilité des cellules, la prolifération et le traitement [7]. Ce modèle de densité est basé sur les EDP, qui offrent un cadre particulièrement adapté pour l'estimation de la réponse tumorale, car elles permettent d'intégrer des informations de différents types. Les variations de la densité des cellules tumorales pouvant être dérivées des images TEP, le modèle proposé permet de prédire les densités tumorales à venir, à partir d'acquisitions passées. A partir de ces densités prédites, les contours de

la tumeur sont obtenus par segmentation, de même que la valeur de fixation normalisée maximale (SUV_{max}) qui est un indicateur de l'activité de la tumeur.

2 Modélisation de l'évolution tumorale et segmentation

L'évolution de la densité tumorale peut être modélisée par l'équation classique suivante [3, 2, 9] :

$$\frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \underbrace{-\operatorname{div} \mathbf{J}}_{\text{Transport de flux}} + \underbrace{S(u)}_{\text{Prolifération}} - \underbrace{T(u)}_{\text{Traitement}} \quad (1)$$

où $u(\mathbf{x}, t)$ est la densité de cellules tumorales au point \mathbf{x} à l'instant t , \mathbf{J} représente le transport de flux et S la prolifération des cellules tumorales en l'absence de thérapie, et T l'effet du traitement. Dans la suite, nous détaillons chaque terme du modèle.

2.1 Transport de flux

Le terme J exprime la manière dont les cellules tumorales se déplacent. A cause du peu de connaissance sur le taux de mobilité de ces cellules, il est difficile à définir. Pour le gliome (tumeur cérébrale), ce mouvement peut être modélisé par de la diffusion. Pour les tumeurs du poumon, leur densité est telle que le comportement diffusif peut être négligé. Ainsi un terme d'advection sous la forme $\mathbf{J} = \mathbf{v} \cdot u$ où \mathbf{v} désigne le champ de déplacement (ou vitesse) des cellules est préconisé dans [1, 10]. Dans ces travaux, la vitesse est calculée au niveau microscopique par la loi paramétrique de Darcy, qui décrit l'écoulement d'un fluide dans un milieu poreux. Le manque d'information disponible à l'échelle microscopique nous a amenés à proposer une méthode macroscopique pour l'estimation du déplacement. En supposant que les mouvements des cellules sont proportionnels aux mouvements des voxels dans les images TEP, nous proposons un calcul de \mathbf{v} par flot optique 3D (calculé par Horn et Schunck), en posant $\mathbf{v} = k \mathbf{v}_{\text{OF}}$, où k est une constante de proportionnalité à définir et \mathbf{v}_{OF} le flot optique 3D. Le terme de transport s'écrit donc :

$$\mathbf{J} = \mathbf{v}_{\text{OF}} \cdot u \quad (2)$$

2.2 Prolifération

La dynamique de prolifération des cellules tumorales suit la loi de croissance de Gompertz, avec ρ une constante représentant la capacité proliférative des cellules :

$$S(u) = \rho \ln\left(\frac{1}{u}\right)u \quad (3)$$

2.3 Traitement

Des études ont montré que le nombre de cellules tumorales survivant à la radiothérapie fractionnée (à dose constante

entre chaque dose de radiation) peut être modélisée par une décroissance exponentielle [5]. Notons $D(t)$ la dose de radiation accumulée. On a alors une dose de radiation entre 2 instants pouvant s'écrire $R(t) = dD/dt$. Si on note α un facteur de conversion entre dose et mort des cellules tumorales, le terme de traitement s'écrit [5] :

$$T(u) = (1 - \exp(-\alpha R(t)))u \quad (4)$$

2.4 Modélisation proposée pour l'évolution de la densité de tumorale

L'équation obtenue en reportant (2), (3), et (4) dans (1) est appelée équation de réaction-advection. Elle permet de modéliser l'évolution de la densité des cellules tumorales, et implique trois paramètres α , ρ et k .

$$\frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = -k \operatorname{div}(\mathbf{v}_{\text{OF}} \cdot u) + \rho \ln\left(\frac{1}{u}\right)u - (1 - \exp(-\alpha R(t)))u \quad (5)$$

L'estimation du triplet de paramètres ainsi que de la densité est un problème sous-déterminé qui nécessite l'ajout de contraintes. Une série de N images TEP est acquises au temps t_0, t_1, \dots, t_{N-1} , à des intervalles de temps égaux, durant la radiothérapie. La variation du volume V de la tumeur, appelé modèle de volume-dose, peut être modélisée par un processus de Poisson :

$$V(t) = \exp(-\alpha D(t)) \quad (6)$$

où $D(t)$ représente la dose de radiation délivrée entre 2 instants. La connaissance de N volumes tumoraux permet donc de prédire le volume au temps t_N par ce modèle.

$$\min_{\theta \in \Theta} \sum_{i=1}^{N-1} (1 - DC(i) + SD(i)) \text{ tel que } |V(D(t_N)) - \hat{V}(t_N)| = 0 \quad (7)$$

où Θ est l'espace des paramètres, DC et SD sont respectivement le coefficient de Dice et une mesure de la distance entre surface, basée sur la distance de Hausdorff [10], avec $\hat{V}(t_N)$ le volume tumoral prédit à t_N et le $V(D(t_N))$ modèle de volume-dose. La minimisation est un problème d'optimisation multidimensionnelle, pouvant être résolu par différentes méthodes. Nous avons opté pour une méthode simplex, celle-ci ne nécessitant pas de gradients analytiques ou numériques.

2.5 Prédiction du contour de la tumeur et du SUV_{max}

L'équation (5) modélise l'évolution de la densité tumorale. Nous obtenons donc une image de prédiction. L'application clinique de ce modèle nécessite la segmentation des contours de la tumeur, obtenue ici par un simple seuillage ayant pour seuil la valeur moyenne des voxels du contour de la tumeur, à l'instant précédent. La valeur du SUV_{max} en est ensuite déduite.

3 Résultats

Huit patients atteints de cancer bronchique sont soumis à un examen TEP (noté TEP₀) avant radiothérapie, et à 4 examens durant le traitement, noté TEP₁₋₄. Entre chaque examen, les patients reçoivent une dose constante de radiation. Afin de rendre les images TEP comparables, chaque image est convertie en valeur de fixation normalisée (SUV). Chaque acquisition est de taille 168 × 168 × 81 voxels avec une résolution anisotropique de 4.06 × 4.06 × 2 mm³. Chaque tumeur est contournée par un expert.

Le modèle décrit dans la Section 2 est appliqué en utilisant les deux premiers instants TEP₀ et TEP₁. La comparaison entre les prédictions pour les instants TEP₂₋₄ et les mesures de l’expert sur ces huit patients montre un recouvrement volumique moyen de 72.57%, une différence de volume moyenne de 25.95%, une différence de SUV_{max} de 19.80%, et une distance surfacique maximum de 2.34 voxels (Tableau 1). Notre méthode permet donc de bien capturer l’évolution des volumes durant le traitement, ce qui illustrée à la Figure 1 par l’évolution des valeurs recherchées (volume et SUV_{max}) pour un patient. Il est à noter que l’augmentation du volume tumoral à t₁ rend la prédiction difficile. Le cas présentant le plus grand volume tumoral (71mL) avant RT est prédit avec la plus grande fiabilité : les recouvrements volumétriques sont de 91%, 88%, et 85% sur les images TEP₂₋₄. Les différences de volumes sont 1.91%, 22.56% et 19.54%. Les différences de SUV_{max} sont 17.45%, 14.91%, and 0.17%. Les distances surfaciques maximum sont 1.73, 2.00 et 1.73 voxels, respectivement. Le temps de calcul sur un PC avec processeur à 3.3GHz et 8Go de RAM avec Matlab 7.8 est d’environ 2.5 min par volume.

TAB. 1: Résultats obtenus moyennés sur 8 patients

Coefficient de Dice (%)	72.57
Différence de volume (%)	25.95
Différence de SUV _{max} (%)	19.80
Distance moyenne (voxels)	0.78
Distance max (voxels)	2.33

4 Conclusion et perspectives

Dans cet article, nous avons proposé un modèle permettant de prédire l’évolution de tumeurs pulmonaires durant la radiothérapie, et d’estimer a priori la réponse de la tumeur aux radiations. Le modèle patient-spécifique proposé peut être utilisé pour prédire le volume de la tumeur et son SUV_{max}, ce qui permettra d’aider à la planification du traitement par radiothérapie, et à l’adaptation personnalisée des doses de radiation. A notre connaissance, ce travail est la premier qui propose un modèle d’évolution de tumeur pulmonaires durant la radiothérapie, sur des

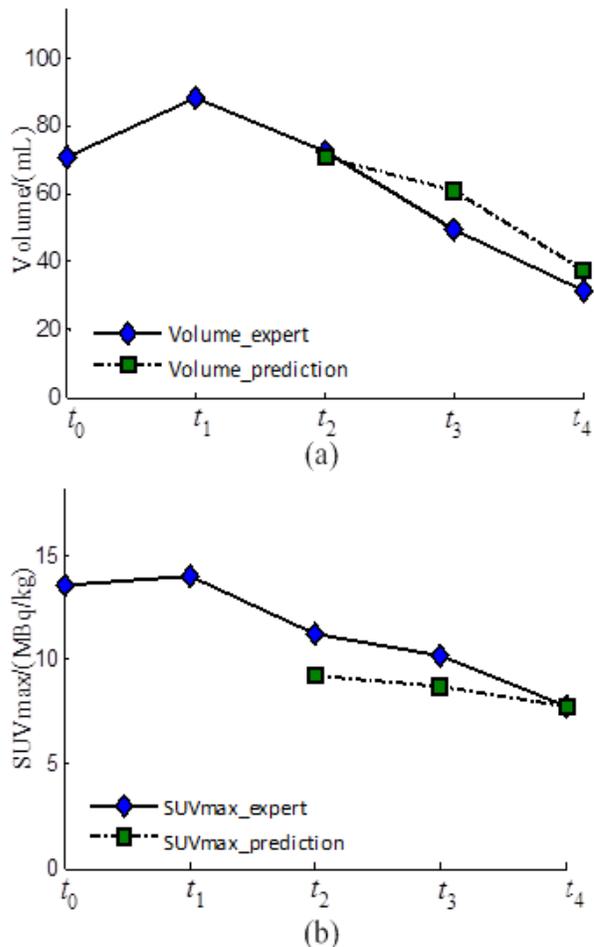


FIG. 1: Evolution temporelle pour un patient durant la radiothérapie (a) du volume et (b) du SUV_{max}. Les losanges bleus indiquent les valeurs obtenues par l’expert et les carrés verts indiquent les valeurs prédites.

séquences d’images TEP. Des analyses qualitatives et quantitatives montrent une bonne adéquation entre les contours prédits et les contours manuels de l’expert sur 8 patients. Une des perspectives de ce travail est d’estimer la robustesse de la méthode en la validant sur un plus grand nombre de patients. D’autre part, on envisage l’intégration de contraintes sur le SUV_{max} durant l’estimation des paramètres.

References

- [1] T. Colin, A. Iollo, D. Lombardi, O. Saut *System Identification in Tumor Growth Modeling Using Semi-empirical Eigenfunctions* Math. Models Methods Appl. Sci. 22(06) 30p, 2012.
- [2] O. Clatz, M. Sermesant, P.-Y. Bondiau, H. Delingette, S.K. Warfield, G. Malandain, N. Ayache *Realistic Simulation of The 3D Growth of Brain Tu-*

mors in MR Images Coupling Diffusion with Biomechanical Deformation IEEE Trans Med Imaging 24(10):1334-1346, 2005.

- [3] G. Cruywagen, D. Woodward, P. Tracqui, G.T. Bartoo, J.D. Murray, E.C. Alvord *The Modelling of Diffusive Tumours* J Biological System 3(4):937-945, 1995.
- [4] A. Edet-Sanson, B. Dubray, K. Doyeux, A. Back, S. Hapdey, R. Modzelewski, P. Bohn, I. Gardin, P. Vera *Serial Assessment of FDG-PET FDG Uptake and Functional Volume During Radiotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer* Radiotherapy Oncology 102(2):251-257, 2012.
- [5] M. Joiner *Basic Clinical Radiobiology* 4th edition, Hodder Arnold, London, UK, 2009.
- [6] B.H. Menze, K. Van Leemput, A. Honkela, E. Konukoglu, M.A. Weber, N. Ayache, P. Golland *A Generative Approach for Image-Based Modeling of Tumor Growth* 22nd International Conference on Information Processing in Medical Images (IPMI) 6801, 735-747, 2011.
- [7] H. Mi, C. Petitjean, S. Ruan, B. Dubray, P. Vera *Predicting lung tumor evolution during radiotherapy from PET images using a patient specific model* Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), San Francisco, USA, 2013
- [8] M. Morris, R. Greiner, J. Sander, A. Murtha, M. Schmidt *A Classification-based Glioma Growth Model Using MRI data* JCP 1(7) 21-31, 2006.
- [9] K.R. Swanson, E.C. Alvord Jr., J. D. Murray *Quantifying Efficacy of Chemotherapy of Brain Tumors (Gliomas) with Homogeneous and Heterogeneous Drug Delivery* Acta Biotheor 50(4):223-237, 2002.
- [10] L. Weizman, L. Ben-Sira, L. Joskowicz, B. Shofti, S. Constantini, D. Ben-Bashat *Prediction of Brain MR Scans in longitudinal Tumor Follow-Up Studies* MICCAI, 2012.

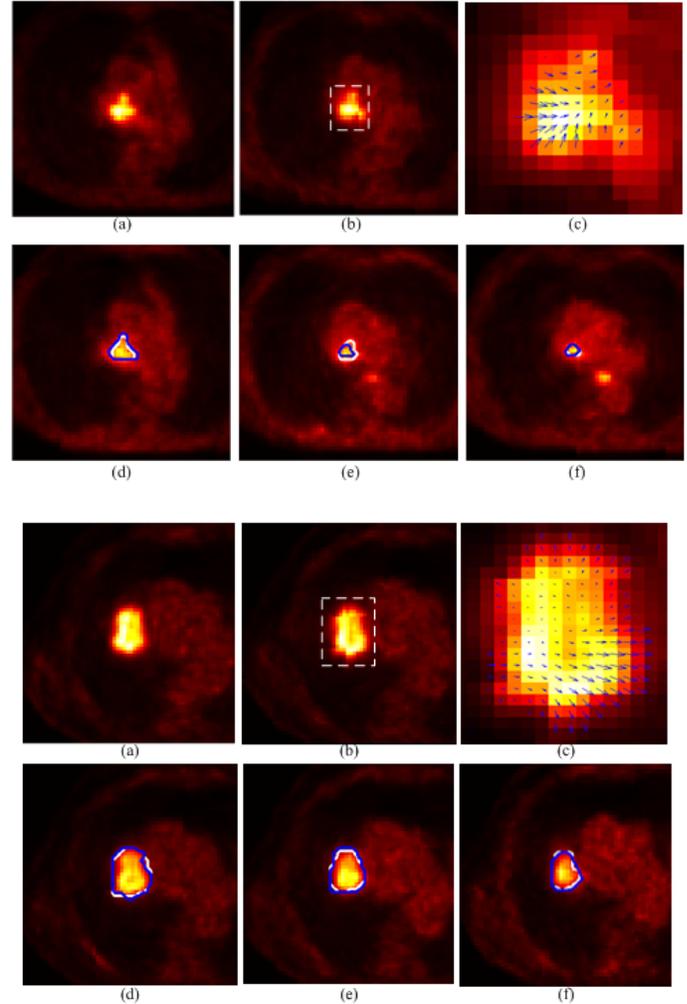


FIG. 2: Images TEP à différents instants illustrant un petit (haut) et un grand (bas) volume tumoral. (a-b) TEP₀, TEP₁ (c) flot optique projeté sur une fenêtre zoomée indiquée en (b). Les flèches indiquent le sens du déplacement. (d-f) Images TEP₂, TEP₃, TEP₄ avec les contours prédits en bleu et les contours expert en blanc.