

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Analyse et traitement de l'information et des images médicales

Par

Anaïs BARATEAU

Calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM en radiothérapie externe

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 17 décembre 2019

Unité de recherche : LTSI-INSERM UMR-1099

Rapporteurs avant soutenance :

Philippe Meyer Physicien médical, PhD, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Nick Reynaert Physicien médical, PhD, Institut Jules Bordet, Bruxelles

Composition du Jury :

Président :	Hervé Saint-Jalmes	PU-PH, LTSI, Université Rennes 1, Rennes
Rapporteurs :	Philippe Meyer Nick Reynaert	Physicien médical, PhD, Centre Paul Strauss, Strasbourg Professeur, Physicien médical, PhD, Institut Jules Bordet, Bruxelles
Examineurs :	Marie-Claude Biston Sophie Chiavassa Bernard Dubray Hervé Saint-Jalmes	Physicienne médicale, PhD, Centre Léon Bérard, Lyon Physicienne médicale, PhD, ICO, Saint-Herblain PU-PH, Centre Henri Becquerel, Rouen PU-PH, LTSI, Université Rennes 1, Rennes
Dir. de thèse :	Renaud De Crevoisier	PU/PH, LTSI et Centre Eugène Marquis, Rennes
Co-dir. de thèse :	Caroline Lafond	Physicienne médicale, PhD, LTSI et Centre Eugène Marquis, Rennes
Invités	Oscar Acosta Nicolas Perichon	MCU, LTSI, Université Rennes 1, Rennes Physicien médical, PhD, Centre Eugène Marquis, Rennes

Remerciements

Je remercie les membres examinateurs de mon jury de thèse, **Marie-Claude Biston, Sophie Chiavassa, Bernard Dubray, Hervé Saint-Jalmes** pour leur expertise et leurs questions/échanges lors de ma soutenance. Je remercie **Hervé** qui a présidé à merveille le jury le jour de ma soutenance. Je tiens à remercier en particulier les deux membres rapporteurs, messieurs **Philippe Meyer** et **Nick Reynaert** pour la lecture attentive de mon travail.

Je remercie grandement **Renaud De Crevoisier** et **Caroline Lafond** pour l'encadrement durant ces trois années de thèse. Vous m'avez rapidement accordé votre confiance. C'est un plaisir d'avoir travaillé et de continuer à travailler ensemble, d'apprendre à vos côtés tant en recherche qu'en clinique.

Je remercie **Nicolas Perichon** et **Oscar Acosta** que j'ai tenu à inviter dans mon jury de thèse, pour leur expertise dans leur domaine respectif et les collaborations durant ma thèse.

Je remercie l'équipe du LTSI de Beaulieu, **Antoine Simon, Jean-Claude Nunes, Pascal Haigron**, les docteurs et doctorants. Même si vous ne m'avez pas beaucoup vu, vous avez toujours été à l'écoute, prêts à répondre à mes questions, à m'aider, à échanger sur les différents projets de l'équipe. C'est avec plaisir que nous continuerons de collaborer afin de mettre à profit cette complémentarité traitement d'image/physique médicale qui a si bien fonctionné. Je remercie particulièrement **Axel Largent**, une grande partie du travail présenté dans ce manuscrit n'aurait pas été possible sans son expertise.

Je remercie l'ensemble du personnel du centre Eugène Marquis pour l'accueil que j'ai reçu durant mes trois années de thèse. Merci aux physiciens, **Caroline, Chloé, Nolwenn, Nicolas, Olivier, Marc, Mickaël, Coralie, Fanny, Julien**, de m'avoir intégrée, ce qui m'a permis de conserver un lien (même lointain) avec la clinique. Merci pour les échanges constructifs, le partage de vos expertises, les collaborations notamment avec **Marc, Chloé, Nicolas et Nolwenn**. Je remercie **Mickaël** avec qui j'ai partagé mon bureau pendant plus de deux années. Les pauses café ont été nombreuses avec des discussions nourries de l'actualité, nos vies quotidiennes, du sport, etc. Merci aux DQ maintenant physiciens (**Florian, Solène, Charlotte, Raphaël, Témo**) ou encore en formation (**Fouad, Pierre**) pour nos différents échanges. Je remercie **Etienne** et **Safaa** qui ont réalisé leur stage de M2 sur une partie de mes travaux de thèse.

Je remercie l'équipe de physique de l'ICO Angers, **Damien, Stéphane, Christophe, Christelle, Maxime, Jérôme**, les techniciens et dosimétristes. Sans une formation DQPRM de cette qualité, ma thèse n'aurait pas été la même. Les discussions que l'on a pu avoir avant que je me lance dans cette aventure ont été précieuses pour moi.

Merci à **Mikael Antoine**, qui a été mon tuteur de stage M2 à l'institut Bergonié. C'était une expérience formidable qui m'a fait découvrir la recherche et m'a beaucoup appris sur la communication scientifique sous ses différentes formes.

Merci à **Julie Desrousseaux, Sophie Capdeville** et **Denis Porcheron** de m'avoir ouvert les portes d'un service de radiothérapie pour quelques mois de stage en 2013. Depuis lors j'ai découvert et n'ai pas quitté l'imagerie CBCT !

J'avance au fil des rencontres et des opportunités, avec comme seul but de me sentir bien là où je suis. Je souhaite remercier toutes les personnes que j'ai pu croiser et avec qui j'ai pu discuter de mes

travaux, que ça ait été quelques minutes ou au quotidien. Cela m'a permis d'évoluer, de remettre certaines choses en perspective ou tout simplement d'apprendre.

Je remercie mes amis pour leurs conversations des sujets divers, leur soutien dans les moments difficiles, leur joie et leur bonne humeur à toute heure, ainsi que pour les week-ends qui m'ont permis de changer d'air que ce soit en région Centre, dans l'ouest ou en région parisienne.

Un énorme merci à **Joanna**, ma sauveuse, je sais que tu seras toujours là, avec de bons conseils, je n'hésiterai plus une seconde à partager mes doutes. You are the best and you know it ! Merci **Aldric** pour les partages occasionnels de tranche de vie de thésarde. Merci à vous mes super **taupiines** (et toute 🎶 La bande à Kévin 🎶) pour les week-ends partagés (trop peu fréquents mais tellement ressourçant) ! Je remercie **Cédric** pour me faire sourire (et rire) au quotidien.

Merci à toute ma **famille Lefetey et Barateau**. Nous ne nous voyons pas si souvent mais que de bons moments lorsque nous nous retrouvons. Je remercie mes frères, **Yann et Alex**, pour les week-ends rennais, parisiens, les festivals ou les courses à pied partagés. Je remercie mes **parents** pour leur soutien, leur esprit du travail, des choses bien faites et le goût (voire l'addiction) du sport. Merci de m'avoir laissé faire mes choix tout en me guidant avec le meilleur conseil qui soit : "Fais tes choix de manière à n'avoir aucun regret".

Table des matières

Glossaire.....	6
Introduction.....	8
1. Contexte	11
1.1 Radiothérapie adaptative guidée par l'image	12
1.1.1 Chaîne de traitement standard d'une radiothérapie externe.....	12
1.1.2 Radiothérapie guidée par l'image	16
1.1.3 Radiothérapie adaptative.....	19
1.1.4 Emergence de l'IRM en radiothérapie	22
1.2 Emergence de l'apprentissage profond (<i>deep learning</i>) en radiothérapie.....	23
1.2.1 Principe de l'apprentissage statistique (<i>machine learning</i>) et de l'apprentissage profond (<i>deep learning</i>)	23
1.2.2 Applications en radiothérapie	26
1.3 Etat de l'art du calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM	28
1.3.1 Calcul de dose à partir d'images CBCT : état de l'art	28
1.3.2 Calcul de dose à partir d'IRM : état de l'art.....	49
1.4 Radiothérapie adaptative guidée par la dose et radiothérapie basée sur l'IRM : identification des enjeux	57
2. Objectifs de la thèse.....	63
3. Calcul de dose à partir d'images CBCT	65
3.1 Introduction.....	66
3.2 Méthode d'assignement de densités	66
3.2.1 Introduction.....	66
3.2.2 Article "A density assignment method for dose monitoring in head-and-neck radiotherapy"	66
3.2.3 Conclusion à l'article.....	78
3.3 Comparaison de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT	79
3.3.1 Radiothérapie de la sphère ORL	79
3.3.2 Radiothérapie pelvienne	105
3.4 Conclusion	117

4. Planification dosimétrique à partir d'IRM	122
4.1. Introduction.....	123
4.2. Génération de pseudo-CT à partir d'IRM pour une planification dosimétrique	123
4.2.1. Méthode basée patches	123
4.2.2. Méthodes d'apprentissage profond (deep learning)	147
4.3. Discussion à propos des deux études.....	182
4.4. Exemple applicatif : Planification dosimétrique à partir d'IRM	187
4.5. Conclusion	191
5. Stratégies de radiothérapie adaptative.....	193
5.1. Introduction.....	194
5.2. Outils et mise en place de stratégies de radiothérapie adaptative	194
5.3. Exemples de stratégies de radiothérapie adaptative.....	206
5.3.1. Sphère ORL : Stratégie de radiothérapie adaptative par replanification	206
5.3.2. Col de l'utérus : Stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement	212
5.4. Conclusion	219
6. Synthèse, contributions, limitations et perspectives	221
6.1. Synthèse	222
6.2. Contributions et limitations	224
6.3. Perspectives.....	227
6.4. Conclusion	231
Valorisations scientifiques.....	233

Glossaire

Acronyme	Définition française	Définition anglaise
1C-CT	Image tomodensitométrique en une classe de densités	One class CT
3C-CT	Image tomodensitométrique en trois classes de densités	Three class CT
ABM	Méthode basée atlas	Atlas-based method
ANN	Approximation des plus proches voisins	Approximate nearest neighbor
ARCOL	<i>Essai clinique multicentrique français portant sur la radiothérapie adaptative du col de l'utérus (bibliothèque de plans de traitement)</i>	
ART	Radiothérapie adaptative (RTA)	Adaptive radiotherapy
ARTIX	<i>Essai clinique multicentrique français portant sur la radiothérapie adaptative de la sphère ORL (replanification hebdomadaire)</i>	
BDM	Méthode d'assignement de densités	Bulk density method
BPT	Bibliothèque de plans de traitement	Treatment plan library
CBCT	Tomodensitométrie conique	Cone beam computed tomography
CT	Tomodensitométrie (TDM)	Computed tomography
CTV	Volume cible anatomo-clinique	Clinical target volume
DAM	Méthode d'assignement de densités	Density assignment method
DIR	Recalage d'image déformable	Deformable image registration
DVH	Histogramme dose volume (HDV)	Dose volume histogram
DL	Apprentissage profond	Deep learning
DLM	Méthode d'apprentissage profond	Deep learning method
EPID	Imageur portal	Electronic portal imaging device
FOV	Champ de vue	Field of view
GAN	Réseau antagoniste génératif	Generative adversarial network
GETUG	Groupe d'étude des tumeurs urogénitales	French genito-urinary group
GORTEC	Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou	French head-and-neck cancer group
GPU		Graphics processing unit
GTV	Volume tumoral macroscopique	Gross tumor volume
H&N - HN	Tête et cou	Head-and-neck
HU	Unité Hounsfield (UH)	Hounsfield Unit
HU-D curve	Courbe de conversion entre HU et densité	Conversion curve between HU and densities
IGRT	Radiothérapie guidée par l'image	Image guided radiotherapy
IMRT	Radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI)	Intensity modulated radiotherapy
MAE	Erreur absolue moyenne	Mean absolute error

ME	Erreur moyenne	Mean error
MLC	Collimateur multi-lames	Multi-leaf collimator
MRI	Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Magnetic resonance imaging
MVCT	Tomodensitométrie haute énergie	Megavoltage computed tomography
OAR	Organe à risque	Organ at risk
OBI	Imageur CBCT basse énergie (Varian)	On-board imager (Varian)
PBM	Méthode basée patches	Patch-based method
pCT	pseudo-TDM	pseudo-CT
PG	Glande parotide	Parotid gland
PET	Tomographie par émission positons (TEP)	Positon emission tomography
PL	Fonction de coût perceptuelle	Perceptual loss
PTV	Volume cible prévisionnel	Planning target volume
RC3D	Radiothérapie conformationnelle 3D	3D conformal radiotherapy
RTA	Radiothérapie adaptative	Adaptive radiotherapy (ART)
RTE	Radiothérapie externe	External beam radiation therapy (EBRT)
TDM	Tomodensitométrie	Computed tomography (CT)
TPS	Système de planification de traitement	Treatment planning system
UM	Unité moniteur	Monitor unit (MU)
VGG		Visual geometry group
VMAT	Arcthérapie volumique	Volumetric modulated arc therapy
VOI	Volume d'intérêt	Volume of interest
XVI	Imageur CBCT basse énergie (Elekta)	X-ray volume imaging (Elekta)

Introduction

La radiothérapie externe (RTE) est un des traitements des tumeurs cancéreuses. Son principe est de délivrer des rayons ionisants de haute énergie (MV) avec un accélérateur linéaire d'électrons (linac), afin de léser indirectement l'ADN des cellules cancéreuses et ainsi bloquer leur capacité à se multiplier. Ces rayons ionisants ont un effet biologique à la fois sur la tumeur et sur les tissus sains. Cependant la capacité de réparation des tissus sains est supérieure à celle de la tumeur. Cet effet différentiel entre le tissu sain et la tumeur permet de limiter la toxicité en fractionnant la dose de rayonnement sur plusieurs jours. Ainsi, un traitement standard de radiothérapie s'étale sur plusieurs semaines, avec 5 séances par semaine. Il repose sur l'acquisition d'un scanner (CT) de planification en début de traitement afin d'avoir accès à l'anatomie en trois dimensions (3D) du patient et aux densités électroniques des tissus. Le radiothérapeute dessine sur ce CT le volume tumoral et les organes à risque à préserver. Une planification dosimétrique est ensuite réalisée à partir de cette image et des délimitations obtenues afin d'établir le meilleur plan de traitement possible pour cibler le volume tumoral, tout en épargnant au mieux les tissus sains alentours. A chaque séance de traitement, le patient est repositionné comme lors de l'acquisition du CT de planification. Pour effectuer ce repositionnement, plusieurs types d'imagerie, embarqué ou non à l'accélérateur, existent. Les traitements par radiothérapie requièrent une haute précision avec les techniques actuelles de modulation d'intensité qui permettent de sculpter la dose autour du volume cible. Or, le CT de planification est acquis plusieurs jours avant la première séance de traitement et des modifications anatomiques progressives (par exemple : amaigrissement, fonte tumorale, diminution des OAR) ou aléatoires (comme par exemple des mouvements intrapelviens : variations du remplissage de la vessie ou du rectum, position de la prostate, du col de l'utérus) peuvent survenir en cours de traitement. Dans ce cas, la dose délivrée est différente de la dose planifiée initialement sur le CT, pouvant induire un sous-dosage du volume cible et/ou un surdosage des OAR (1, 2). Pour quantifier l'impact des variations anatomiques sur la dose, un calcul de dose à partir d'images 3D acquises à l'appareil de traitement pourrait être réalisé. Ces images peuvent être des images 3D de type CT utilisant soit des RX de basse énergie de type cone beam CT (CBCT) soit des RX de haute énergie type MV-CT (dans le cas des appareils de Tomotherapy (Accuray)) ou des images 3D de type IRM sur un IRM-linac (machine combinant une IRM et un linac). Ainsi, un suivi de la dose délivrée au patient pendant la séance pourrait être réalisé afin de modifier le plan de traitement si nécessaire pour garantir une qualité de traitement par radiothérapie optimale (contrôle local, épargne OAR, etc.). On parle alors de radiothérapie adaptative guidée par la dose. Cependant, a contrario du CT, les images 3D du type CBCT ou MV-CT,

ne sont pas aussi simplement exploitables pour un calcul de dose précis (qualité image, instabilité des unités Hounsfield, etc.) et l'IRM ne donne pas accès aux densités électroniques nécessaires au calcul de dose. Or l'IRM tend à remplacer le CT nécessaire actuellement à la planification dosimétrique, du fait notamment d'une meilleure visibilité des structures anatomiques, permettant ainsi une délimitation plus précise (3–6).

Les objectifs de cette thèse sont de proposer et d'évaluer des méthodes de calcul de dose à la fois à partir d'images CBCT et IRM, que ce soit pour un suivi de la dose dans la cadre d'une radiothérapie adaptative guidée par la dose ou pour la planification dosimétrique en cas de RTE basée uniquement sur IRM.

Ce manuscrit regroupe les travaux réalisés au cours de ces trois dernières années, en six chapitres.

Le premier chapitre de ce manuscrit présente le processus standard d'un traitement par radiothérapie externe, décrit les types d'imagerie utilisés pour une radiothérapie guidée par l'image et introduit la radiothérapie adaptative. Un état de l'art des méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT (sous forme d'article publié dans *Cancer/Radiothérapie*) et d'IRM est proposé dans la deuxième partie de ce chapitre.

Le deuxième chapitre expose les objectifs de la thèse dans un contexte de radiothérapie adaptative guidée par la dose.

Dans le troisième chapitre, les travaux portant sur le calcul de dose à partir d'images CBCT dans le cadre d'une radiothérapie de la sphère ORL, sont exposés sous forme de deux articles. Le premier article, publié dans *Strahlentherapie und Onkologie*, porte sur l'évaluation d'une méthode d'assignement de densité. Une comparaison de quatre méthodes de calcul de dose, dont une méthode d'apprentissage profond (*deep learning*) a été réalisée dans le second article (soumis au journal *Medical Physics*).

Les travaux portant sur le calcul de dose à partir d'images IRM sont exposés sous forme de deux articles, publiés dans *IJROBP*, appliqués à la radiothérapie prostatique dans le quatrième chapitre. L'étude du premier article propose une comparaison de trois méthodes dont une méthode d'apprentissage statistique (*machine learning*) et l'étude du second article compare sept méthodes, incluant une optimisation des paramètres des méthodes de *deep learning*.

Dans le cinquième chapitre, les outils et la mise en place de stratégies de radiothérapie adaptative sont présentés dans un article publié dans *Cancer/Radiothérapie*. Les études menées sur le bénéfice d'une stratégie de radiothérapie adaptative par replanification et par bibliothèque de plans de traitement sont présentées.

Le dernier chapitre (Chapitre 6) propose une synthèse des travaux réalisés, leurs limitations et les perspectives de recherche.

Les travaux de ces trois années de thèse ont été financés par la Ligue Contre le Cancer des Côtes d'Armor.

Références

1. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, *et al.* Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? *Radiother. Oncol.* 2015;115:285–294.
2. Noble DJ, Yeap P-L, Seah SYK, *et al.* Anatomical change during radiotherapy for head and neck cancer, and its effect on delivered dose to the spinal cord. *Radiother. Oncol.* 2018.
3. Pathmanathan AU, McNair HA, Schmidt MA, *et al.* Comparison of prostate delineation on multimodality imaging for MR-guided radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 2019.
4. Owrangi AM, Greer PB, Glide-Hurst CK. MRI-only treatment planning: benefits and challenges. *Phys. Med. Biol.* 2018.
5. Liney G, van der Heide U eds. *MRI for Radiotherapy: Planning, Delivery, and Response Assessment*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
6. Paulson ES, Erickson B, Schultz C, *et al.* Comprehensive MRI simulation methodology using a dedicated MRI scanner in radiation oncology for external beam radiation treatment planning. *Med. Phys.* 2015;42:28–39.

1. Contexte

Ce premier chapitre a pour objectif de situer le contexte de ce travail en commençant par le principe d'un traitement par radiothérapie externe standard, puis de la radiothérapie guidée par l'image et de la radiothérapie adaptative. Ce chapitre présente également l'émergence de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de l'apprentissage profond (*deep learning*) en radiothérapie. La dernière partie de ce premier chapitre propose des états de l'art sur les méthodes de calcul de dose à partir d'images cone beam computed tomography (CBCT) (article publié dans *Cancer/Radiothérapie*) et d'IRM.

1. Contexte	11
1.1 Radiothérapie adaptative guidée par l'image	12
1.1.1 Chaîne de traitement standard d'une radiothérapie externe.....	12
1.1.2 Radiothérapie guidée par l'image	16
1.1.3 Radiothérapie adaptative	19
1.1.4 Emergence de l'IRM en radiothérapie	22
1.2 Emergence de l'apprentissage profond (<i>deep learning</i>) en radiothérapie	23
1.2.1 Principe de l'apprentissage statistique (<i>machine learning</i>) et de l'apprentissage profond (<i>deep learning</i>)	23
1.2.2 Applications en radiothérapie	26
1.3 Etat de l'art du calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM	28
1.3.1 Calcul de dose à partir d'images CBCT : état de l'art	28
1.3.2 Calcul de dose à partir d'IRM : état de l'art	49
1.4 Radiothérapie adaptative guidée par la dose et radiothérapie basée sur l'IRM : identification des enjeux	57

1.1 Radiothérapie adaptative guidée par l'image

La radiothérapie externe est un des traitements du cancer, avec la chirurgie et la chimiothérapie. Environ 215 000 patients ont eu un traitement par radiothérapie externe en 2018 en France (1). Les principaux développements de la radiothérapie externe (liés aux travaux de cette thèse) sont représentés sur la Figure 1.1. Dans cette première partie, nous présentons tout d'abord le déroulement standard d'un traitement par radiothérapie externe. Des stratégies permettant d'améliorer la précision de la délivrance de ces traitements (guidage par l'image, adaptation en cours de traitement) sont ensuite décrites. L'émergence de l'IRM en radiothérapie est également introduite dans cette partie.

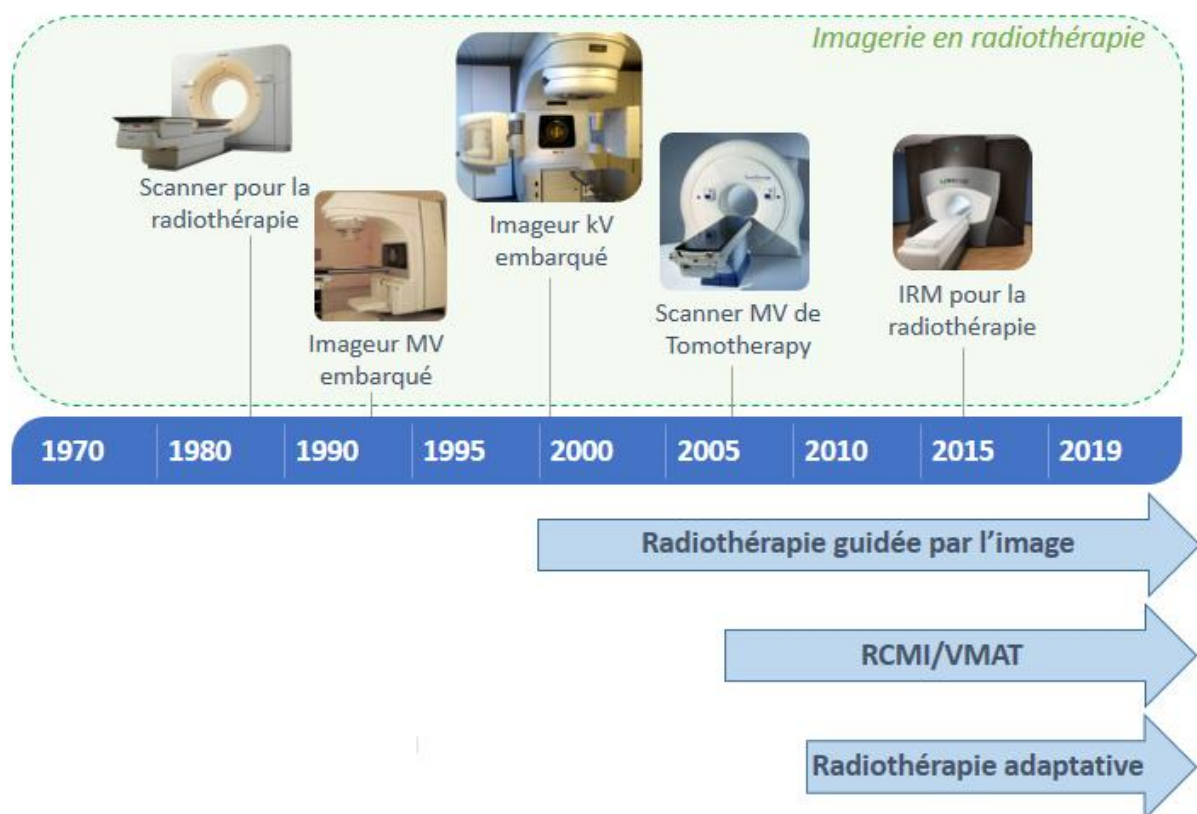


Figure 1.1. Développements en radiothérapie en lien avec les travaux de cette thèse

1.1.1 Chaîne de traitement standard d'une radiothérapie externe

Le déroulement d'une radiothérapie externe standard se décompose en quatre étapes (Figure 1.2) : 1) l'acquisition d'un scanner (CT) de planification, 2) la délinéation de volume(s) cible(s) et organes à risque (OAR), 3) la réalisation de la planification dosimétrique et 4) le traitement. Ces étapes sont décrites dans les paragraphes suivants.

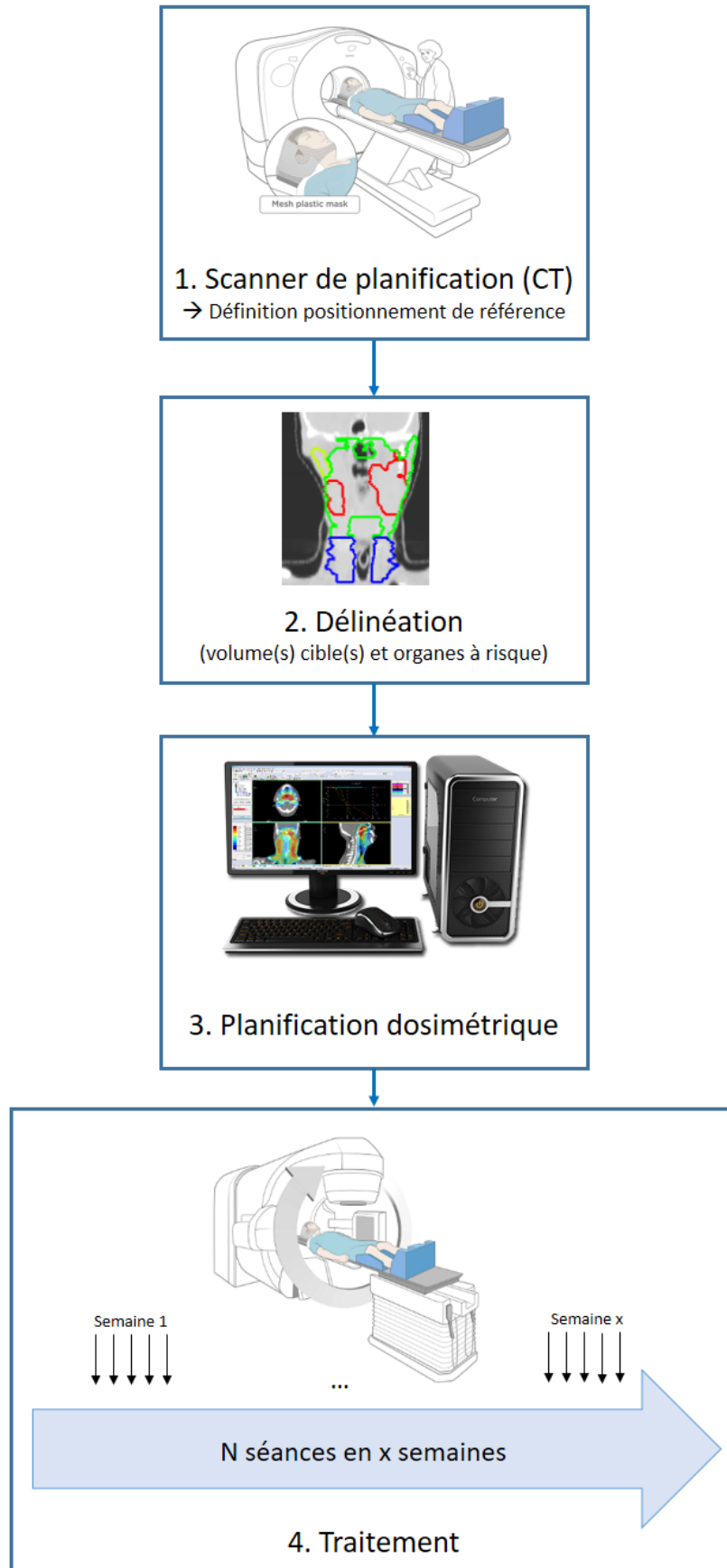


Figure 1.2. Déroulement standard d'un traitement par radiothérapie externe

1.1.1.1 Scanner de planification

L'acquisition d'une image tomodensitométrique (TDM), aussi appelée *computed tomography* (CT), est la première étape d'une radiothérapie externe. Avant l'acquisition, le patient est positionné à l'aide de contentions, afin de définir une position de référence qui servira pour le traitement. Cette position doit être entre autre confortable pour le patient et la plus reproductible possible. Des repères externes (tatouages à la peau du patient, marquages sur les contentions) sont réalisés afin de reproduire cette position par la suite. La longueur d'acquisition (axe tête-pieds) est dépendante de la localisation anatomique. Elle doit couvrir la totalité du volume cible et des organes à risque (OAR) (selon les critères dosimétriques considérés).

1.1.1.2 Délinéation

La délinéation du volume tumoral et des OAR est réalisée par un radiothérapeute, généralement de façon manuelle, sur l'image CT. Des recommandations nationales et internationales ont été établies pour différentes localisations anatomiques tumorales, afin d'harmoniser les pratiques. Des images secondaires IRM ou TEP préalablement recalées avec l'image CT peuvent parfois être utilisées en complément.

Trois volumes sont définis par l'ICRU (international commission on radiation units) :

- le volume tumoral macroscopique ou gross tumor volume (GTV) qui correspond à la tumeur visible sur imagerie
- le volume cible anatomo-clinique ou clinical target volume (CTV) qui correspond au GTV avec une marge considérant l'étendue microscopique des cellules cancéreuses (cette marge peut parfois être nulle et alors CTV = GTV))
- le volume cible prévisionnel ou planning target volume (PTV) qui est basé sur un concept géométrique pour établir des marges prenant en compte les incertitudes de positionnement du patient et le mouvement du volume cible

Les marges varient selon les localisations anatomiques, les techniques d'irradiation et les systèmes de repositionnement. Des recommandations internationales existent par localisation anatomique.

1.1.1.3 Planification dosimétrique

La planification dosimétrique est réalisée, par un dosimétriste ou un physicien médical, sur un système de planification de traitement (*treatment planning system*, TPS), à partir du scanner de planification et des contours délinéés par un radiothérapeute. Le but de la planification dosimétrique est de déterminer la balistique d'irradiation (nombre de faisceaux et incidences) optimale afin de délivrer la dose prescrite par le radiothérapeute au PTV, tout en épargnant au mieux les OAR. Plusieurs

techniques d'irradiation sont disponibles. La plus basique est la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D). Elle consiste en une irradiation par des faisceaux fixes (angle de bras, angle du collimateur, position des mâchoires), un débit constant et une conformation unique du collimateur multilames (*multi-leaf collimator*, MLC) par faisceau à la forme du PTV. Les paramètres des faisceaux (angle de bras, angle du collimateur, position des mâchoires) sont choisis par l'opérateur lors de la planification. On parle alors de planification directe. Les techniques plus récentes de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI, en anglais IMRT : intensity modulated radiotherapy) ou d'arcthérapie volumique (VMAT) requièrent une planification inverse (2). Dans ce cas, des objectifs dosimétriques sont fournis au TPS afin qu'il détermine la solution optimale (position du MLC, mouvement du bras et des lames, nombre d'unités moniteurs, etc.).

La planification dosimétrique doit respecter les contraintes de dose au volume cible (prescription de dose établie par le radiothérapeute) et aux OAR. Pour le volume cible, un critère de couverture est établi : par exemple au moins 95 % du PTV ($V_{95\%}$) doit recevoir 95 % de la dose de prescription. Pour les OAR, des recommandations nationales/internationales sur les contraintes dosimétriques en terme de dose maximale, dose moyenne maximale ou encore d'un pourcentage maximal de volume pouvant recevoir une certaine dose sont prises en compte (3). Des compromis entre la couverture du volume cible et les limites de doses reçues par les OAR sont parfois nécessaires.

Les techniques avec modulation d'intensité permettent de sculpter la dose autour du PTV (conformation de la dose) en épargnant au mieux les OAR. Des gradients de dose élevés sont alors présents. La RCMI peut être délivrée par faisceaux fixes (RCMI) ou en arc (VMAT). La RCMI par faisceaux fixes peut être de type step and shoot (le MLC ne bouge pas pendant l'irradiation) ou de type sliding window (mouvement continu des lames pendant l'irradiation). Cinq à neuf angulations de bras sont classiquement utilisées pour une RCMI par faisceaux fixes. Un traitement par VMAT consiste en une irradiation continue sur un ou plusieurs arc(s) (ou arc partiel) autour du patient. La vitesse des lames du MLC, la vitesse du bras de l'accélérateur ou encore le débit de dose varient pendant l'irradiation.

1.1.1.4 Traitement

Un traitement standard par radiothérapie externe consiste en une séance par jour, lors de laquelle le patient est positionné sur la table de traitement dans la même position que lors du scanner de planification, avec les mêmes moyens de contention. Des images (en 2 ou 3 dimensions) peuvent être acquises afin d'effectuer un recalage avec le scanner de planification, c'est ce que l'on appelle la radiothérapie guidée par l'image (*image guided radiotherapy* : IGRT). Le traitement est ensuite délivré. Le fractionnement standard est de 2 Gy par séance, avec 5 séances par semaine. Cependant, de plus

en plus de traitements sont réalisés en hypofractionnement, ce qui signifie que la dose par séance est plus élevée, et le nombre de séances diminué.

1.1.2 Radiothérapie guidée par l'image

La fréquence et les systèmes d'imagerie pour le repositionnement du patient avant sa séance de traitement varient selon la localisation anatomique, la technique d'irradiation et la précision recherchée (4–8). Nous distinguons ici deux types d'imagerie : l'imagerie planaire (en 2D) et l'imagerie volumique (en 3D). Les principes des systèmes les plus fréquemment utilisés sont décrits dans les paragraphes suivants. Le Tableau 1.1 regroupe les avantages et inconvénients des différents types d'imagerie.

1.1.2.1 Imagerie planaire

1.1.2.1.1 Imagerie portale

Cette modalité est la première imagerie numérique à avoir été implémentée sur les accélérateurs linéaires. Le faisceau d'irradiation type MV est la source de rayonnement. Le capteur (MV imager, Figure 1.3) situé sous le patient récupère le signal. En cas de RC3D, ce type d'imagerie est réalisé avant chaque première utilisation d'un faisceau de traitement pour vérifier l'adéquation entre la forme du champ planifiée et celle réalisée. Cette imagerie peut également être utilisée pour vérifier le bon positionnement du patient (a minima une fois par semaine). L'imageur portal est dorénavant très peu utilisé en cas d'IGRT du fait de sa qualité d'image moins bonne que l'imagerie de basse énergie et d'une dose par image plus élevée. Cependant, l'imageur est conservé sur les accélérateurs linéaires conventionnels pour ses fonctionnalités annexes telles que le contrôle qualité machine ou la dosimétrie de transit.

1.1.2.1.2 Images kV

Les systèmes d'imagerie de basse énergie (kV) permettant l'acquisition d'images en 2D peuvent être embarqués sur l'accélérateur ou indépendants (Exactrac® ou CyberKnife®).

Le système d'imagerie embarqué consiste en une source de basse énergie (kV) et d'un détecteur plan (Figure 1.3). Le mode 2D kV permet l'acquisition d'images 2D de bonne qualité délivrant une faible dose. Il a progressivement remplacé l'imagerie portale pour le positionnement du patient. Deux acquisitions sont réalisées à 90° l'une de l'autre (source kV à 0° et à 90° ou 270°) afin de pouvoir réaliser un recalage d'images dans les trois plans de l'espace. Ce type d'imagerie est particulièrement indiqué pour toute indication de recalage osseux ou pour le repérage de fiduciels (prostatiques par exemple).

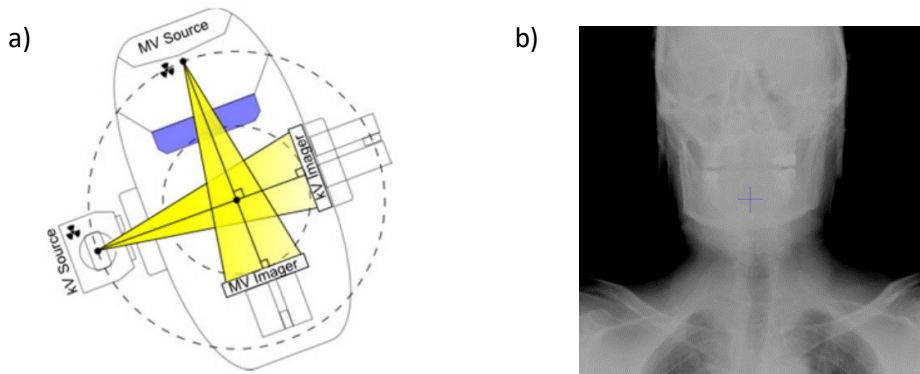


Figure 1.3. a) Schéma des sources d'imagerie MV et kV et de leur détecteur associé, embarqués sur un accélérateur linéaire b) Exemple d'une image kV (source à 0°)

Les systèmes de repositionnement Exactrac® ou CyberKnife® sont constitués de deux tubes RX et deux détecteurs indépendants de l'accélérateur linéaire, permettant l'acquisition de deux clichés obliques. Pour l'Exactrac®, les tubes RX sont implantés dans le sol et les deux détecteurs plans sont suspendus au plafond, alors que pour le système d'imagerie du CyberKnife® les tubes RX sont au plafond et les détecteurs au sol. Ces systèmes permettent l'acquisition de paires d'images planaires avant la séance pour vérifier le positionnement du patient ou de repères fiduciels, et également pendant la séance pour suivre ce positionnement au cours de l'irradiation. Associé à un équipement infrarouge, ce dispositif peut gérer un système d'asservissement respiratoire.

1.1.2.1.3 Ultrasons

L'imagerie ultrasonore en salle de traitement est peu répandue et est essentiellement utilisée pour le positionnement de la prostate. Cette technique permet un suivi du positionnement de la prostate entre et pendant les fractions. Elle implique une calibration spatiale très rigoureuse entre le référentiel de l'accélérateur et celui de l'échographie (risque d'erreur systématique).

1.1.2.2 Imagerie volumique

Actuellement, les types d'imagerie en 3D disponibles en salle de traitement sont : le CBCT de basse énergie (kV-CBCT), le CT de haute énergie (MV-CT) et dans quelques centres l'IRM. Nous détaillons dans les paragraphes suivants leur principe.

1.1.2.2.1 Images CBCT

Les imageurs kV-CBCT sont directement embarqués sur les accélérateurs linéaires et se composent d'un tube à rayons X placé en vis-à-vis d'un capteur plan en silicium amorphe à la perpendiculaire du faisceau de traitement (Figure 1.3). Les imageurs kV-CBCT les plus répandus dans les services de

radiothérapie externe en France sont le XVI (Elekta) et l'OBI (Varian). Avec les imageurs CBCT, les volumes sont directement acquis via un nombre fini de projections et reconstruits en trois dimensions en une seule rotation du tube à rayons X par l'utilisation d'un faisceau conique large (*cone beam*) dans la direction tête-pieds et droite-gauche. La reconstruction du volume est réalisée à l'aide d'un algorithme Feldkamp (9).

L'imagerie CBCT s'est imposée comme un outil du quotidien en radiothérapie externe. Malgré la présence plus importante d'artefacts et une qualité image moindre par rapport aux images CT de référence, elle fournit suffisamment d'informations anatomiques en 3D pour un repositionnement correct de la tumeur avant irradiation dans le cadre de l'IGRT. L'image CBCT est recalée manuellement ou automatiquement avec le CT de planification en s'aidant du volume cible et/ou des tissus osseux. La table de traitement est ensuite déplacée suivant les paramètres de transformations géométriques obtenues lors du recalage (translation +/- rotation selon les tables de traitement et les protocoles).

Il est possible d'acquérir des images CBCT avec un asservissement à la respiration du patient pour obtenir un CBCT 4D. Il est également possible d'acquérir des projections sur l'imageur embarqué pendant un traitement en VMAT. Ces images sont reconstruites à la fin de la séance afin de créer un CBCT dit « intrafraction ». Ces images permettent en particulier de vérifier a posteriori le positionnement de la lésion pendant la délivrance effective de la dose.

1.1.2.2.2 Images MV-CT

Un scanner de haute énergie (MV-CT) équipe les appareils TomoTherapy d'Accuray. Ce dispositif utilise la même géométrie que le faisceau de traitement (faisceau en éventail), avec une énergie réduite (3,5 MeV). La haute énergie réduit le contraste mais limite les artefacts liés aux matériaux ayant une densité électronique élevée. La qualité d'image reste satisfaisante pour le positionnement du patient pour des structures à haut contraste mais peut parfois être insuffisante pour un recalage basé sur les tissus mous.

1.1.2.2.3 IRM

L'IRM en salle de traitement est désormais disponible avec les machines associant une IRM à un accélérateur linéaire, appelées IRM-linac. Deux types d'IRM-linacs sont actuellement commercialisés : MRIdian de ViewRay (champ magnétique de 0,345 T) et Unity d'Elekta (champ magnétique de 1,5 T) (10, 11). Ces installations permettent l'acquisition d'IRM avant (ou pendant) l'irradiation. Ce type d'imagerie, non ionisante, propose un meilleur contraste entre les tissus mous qu'une image CT ou CBCT. L'IRM est particulièrement adaptée dans le cas de tumeurs cérébrales ou de la région pelvienne, comme la prostate (12–14) ou le col de l'utérus (15, 16). L'IGRT guidée par IRM (*MRIGRT : magnetic*

resonance-guided radiation therapy) permettrait une meilleure précision de positionnement. Une réduction des marges CTV-PTV pourrait être envisagée avec ce type d'imagerie.

		Avantages	Inconvénients
2D	EPID	Praticité Recalage online rapide	Dose plus élevée que 2D-kV Contraste tissus mous Superposition des structures Précision 1-2 mm
	2D kV	Contraste des tissus mous Faible dose	Superposition des structures Recalage 3D (translations)
	kV-kV Exactrac® ou CyberKnife®	Algorithme de recalage 6D Précision < 1mm Faible dose Système indépendant du linac Acquisition possible pendant la séance	Interprétation d'images obliques Taille de champ de vue limitée
	Ultrasons	Mouvements intrafractions Non irradiant	Opérateur dépendant
3D	CBCT	Acquisition volumique Précision < 1mm 4D possible	Temps d'acquisition + recalage Dose plus élevée que 2D-kV Artéfacts pour matériaux denses Taille de champ de vue limitée
	MV-CT	Acquisition volumique Précision < 1mm	Temps d'acquisition + recalage Dose plus élevée que 2D-kV Taille de champ de vue limitée
	IRM	Acquisition volumique Contraste des tissus mous 4D possible Non irradiant	Disponibilité (IRM-linac) Temps d'acquisition ? Coût

Tableau 1.1. Avantages et inconvénients des dispositifs d'imagerie 2D et 3D en salle de traitement

1.1.3 Radiothérapie adaptative

La radiothérapie adaptative consiste en une boucle de rétroaction lors d'un traitement de radiothérapie standard, modifiant le plan de traitement défini initialement pour prendre en compte des modifications anatomiques inter ou intra-fraction (Figure 1.4) (17). Le but de la RTA est de garantir la couverture dosimétrique optimale du volume cible durant le traitement et/ou limiter la dose aux OAR lors de variations anatomiques par rapport au CT de planification.

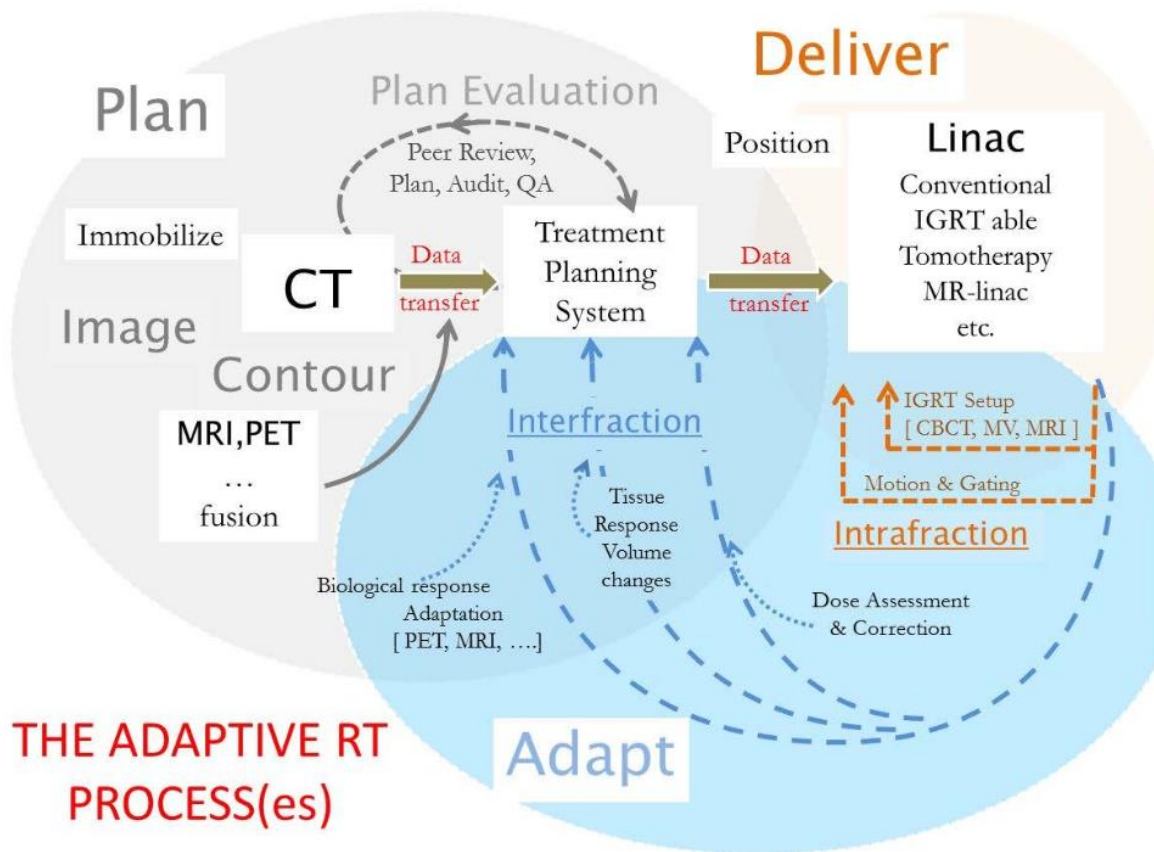


Figure 1.4. Schéma global du processus de radiothérapie adaptative guidée par l'image (Source : Schreiner et al. (18))

Différentes stratégies de radiothérapie adaptative sont d'ores et déjà mises en place dans des services de radiothérapie. La RTA en différé (offline), repose sur une adaptation du plan de traitement entre les séances. Cette stratégie ne prend en considération que des modifications anatomiques interfraction. La RTA en direct (online) consiste en une adaptation du plan de traitement pendant la séance, lorsque le patient est sur la table de traitement. Cette stratégie de RTA permet la prise en compte de modifications aléatoires. La radiothérapie adaptative hybride, comme la stratégie par bibliothèque de plans de traitement, combine les deux stratégies précédentes. Dans ce cas, plusieurs CT de planification sont acquis (en offline), des planifications dosimétriques sont réalisées sur chaque CT et un plan de traitement est sélectionné à chaque séance (online) selon l'anatomie du jour (exemple dans la Figure 1.5 pour une radiothérapie du col de l'utérus, avec trois CT simulant trois réplétions vésicales). La dernière stratégie de RTA est la RTA en temps réel (*inline* ou *in real time*) qui permet de suivre les mouvements du volume cible durant l'irradiation à l'aide d'un système d'imagerie « en temps réel » et de les compenser, que ce soit par un mouvement du MLC ou de la source avec le CyberKnife (Accuray) (19–21).

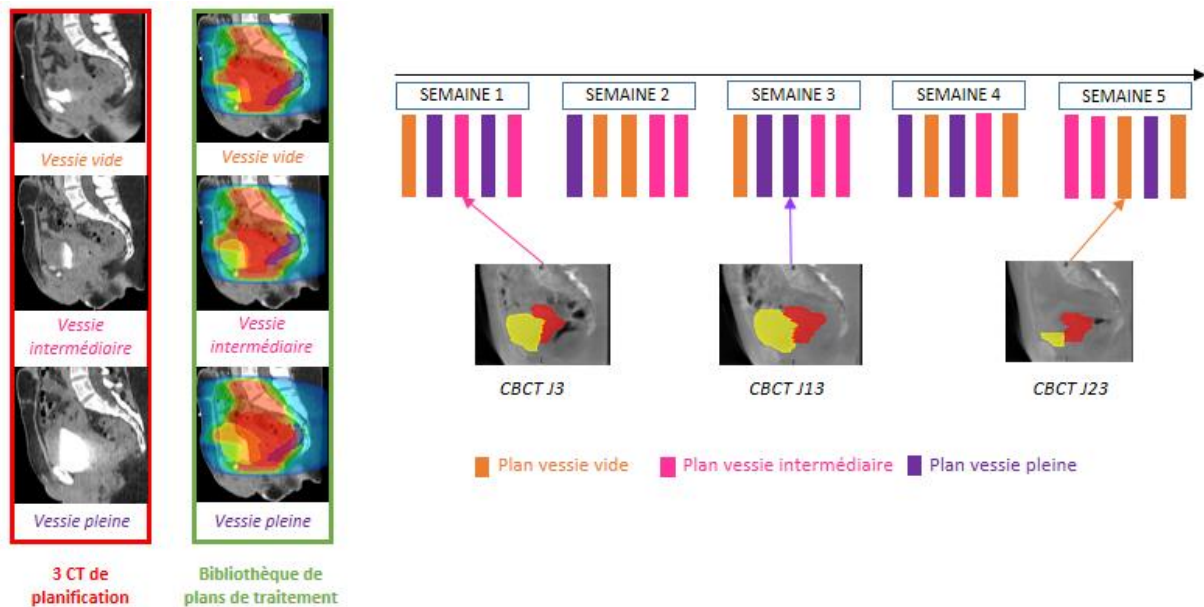


Figure 1.5. Exemple d'une stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement pour un cancer du col de l'utérus

La mise en œuvre d'une stratégie de RTA dépend notamment de la localisation tumorale et des types de mouvements/variations anatomiques. De plus, elle n'est pas envisageable pour tous les patients du fait des ressources humaines et techniques à disposition et du bénéfice clinique non encore formellement démontré. Une possibilité pour cibler les patients nécessitant une modification de leur plan de traitement est de suivre la dose à la séance et de la comparer à la dose initialement planifiée (dose de référence validée par le radiothérapeute). On appelle ce processus la RTA guidée par la dose (*dose guided adaptive radiotherapy : DGART*). Il peut être notamment réalisé par dosimétrie de transit ou avec un calcul de dose à la séance à partir d'images tri-dimensionnelles contenant l'anatomie du jour. Cependant, la réalisation d'un calcul de dose à partir d'images CBCT, MV-CT ou IRM n'est pas triviale. Les problématiques et méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM seront exposées dans la dernière partie de ce chapitre.

Par ailleurs, afin d'estimer la dose délivrée au cours du traitement en cas de variations anatomiques (dose dans des structures déformées), il est nécessaire de réaliser un cumul de dose. Le cumul de dose peut être réalisé séance après séance pour estimer la dose délivrée au bout de X séances de traitement ou à la fin du traitement (N séances, $N \geq X$). Ces doses cumulées peuvent alors être comparées à la dose planifiée initialement. Pour réaliser un cumul de dose, une ou plusieurs déformations de dose doivent être réalisées, afin de mettre l'ensemble des distributions de dose dans un même repère avant de pouvoir les additionner.

Les stratégies de RTA ainsi que les outils et l'organisation nécessaires à sa mise en place seront détaillés dans le chapitre 5 sous forme d'article.

1.1.4 Emergence de l'IRM en radiothérapie

L'IRM offre un meilleur contraste entre les tissus mous que l'imagerie scanner. De ce fait, l'utilisation de l'IRM comme imagerie de référence pour la planification permettrait une délimitation plus précise de certains volumes cibles comme la prostate (22) ou le col utérin (16). Elle permettrait également d'éviter un recalage IRM-CT avec les erreurs associées. La réalisation d'un calcul de dose à partir d'IRM est un sujet en plein essor en radiothérapie. Deux stratégies de traitement intégrant l'IRM sont actuellement envisagées. La première stratégie consiste à remplacer le CT de planification par une IRM de planification, le traitement s'effectue ensuite avec un linac standard. La seconde stratégie consiste à réaliser le traitement avec un appareil IRM-linac où une IRM est acquise à chaque séance avant irradiation. Dans les traitements avec les appareils IRM-linac, les stratégies de RTA tiennent une place centrale. Il est prévu que les plans de traitement puissent être modifiés à chaque séance selon l'anatomie du jour, dans une stratégie de RTA en direct.

La Figure 1.6 récapitule les étapes principales d'un traitement par radiothérapie adaptative guidée par l'imagerie CBCT ou IRM. Le Tableau 1.2 regroupe les avantages et les problématiques des traitements par radiothérapie standard guidée par l'image (CT de planification et CBCT) et des traitements par radiothérapie basée sur IRM (avec ou sans IRM-linac).

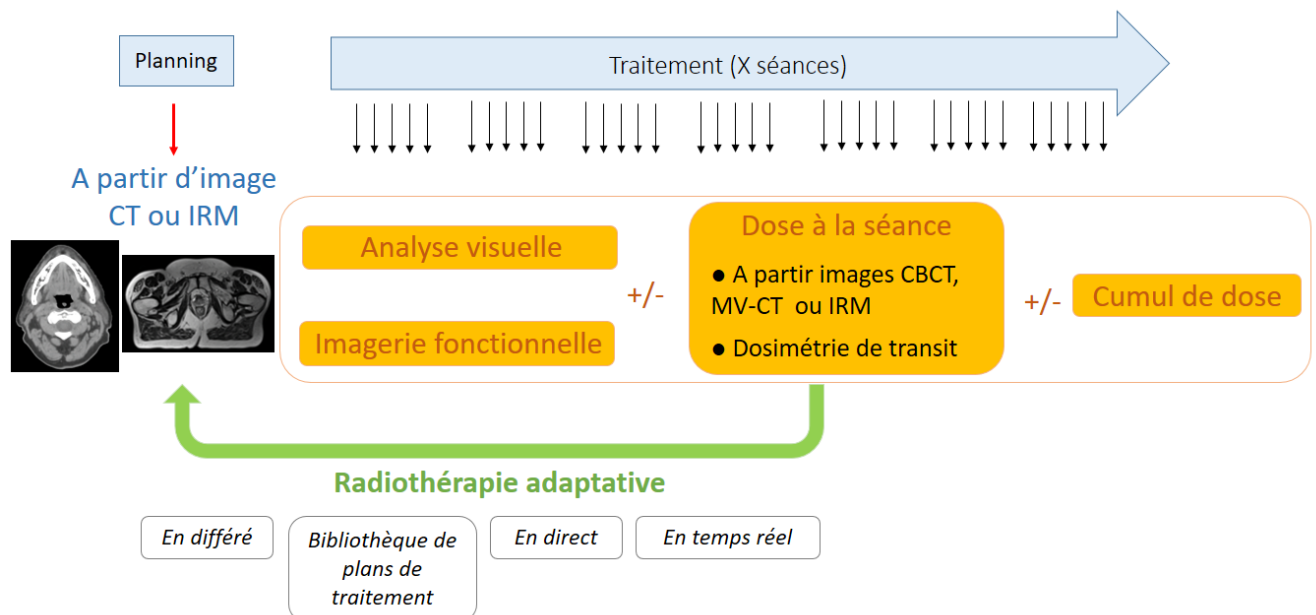


Figure 1.6. Figure récapitulative des workflows de radiothérapie guidée par l'image CBCT ou basée sur l'IRM

		Avantages	Inconvénients/problématiques
Radiothérapie (planification sur CT) guidée par l'image (CBCT)		<ul style="list-style-type: none"> ● Calcul de dose (accès simple aux densités électroniques) ● Résolution spatiale du CT ● Rapidité acquisition CT/CBCT ● Recalage CT/CBCT ● Accessibilité des systèmes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Faible contraste tissu mou du CT → surestimation des volumes d'intérêt (délinéations moins précises) ● Imagerie anatomique seulement ● Dose liée à l'imagerie (CT + CBCT)
Radiothérapie basée sur IRM	IRM de planification et traitement sur linac standard	<ul style="list-style-type: none"> ● Meilleur contraste tissus mous (délinéations plus précises) ● Diversité des séquences ● Imagerie fonctionnelle ● Non ionisant 	<ul style="list-style-type: none"> ● Calcul de dose (pas information sur la densité électronique) ● Distorsions dans les images IRM ● Recalage IRM-CBCT (fiduciels ?) ● Acquisition en position de traitement (place contentions et antennes, réduction qualité image avec antennes dédiées RT) ● Patients avec contre-indication ● Disponibilité restreinte des IRM pour les services de radiothérapie
	IRM-linac	<ul style="list-style-type: none"> ● Meilleur contraste tissus mous (délinéations plus précises) ● Diversité des séquences ● Imagerie fonctionnelle ● Adaptation au jour le jour ● Non ionisant 	<ul style="list-style-type: none"> ● Calcul de dose (pas information sur la densité électronique) ● Distorsions dans les images IRM ● Acquisition en position de traitement (place contentions et antennes, réduction qualité image avec antennes dédiées RT) ● Patients avec contre-indication ● Coût

Tableau 1.2. Avantages et problématiques des traitements par radiothérapie classique et basée sur IRM

1.2 Emergence de l'apprentissage profond (*deep learning*) en radiothérapie

1.2.1 Principe de l'apprentissage statistique (*machine learning*) et de l'apprentissage profond (*deep learning*)

L'intelligence artificielle est un ensemble de techniques qui ont pour objectif de reproduire automatiquement à partir d'une machine certaines tâches cognitives (e.g la perception, la vision, le raisonnement, traitement du langage, etc.) réalisées par un humain (ou tout autre animal). L'apprentissage statistique (*machine learning*) est un ensemble de méthodes d'intelligence artificielle

qui ont pour particularité d'imiter partiellement l'apprentissage cognitif humain pour effectuer les tâches pour lesquelles elles ont été développées. Ces méthodes sont constituées d'une étape d'apprentissage et une étape d'application. La phase d'apprentissage consiste à déterminer de manière itérative les paramètres optimaux d'un modèle à l'aide d'informations extraites d'un jeu de données (pertinent pour le problème à résoudre) et d'un algorithme d'optimisations mathématiques (e.g. descente de gradient stochastique). La phase d'application vise à appliquer le modèle optimisé sur de nouvelles données (qui n'ont pas été utilisées durant la phase d'apprentissage) afin de réaliser la tâche donnée.

Les réseaux de neurones sont un sous-ensemble de méthodes de machine learning. Ces méthodes ont pour objectif de reproduire de manière partielle le fonctionnement du cerveau humain pour réaliser la tâche pour laquelle elles ont été développées. Elles sont composées d'un ensemble d'unités simples (fonctions mathématiques appelées neurones artificiels) qui mises en connexion permettent d'effectuer cette tâche, à l'instar des neurones biologiques et des synapses. L'architecture du réseau de neurones est la manière dont les neurones artificiels sont connectés entre eux. L'une des architectures la plus connue est le perceptron multicouches. Cette architecture est composée de trois couches de neurones : la couche d'entrée, les couches cachées, et la couche de sortie. La couche d'entrée permet de lire les données d'entrée du modèle (variables explicatives). Les couches cachées ont pour objectif de synthétiser et d'extraire l'information pertinente contenue dans les données d'entrées. La couche de sortie représente le résultat final du réseau, l'estimation de la donnée à prédire. La Figure 1.7 est un perceptron multicouches ayant plusieurs couches cachées.

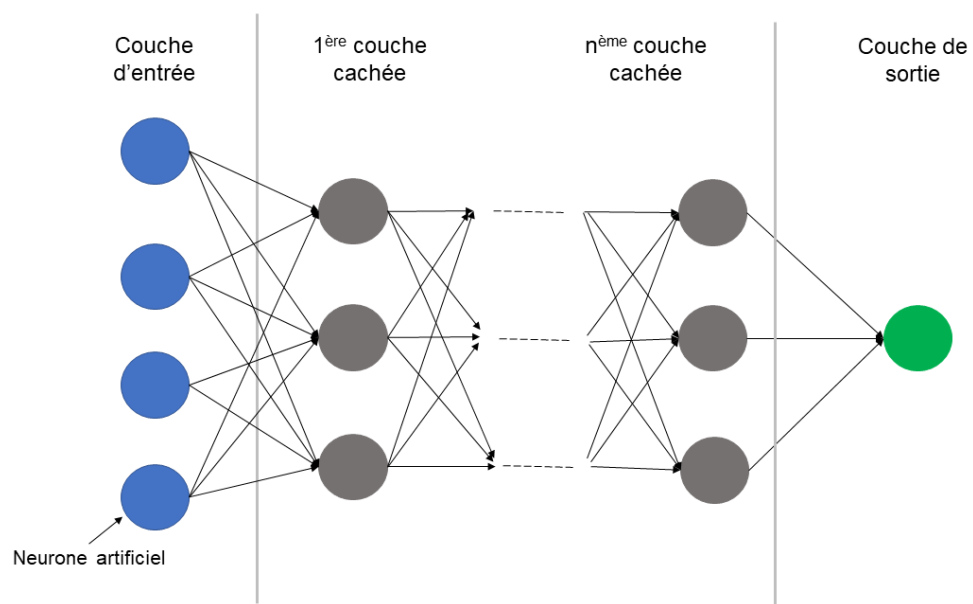


Figure 1.7. Architecture du perceptron multicouches (n couches cachées)

La Figure 1.8 schématise le principe d'un neurone artificiel. Soit y un neurone donné, sa valeur de sortie est une combinaison linéaire pondérée des neurones qui l'ont précédées x_0, \dots, x_n . Les poids associés aux neurones x_0, \dots, x_n sont notés w_1, \dots, w_n . In fine, une fonction non linéaire appelée fonction d'activation est appliquée à la valeur de sortie de y afin de permettre la résolution de problèmes non linéaires.

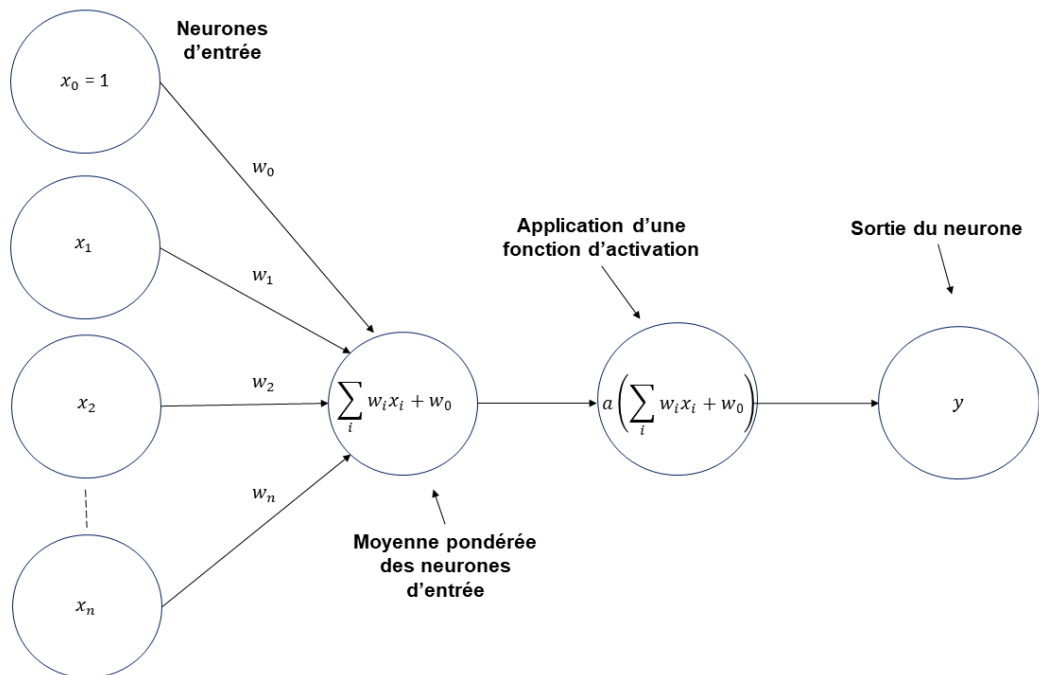


Figure 1.8. Schéma d'un neurone artificiel

Les méthodes d'apprentissage profond (deep learning) sont un ensemble de méthodes de réseaux de neurones où le nombre de couches cachées est très élevé. Yann Le Cun, l'un des pionniers de l'apprentissage profond, le définit ainsi : « Deep learning allows computational models that are composed of multiple processing layers to learn representations of data with multiple levels of abstraction. » (23). La Figure 1.9 illustre la place du deep learning dans le domaine de l'intelligence artificielle et du machine learning.

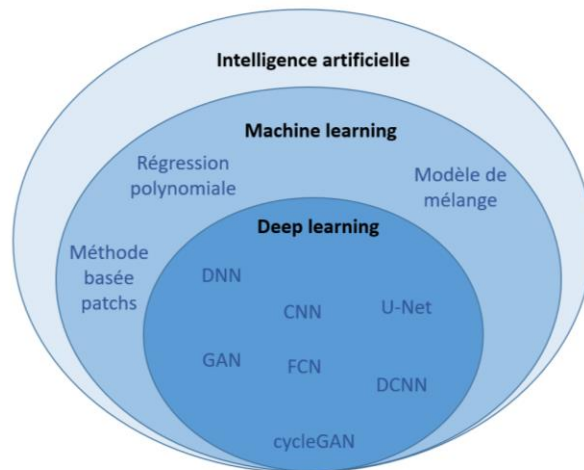


Figure 1.9. Place du deep learning vis-à-vis du machine learning et de l'intelligence artificielle

Il existe de multiples architectures de réseaux d'apprentissage profonds. Un exemple très connu d'architecture de réseaux d'apprentissage profond est le réseau antagoniste génératif (generative adversarial network : GAN). Le GAN est composé de deux réseaux de neurones : un générateur et un discriminateur. Le principe de cette architecture est illustré dans la Figure 1.10. Dans cette figure, X sont les vraies données et X' les données générées par le générateur. Le générateur apprend à générer des données de plus en plus réalistes. Tandis que le discriminateur apprend à identifier si ses données d'entrée sont réelles ou générées.

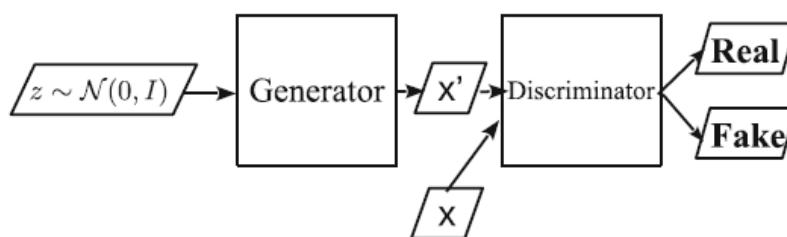


Figure 1.10. Exemple de méthode de deep learning (Generative Adversarial Network: GAN) [Source : Thaler and Menkovski (24)]

1.2.2 Applications en radiothérapie

Le machine learning (en particulier le deep learning) a de multiples applications en radiothérapie, et ceux à différentes étapes du workflow. De manière non-exhaustive, nous pouvons citer : l'acquisition d'image de planification, le recalage d'image, la segmentation, la planification dosimétrique, l'assurance qualité, la radiothérapie adaptative, la prédiction de toxicité, le radiomics, etc. (25–28). Par la suite nous énumérons les principaux enjeux étudiés dans la littérature.

L'enjeu de l'imagerie CT (imagerie de référence pour la planification dosimétrique) est la balance qualité image – dose. Des algorithmes de machine learning ont été proposés lors de la reconstruction des images pour améliorer la qualité image et réduire la dose liée à l'imagerie.

De nombreux outils de segmentation automatique sont désormais disponibles. Les méthodes les plus souvent retrouvées étaient jusqu'alors des méthodes atlas (basée sur du recalage déformable à partir d'une bibliothèque de données patients = atlas). Les méthodes de machine learning ont montré leur performance pour la délimitation des OAR de plusieurs localisations anatomiques, avec un gain de temps considérable par rapport aux méthodes atlas (29).

Concernant la planification dosimétrique, plusieurs axes sont explorés avec des méthodes de machine learning : la planification automatique, la génération de pseudo-CT pour un calcul de dose (30) ou encore la prédiction de plans « délivrables » (31, 32).

Le contrôle qualité à chaque étape du workflow patient peut être également envisagé par une approche d'intelligence artificielle utilisant du big data (33). Une équipe a également développé un algorithme de machine learning pour déterminer les patients ORL candidats à une re planification en cours de traitement en utilisant des données anatomiques et dosimétriques (34).

Dans ce travail de thèse nous nous intéressons à l'application des méthodes du machine learning, et en particulier du deep learning, pour la génération d'images synthétiques de CT (pseudo-CT) à partir d'images CBCT ou IRM.

1.3 Etat de l'art du calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM

Au cours de cette troisième partie du chapitre, un état de l'art des méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT et un état de l'art sur les méthodes de calcul de dose à partir d'IRM seront présentés.

1.3.1 Calcul de dose à partir d'images CBCT : état de l'art

1.3.1.1 Introduction

L'état de l'art des méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT sera présenté ici sous forme d'article. Cet article a été rédigé en début de thèse, en collaboration avec Marc Céleste, et publié en français dans le journal Cancer/Radiothérapie. Des compléments à cet article ainsi qu'un tableau récapitulatif actualisé avec les études publiées depuis l'acceptation de l'article (Tableau 1.3), seront enfin proposés.

1.3.1.2 Article « Calcul de dose de radiothérapie à partir de tomographies coniques : état de l'art »

Calcul de dose à partir d'images Cone Beam CT : état de l'art

A. Barateau^{a,b*}, M. Céleste^c, C. Lafond^{a,b,c}, O. Henry^c, S. Couespel^c, A. Simon^{a,b}, O. Acosta^{a,b}, R. De Crevoisier^{a,b,c}, N. Perichon^c

a. INSERM, LTSI, U1099, 35000 Rennes, France

b. Université de Rennes 1, LTSI, 35000 Rennes, France

c. Département de Radiothérapie - Centre Eugène Marquis, rue de la Bataille Flandres
Dunkerque - CS 44229 - 35042 Rennes Cedex, France

Titre courant : Calcul de dose à partir d'images CBCT

Title: CBCT-based dose calculation



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Calcul de dose de radiothérapie à partir de tomographies coniques : état de l'art



External beam radiotherapy cone beam-computed tomography-based dose calculation

A. Barateau^{a,b,*}, M. Céleste^c, C. Lafond^{a,b,c}, O. Henry^c, S. Couespel^c, A. Simon^{a,b}, O. Acosta^{a,b}, R. de Crevoisier^{a,b,c}, N. Périchon^c

^a Inserm U1099, campus de Beaulieu, 263, avenue du Général-Leclerc, 35000 Rennes, France

^b Laboratoire traitement du signal et de l'image (LTSI), université Rennes 1, campus de Beaulieu, 263, avenue du Général-Leclerc, CS 74205, 35042 Rennes cedex, France

^c Département de radiothérapie, centre Eugène-Marquis, rue de la Bataille-Flandres-Dunkerque, CS 44229, 35042 Rennes cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 mars 2017 Reçu
sous la forme révisée le 6 juin
2017

Accepté le 7 juillet 2017

Mots clés :

Radiothérapie
Cone beam-computed tomography (CBCT)
Calcul de dose

Résumé

En radiothérapie externe, la planification dosimétrique est basée sur des images tomographiques. Une conversion des nombres Hounsfield, contenus dans ces images, en densité électronique (ou physique) est nécessaire pour réaliser un calcul de dose tenant compte des hétérogénéités. Dans un processus de radiothérapie guidée par l'image (*image-guided radiotherapy*), la tomographie conique est utilisée pour visualiser et recalibrer les structures anatomiques. Le calcul de dose sur tomographie conique est attrayant dans une perspective de « rapporter » et de suivre la dose délivrée à la séance, notamment dans un contexte de radiothérapie adaptative guidée par la dose. La précision attendue du calcul de dose sur tomographie conique est contrainte par la qualité image, la variation des nombres Hounsfield et les dimensions restreintes du volume d'acquisition. L'analyse de la littérature permet d'identifier trois types de stratégies de calcul de dose sur tomographie conique : l'utilisation de courbes de correspondance entre nombres Hounsfield et densités, l'affectation de densités aux différentes structures segmentées et l'utilisation du recalage déformable entre les scanographies et tomographies coniques. Les résultats de la littérature montrent des écarts entre les doses calculées sur tomographie conique et celles calculées sur scanographie souvent inférieurs à 3 %, toutes méthodes confondues. Néanmoins, le calcul de dose sur tomographie conique nécessite une certaine prudence car ces écarts peuvent atteindre 10 % avec une méthode inadaptée. Bien qu'aucune méthode de calcul de dose sur tomographie conique ne se détache nettement des autres, certaines se montrent prometteuses et nécessitent d'être associées à une automatisation pour une mise en œuvre en routine clinique.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Keywords:

Radiotherapy
Cone beam-computed tomography (CBCT) Dose
calculation

In external beam radiotherapy, the dose planning is currently based on computed tomography (CT) images. A relation between Hounsfield numbers and electron densities (or mass densities) is necessary for dose calculation taking heterogeneities into account. In image-guided radiotherapy process, the cone beam CT is classically used for tissue visualization and registration. Cone beam CT for dose calculation is also attractive in dose reporting/monitoring perspectives and particularly in a context of dose-guided adaptive radiotherapy. The accuracy of cone beam CT-based dose calculation is limited by image characteristics such as quality, Hounsfield numbers consistency and restrictive sizes of volume acquisition. The

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a.barateau@rennes.unicancer.fr (A. Barateau).

<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.07.050>

1278-3218/© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

analysis of the literature identifies three kinds of strategies for cone beam CT-based dose calculation: establishment of Hounsfield numbers versus densities curves, density override to regions of interest, and deformable registration between CT and cone beam CT images. Literature results show that discrepancies between the reference CT-based dose calculation and the cone beam CT-based dose calculation are often lower than 3%, regardless of the method. However, they can also reach 10% with unsuitable method. Even if the accuracy of the cone beam CT-based dose calculation is independent of the method, some strategies are promising but need improvements in the automating process for a routine implementation.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1.1.1.1. Introduction

La radiothérapie guidée par l'image s'est peu à peu imposée dans le paysage de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), dans le but d'obtenir une précision accrue du positionnement du patient, et plus précisément de la tumeur, sous la machine de traitement. Le guidage par l'image repose sur l'acquisition régulière d'images lors des séances de traitement, ces images pouvant être en deux, trois, voire quatre dimensions (2D, 3D, 4D), selon les localisations anatomiques [1-3]. La tomographie conique (aussi appelée *cone beam-computed tomography* [CBCT]), est la modalité d'imagerie tridimensionnelle la plus répandue pour les besoins de guidage par l'image. Cette modalité est directement embarquée sur les accélérateurs linéaires d'électrons standards via un couple tube à rayons X-détecteur [4]. Des centaines de projections sont acquises en une rotation unique de l'imageur. Le volume d'acquisition est ensuite reconstruit en trois dimensions à l'aide d'un algorithme de Feldkamp [5]. Les tomographies coniques sont comparées et recalées par rapport aux images tomodensitométriques de planification dans une pratique de guidage par l'image standard.

Une autre application séduisante des tomographies coniques est leur utilisation pour un calcul de dose à la séance. Ce suivi est justifié pour au moins deux raisons. La première est de pouvoir rendre compte de la dose effectivement délivrée à la séance, par rapport à celle planifiée, éventuellement avec un cumul de dose des différentes séances [6,7]. La deuxième finalité s'inscrit dans une démarche de radiothérapie adaptative. Cette radiothérapie adaptative peut être guidée par la dose, consistant à délivrer un traitement basé sur une ou plusieurs replanifications déclenchées sur un constat de surdosage des organes à risque ou de « sous-dosage » du volume cible tumoral [8-11]. Ceux-ci résultent de variations anatomiques éventuelles (fonte tumorale, amaigrissement, mobilité des organes, etc.) survenant au cours du traitement [12-17]. La radiothérapie adaptative peut aussi être guidée par la détection de modifications de marqueurs morphologiques déclenchant les replanifications. En outre, une fois la décision de replanification prise sur la base des informations des tomographies coniques, se pose la question de réaliser cette replanification sur de nouvelles images tomodensitométriques ou bien d'utiliser la tomographie conique elle-même. Cette dernière hypothèse implique, d'une part, la possibilité du calcul de dose et, d'autre part, une délimitation précise des volumes d'intérêt (organes à risque et volumes cibles). Deux types de replanification peuvent être distingués : les replanifications en temps réel (*online*) et les replanifications en différé (*offline*). Les replanifications en temps réel basées sur la tomographie conique [18,19] permettraient de prendre en compte l'anatomie du jour, pour des cas particuliers (« urgents ») ou pour pallier des modifications anatomiques aléatoires [20,21]. Les replanifications en différé, toujours à partir de la tomographie conique, seraient quant à elles envisagées pour s'affranchir d'une acquisition tomodensitométrique lors de modifications anatomiques progressives et parfois prévisibles telles que celles rencontrées dans les tumeurs de la sphère ORL.

Enfin, en complément des structures anatomiques délimitées, la possibilité de réalisation d'un calcul de dose nécessite de connaître les informations quantitatives contenues dans les images, c'est-à-dire, les densités électroniques (ou physiques) des tissus imagés. Cela n'est pas réalisable aisément pour les tomographies coniques. En effet, les principales difficultés du calcul de dose à partir de tomographies coniques sont liées à la qualité image moindre par rapport aux images tomodensitométriques, à la variation des nombres Hounsfield et aux dimensions restreintes du champ de vue. Les nombres Hounsfield de la tomographie conique dépendent de nombreux paramètres, contrairement aux nombres Hounsfield de la tomodensitométrie du fait de la géométrie conique du faisceau du tomographe conique et donc d'une diffusion plus importante du rayonnement que pour une acquisition tomodensitométrique.

Cet article est une revue de la littérature dont l'objectif est de présenter et d'analyser les différentes stratégies de calcul de dose à partir de tomographies coniques, en se limitant aux imageurs de basse énergie les plus répandus en France (On-Board Imager® [OBI, Varian]) et (XVI [Elekta]).

1.1.1.2. Principales problématiques du calcul de dose à partir de tomographies coniques

Les systèmes de planification de traitement requièrent les densités électroniques (ou physiques) des tissus imagés pour la prise en compte des hétérogénéités dans le calcul de dose [22,23]. Ces densités sont obtenues via une courbe de conversion entre nombres Hounsfield et densités, établie sur la base d'images d'objets tests, plus couramment appelés fantômes, pour un scanographe et une tension donnés. Les nombres Hounsfield permettent de traduire l'atténuation des tissus imagés par rapport à l'atténuation de l'eau. Leur définition consiste en un rapport de la différence du coefficient d'atténuation d'un voxel et du coefficient d'atténuation de l'eau sur le coefficient d'atténuation de l'eau, multiplié par un facteur 1000. Cette convention a été mise en place pour les imageurs tomodensitométriques. Les modalités de la tomodensitométrie et de la tomographie conique diffèrent sous plusieurs aspects (Tableau 1) entraînant une variabilité plus importante des nombres Hounsfield des tomographies coniques, ce qui rend difficile la détermination des densités des tissus imagés sur les tomographies coniques. Les principales problématiques de calcul de dose sur tomographies coniques sont :

- la qualité image qui impacte la précision de la délimitation des structures d'intérêt ;
- la variation des nombres Hounsfield, qui impacte les valeurs de densité des tissus donc la fiabilité de la prise en compte des hétérogénéités et in fine, la distribution de dose ;
- ainsi que les dimensions limitées des volumes d'acquisition, qui impactent la justesse des structures délimitées et également l'évaluation des doses reçues sur ces structures (du fait du volume incomplet).

Tableau 1

Description générale des modalités d'acquisition de tomodensitométrie et tomographie conique et caractéristiques des tomographies coniques par rapport aux tomodensitométries.

Acquisition des images tomodensitométries		Caractéristiques des tomographies coniques par rapport aux	
Tomodensitométrie		Tomographie conique	
Caractéristique du faisceau de photons de l'imageur	Éventail (<i>fan beam</i>) de quelques centimètres de largeur	Conique (<i>cone beam</i>) de la taille du détecteur	Augmentation du rayonnement diffusé au niveau du détecteur Augmentation du bruit dans l'image et dégradation de la résolution haut et bas contraste Effet de durcissement du faisceau dans certaines configurations, dégradation de l'homogénéité et de la constance des nombres Hounsfield
Détecteur de l'imageur de quelques centimètres de largeur	Barrette courbe de détecteurs	Détecteur plan en silicium amorphe (environ 40 cm × 40 cm)	
Modalités d'acquisition du détecteur associées à un mouvement longitudinal de la table	Multirotations du tube et de la table	Rotation unique du tube et du détecteur sur un angle maximal de 360°	
Dimensions maximales du champ de reconstruction	Axe tête-pieds : corps entier FOV : 50 à 70 cm selon les constructeurs	Axe tête-pieds : 16 cm (OBI)/21 cm (XVI) FOV : 26 cm de diamètre (ORL) et 50 cm de diamètre (pelvis)	Perte d'informations en périphérie
Temps d'acquisition 4D)	Quelques secondes (excepté)	De 30 secondes à quelques minutes	Artefacts de mouvement

FOV : *field-of-view* (champ de vue) ; OBI : On-Board Imaging® (Varian) ; XVI : X-ray Volume Imaging (Elekta).**Tableau 2**

Méthodes d'amélioration de la qualité des tomographies coniques en vue d'un calcul de dose de radiothérapie sur ce type d'images.

Problématique des tomographies coniques	Méthode d'amélioration de la tomographie conique	Principe de la méthode
Informations incomplètes nécessaires pour le calcul de la dose	Augmentation des dimensions du volume image	Créer ou acquérir l'information manquante des tomographies coniques : juxtaposition de deux tomographies coniques consécutives [32] ; données manquantes remplacées par celles de la tomographie conique [27] ; récupération des données de projections de tomographies coniques pour la définition du contour externe [33] ; affectation de densité équivalente à l'eau aux tissus manquants ; réplication des coupes aux extrémités du volume d'acquisition de la tomographie conique
Artefacts de coupure au centre de l'image	Amélioration de la qualité d'image dans une région d'intérêt	Acquisition avec des résolutions différentes dans le volume [31]
Artefacts de rotation d'acquisition de l'imageur	Modification des paramètres	Ajustement de la vitesse de rotation du bras, de la taille du filament, de la durée des impulsions [30]
Artefacts liés au rayonnement diffusé	Correction du rayonnement diffusé lié au détecteur et au patient	Trois types de méthodes : i) physique : gap d'air, grille antidiffusion, filtre papillon ; ii) estimation à partir des projections mesurées puis soustraction (mesure, modèle analytique, méthodes Monte-Carlo [27,34]) ; iii) traitement post-acquisition

2.1. Qualité de la tomographie conique

La qualité de l'image se quantifie par la détermination de grandeurs caractéristiques, à savoir le rapport signal sur bruit, le bruit dans l'image, la résolution spatiale du système, l'uniformité et les résolutions à haut et bas contrastes. Ces grandeurs sont obtenues en réalisant des images d'objets test connus, possédant des inserts ou modules spécifiques. Elles permettent de comparer la qualité image entre imageurs ou entre protocoles d'acquisition d'un même imageur. La principale cause de dégradation de la qualité de la tomographie conique est la présence de rayonnement diffusé, du fait de la géométrie conique du faisceau.

Par ailleurs, la tomographie conique est sujette à de nombreux artefacts [24,25]. Leur origine peut être physique (durcissement du faisceau, modification du spectre du faisceau, rayonnement diffusé, etc.), informatique (algorithme de reconstruction, limitation de la puissance de calcul) ou encore technologique (performances des capteurs, asservissement des capteurs, etc.).

Certaines localisations sont plus sujettes à certains artefacts que d'autres, notamment le thorax du fait des mouvements cardiaques et respiratoires [26-28]. Les tumeurs de la sphère ORL et de la région pelvienne sont plutôt confrontées aux artefacts de coupure (« streaking artefacts ») liés aux plombages dentaires ou à la présence de prothèse(s).

Plusieurs études ont recours aux différents traitements de tomographies coniques avant de les utiliser pour un calcul de dose. Ces traitements d'image peuvent être une diminution de la diffusion dans la tomographie conique [27,29] ou encore une diminution des différents artefacts dans l'image [30,31]. Le Tableau 2 décrit certaines méthodes étudiées dans la littérature.

La délimitation des volumes cibles et des organes à risque est une étape nécessaire à la planification d'une radiothérapie externe. Celle-ci nécessite, pour le médecin radiothérapeute, une qualité image suffisante. Du fait de la qualité des tomographies coniques, très peu d'études ont évalué la délimitation entre plusieurs opérateurs et un même opérateur sur tomographies coniques. La plupart des études portent plutôt sur la comparaison entre contours manuels et propagation automatique [6,35]. Les évaluations récentes des solutions de propagation de contours après recalage déformable entre les scanographies et les tomographies coniques sont encourageantes [36-38], même si elles nécessitent toujours une vérification a posteriori par un expert. Les résultats varient selon la localisation anatomique, qui rend compte de la variabilité des volumes des différentes structures, et également selon l'algorithme utilisé [39,40]. Cette problématique ne sera pas développée dans cette revue.

L'amélioration de la qualité de la tomographie conique est activement étudiée par différentes équipes, pour permettre, d'une part,

le calcul de dose sur tomographie conique, et d'autre part, la délinéation, elle devra probablement passer par des améliorations des détecteurs, des tubes à rayons X et des logiciels de commande des imageurs.

2.2. Variations des nombres Hounsfield de la tomographie conique selon les conditions d'acquisition

Les nombres Hounsfield de la tomographie conique (exprimés en UH_{CBCT}) dépendent plus fortement des conditions de réalisation des images que ceux de la scanographie. Les principaux facteurs d'influence sont, d'une part, les paramètres d'acquisition de l'imageur tels que la tension d'acquisition, la charge, le nombre de projections ou encore les dimensions du champ de vue, et d'autre part, les caractéristiques des « objets » imagés telles que la position, les dimensions, les formes, les structures ou encore les densités [41–44].

Les fantômes utilisés pour établir une courbe de conversion entre les nombres Hounsfield et les densités doivent être choisis avec des compositions chimiques et des densités proches de celles des tissus humains. En effet, certains fantômes présentent des inserts qui ne sont pas de « bons » équivalents tissus [41,42]. C'est le cas de l'insert de Téflon®, l'insert le plus dense du fantôme Catphan qui contient de la fluorine tandis que les tissus osseux sont constitués de calcium et de phosphore qui présentent un numéro atomique (Z) plus élevé. Afin de remédier à ce problème, Elstrøm et al. ont proposé une calibration stœchiométrique comme décrite par Schneider et al. [45,46].

Des études sur fantômes, menées par Hatton et al., Rong et al. ou Li et al., ont montré qu'une variation de milieu diffusant dans la direction radiale ou dans la direction axiale de l'objet acquis a un impact important sur la valeur des nombres Hounsfield de la tomographie conique [41,44,47]. Un agrandissement du diamètre du fantôme entraîne une augmentation pouvant atteindre 450 UH_{CBCT} pour les inserts de faibles densités (de type air ou poumons) et une diminution jusqu'à 1000 UH_{CBCT} des inserts de fortes densités (de type os). L'extension de la longueur du fantôme entraîne une augmentation de 20 à 90 UH_{CBCT} pour les inserts de faibles densités et une diminution d'environ 200 UH_{CBCT} pour les inserts de fortes densités.

La variation des nombres Hounsfield de la tomographie conique dans la direction axiale, c'est-à-dire, en fonction de l'angle d'ouverture du faisceau, peut atteindre plus de 100 UH_{CBCT} sur une longueur de 3 cm. La position de l'insert, centrale ou périphérique, entraîne également des variations pouvant atteindre 400 UH_{CBCT} .

La forte dépendance des nombres Hounsfield de la tomographie conique à la quantité de volume diffusant et donc à la corpulence des patients est un argument en faveur de l'établissement d'une courbe de conversion entre les nombres Hounsfield et densités par patient (section 3.1.1.2).

Par ailleurs, l'impact des écarts des nombres Hounsfield de la tomographie conique observés en termes de dose reste difficilement quantifiable. Thomas a rapporté en 1999 qu'un écart de 8 % sur les nombres Hounsfield de la tomographie conique entraîne un écart de dose de l'ordre de 1 % [23]. Ce résultat reste un ordre de grandeur car il dépend de la localisation anatomique, de la complexité du plan de traitement, de la présence ou non d'hétérogénéités, de l'algorithme de calcul ainsi que de la métrique d'évaluation. Davis et al. ont repris des études qui quantifiaient l'impact dosimétrique des variations de nombres Hounsfield de la tomographie conique ou de la tomographie conique en distinguant les localisations anatomiques, les techniques d'irradiation (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, RCM, arthrothérapie volumétrique modulée [VMAT]) et les algorithmes de calcul de dose [48]. Poludniowski et al. ont rapporté qu'un écart de 50 UH_{CBCT}

implique des écarts dosimétriques inférieurs à 3 %, pour trois localisations anatomiques différentes (crâne, prostate et vessie) [29]. Ainsi, l'établissement d'une relation unique entre nombres Hounsfield et densités dans le but d'un calcul de dose sur tomographies coniques est complexe car elle dépend fortement des conditions d'acquisition telles que la géométrie d'acquisition, les paramètres d'acquisition ou encore la localisation anatomique.

2.3. Dimensions restreintes des tomographies coniques

Les dimensions restreintes du champ de vue des tomographies coniques sont une des problématiques majeures du calcul de dose sur tomographies coniques. En effet, dans la direction tête-pieds, la longueur d'acquisition des tomographies coniques est limitée par l'angle d'ouverture du faisceau conique, avec des dimensions maximales de 16 ou 21 cm (selon l'imageur). Ces dimensions sont parfois insuffisantes pour couvrir la totalité de certains volumes cibles (aires ganglionnaires, par exemple) ou d'organes à risque à distance de l'isocentre. Par ailleurs, les images sont régulièrement tronquées latéralement pour différentes raisons : largeur du patient importante (pelvis), utilisation d'un petit champ de vue (ORL), ce qui implique des résultats dosimétriques aberrants avec les techniques de RCM ou d'arthrothérapie volumétrique modulée.

Plusieurs stratégies d'agrandissement du champ de vue de la tomographie conique sont envisagées dans la littérature afin de permettre un calcul de dose [28,32,49]. Un agrandissement peut être réalisé en tenant compte des informations de la tomographie conique en dehors de la tomographie conique (à l'aide d'un recalage rigide). Ainsi, l'image résultante est un mixte des deux jeux de tomographies coniques et tomographies coniques, permettant d'inclure les données (contours et densités) qui étaient manquantes sur la tomographie conique seule. Une autre méthode consiste à récupérer la structure du contour externe du patient provenant de l'image tomographique et d'affecter une densité de 1 aux voxels compris dans cette structure mais n'appartenant pas au contour externe de la tomographie conique.

En conclusion, le calcul de dose sur tomographies coniques peut être envisageable à condition de prendre en compte les difficultés évoquées dans cette partie.

3. Stratégies de calcul de dose à partir de tomographies coniques

Jusqu'à présent, trois types de méthodes de calcul de dose à partir de tomographies coniques ont été évaluées dans la littérature :

- l'utilisation d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités propre au tomographe conique ;
- l'affectation de valeurs de densités à des structures après segmentation des images ;
- ou encore l'utilisation d'algorithmes de recalage déformable permettant de conserver les densités de l'image tomographique en intégrant les déformations géométriques de la tomographie conique.

Ces trois stratégies sont détaillées dans cette partie, leur principe, avantages et inconvénients sont résumés dans le [Tableau 3](#).

3.1. Stratégies faisant appel à des relations entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités

Cette première approche fait intervenir une courbe de correspondance entre les nombres Hounsfield provenant de tomographies coniques et les densités associées ([Fig.1](#)).

Tableau 3

Principe, avantages et inconvénients des méthodes de calcul de dose de radiothérapie à partir de tomographies coniques.

Méthodes de calcul	Principe	Avantages	Inconvénients
Correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités (Fig. 1)	Établissement d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités (à partir de tomographies coniques de fantômes ou de patients)	Méthode de référence pour les tomodensitométries Simplicité et rapidité de la méthode Précision acceptable en l'absence de mouvement de l'anatomie lors de l'acquisition des tomographies coniques	Dépendance du protocole d'acquisition et de la corpulence du patient. Implique plusieurs courbes Risque d'erreur dans le choix de la courbe Qualité de l'image (artefacts)
Affectation de densités (Fig. 2)	Affectation de densités (ou de nombres de Hounsfield) provenant de la tomodensitométrie de planification, d'un groupe de patients ou de la littérature, sur les tomographies coniques préalablement segmentées (par classes de densités ou par structure d'intérêt)	Précision acceptable avec peu de classes de densités (selon la localisation anatomique) Simplicité de la méthode Possibilité d'automatisation du processus	Vérifications manuelles de la segmentation Segmentation limitée par la qualité image Recalage rigide entre tomodensitométries et tomographies coniques Précision dépendante de la localisation
Création d'une pseudotomodensitométrie après recalage élastique (Fig. 3)	Recalage élastique entre les tomodensitométries de planification et les tomographies coniques, puis application du champ de déformation obtenu sur les tomodensitométries de planification, créant ainsi une pseudotomodensitométrie	Calcul quasi indépendant des nombres Hounsfield de tomographie conique Propagation automatique des contours possible Possibilité d'automatisation du processus	Normalisation des intensités tomodensitométrie/tomographie conique Évaluation et validation des algorithmes de recalage déformable Validation de la propagation automatique des contours

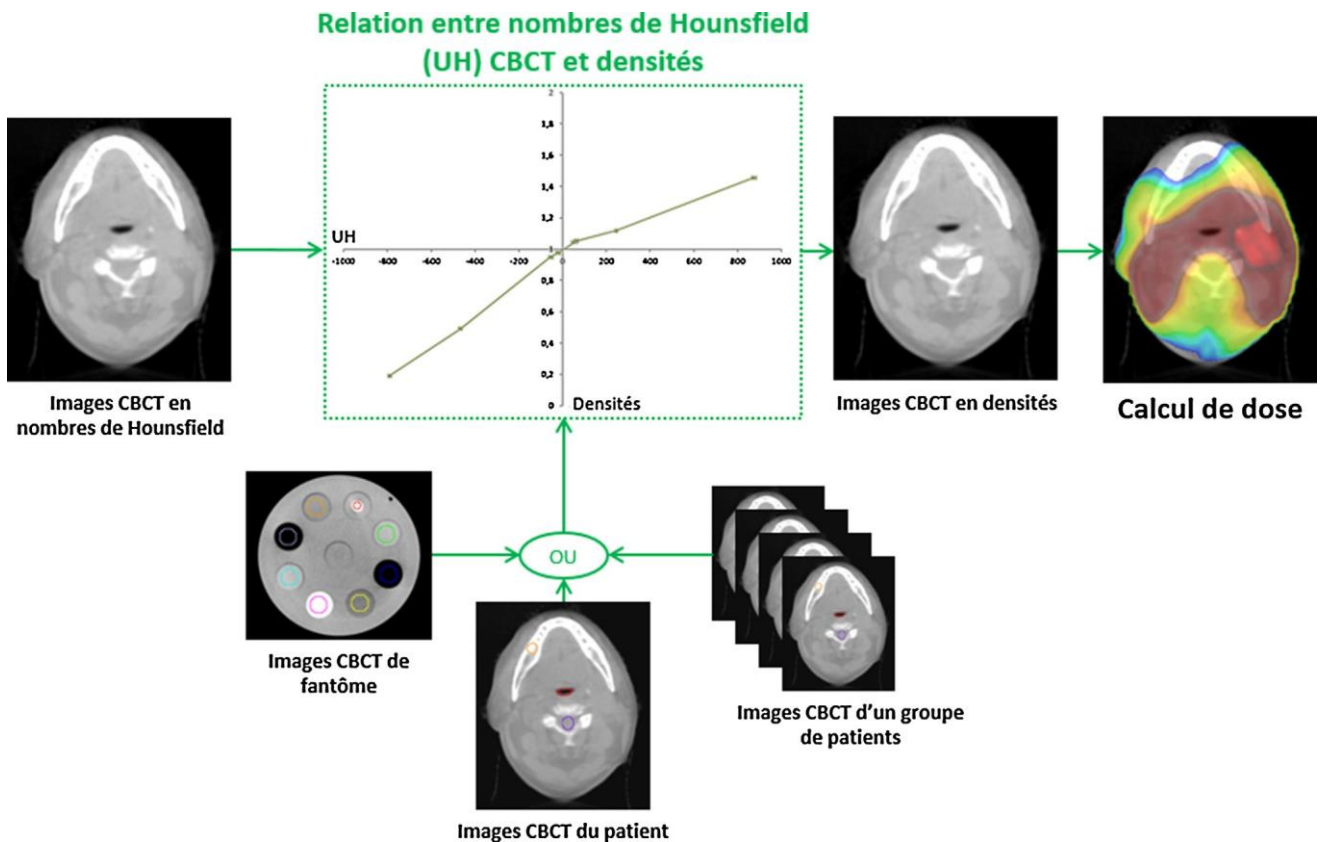


Fig. 1. Calcul de dose de radiothérapie sur tomographie conique à partir de courbe de correspondance entre nombres de Hounsfield (UH) et densités. Cette méthode est basée sur l'utilisation d'une relation entre nombres de Hounsfield de tomographie conique et densités. Celle-ci est obtenue à partir de tomographie conique d'un fantôme comportant des inserts de différentes densités connues, d'un patient, ou bien d'un groupe de patients. Grâce à cette relation entre nombres Hounsfield et densités, les valeurs contenues dans les voxels des tomographies coniques (exprimées en nombres de Hounsfield de tomographie conique) sont converties en densités permettant finalement un calcul de dose. CBCT : tomographie conique.

3.1.1. Principe : détermination d'une relation entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités

La relation entre nombres Hounsfield et densités peut être réalisée à partir de tomographies coniques de fantômes ou de patients.

3.1.1.1. *Méthodes basées sur des fantômes.* Ces méthodes sont basées sur l'établissement d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités en réalisant des acquisitions de fantômes comportant différents inserts dont les densités sont

fournies par le constructeur. Certains de ces fantômes sont adaptés aux dimensions anatomiques de patients, notamment au crâne, au thorax, à l'abdomen ou au pelvis. Les inserts sont habituellement fabriqués à partir de matériaux équivalents tissus humains pour la gamme d'énergie étudiée (centaines de keV). À partir des images de fantôme acquises, des régions d'intérêt sont définies au niveau des différents inserts. La courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités s'obtient en traçant la densité des inserts en fonction des nombres Hounsfield de

la tomographie conique déterminés dans les différentes régions d'intérêt.

Ces méthodes, actuellement utilisées dans les systèmes de planification dosimétrique (*treatment planning system* [TPS]) pour les calculs de dose sur tomographies coniques, ont été les premières à être appliquées, notamment dans les études de Yang et al., Ding et al. et Yoo et Yin [26,32,50]. Cependant, elles s'avèrent non optimales dans le cas des tomographies coniques et souffrent de nombreuses limitations décrites dans la section 2.1. Des méthodes basées sur les tomographies coniques de patients ont alors été introduites.

3.1.1.2. Méthodes basées sur des images patients

Des études ont évalué la faisabilité d'établir une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités à partir de tomographies coniques issues de patients en utilisant les valeurs de densités issues de la littérature ou des tomographies coniques des patients [28,51,52]. Cette méthode nécessite l'identification de régions d'intérêt homogènes sur les tomographies coniques et l'assignation de valeurs de densités connues (pouvant provenir de la tomographie conique). La courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités s'obtient grâce aux différents points associant une valeur de nombres Hounsfield de la tomographie conique à une valeur de densité. Cette méthodologie est applicable par patient ou par groupe de patients en établissant un critère commun afin de regrouper les patients (localisation anatomique, morphologie, poids, indice de masse corporelle, etc.). Richter et al., par exemple, ont établi des courbes de correspondance entre nombres Hounsfield de la tomographie conique et densités par patient et par groupe de patients (crâne, thorax et pelvis) à partir des valeurs moyennes de nombres Hounsfield de tomographie conique de cinq à sept régions d'intérêt selon la localisation anatomique [51].

3.1.2. Résultats des méthodes faisant appel à des relations entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités

Dans un premier temps, les évaluations ont été réalisées sur des fantômes anthropomorphes. Ces derniers peuvent être des objets test dont des tomographies coniques et tomographies coniques ont été réellement acquises ou des fantômes numériques. Les fantômes anthropomorphes semblent un bon compromis pour réaliser des planifications dosimétriques quasi réalistes par localisation anatomique, même si les interfaces entre les différents matériaux et l'homogénéité des matériaux sont discutables. Ensuite, la précision peut être quantifiée à partir d'images de patients faisant intervenir des variations anatomiques.

3.1.2.1. Résultats sur fantômes.

3.1.2.1.1. Sphère ORL.

Pour la sphère ORL, plusieurs études ont investigué la précision du calcul de dose sur tomographies coniques d'un fantôme anthropomorphe, en utilisant une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités établie à partir d'images de différents fantômes. Rong et al. ont montré des écarts dosimétriques entre une planification en RCMI sur images tomographiques coniques et une sur tomographies coniques d'un fantôme anthropomorphe, inférieurs à 2 % avec une courbe établie à partir du fantôme CIRS062 M de 18 cm de diamètre [44]. Barateau et al. ont évalué le calcul de dose sur tomographies coniques avec des courbes de correspondance entre nombres Hounsfield et densités établies à partir de deux fantômes différents [53]. Les écarts obtenus par rapport à la planification initiale en archthérapie volumétrique modulée, sont inférieurs à 1,1 % avec la courbe établie à partir du fantôme CIRS062 M de 18 cm de diamètre. Tout comme d'autres études, cette étude recommande de ne pas utiliser le fantôme Catphan pour établir une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique

et densités car elle n'est pas adaptée pour le calcul de dose dans les régions de forte densité (insert de Téflon® non représentatif des tissus osseux) [41,42]. Cela remet en question plusieurs études de faisabilité du calcul de dose sur tomographies coniques basées sur une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités établie sur des images du fantôme Catphan [26,32,54].

3.1.2.1.2. Pelvis.

Plusieurs études dosimétriques de la région pelvienne réalisées à partir de tomographies coniques de fantômes anthropomorphes, acquises avec l'imageur OBI® ont montré des écarts inférieurs à 3 % avec la méthode de courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités réalisée à partir de fantôme, toutes techniques confondues (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, RCMI ou archthérapie volumétrique modulée) [26,41,42,53-55]. Yang et al. est une des premières équipes à s'être intéressée au calcul de dose sur tomographies coniques [26]. Ils ont trouvé des écarts dosimétriques inférieurs à 1 % dans leur étude basée sur le calcul de dose en RCMI d'un fantôme anthropomorphe de la région pelvienne, avec une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités établie provenant du fantôme Catphan.

Guan et al. ont étudié l'impact dosimétrique de l'établissement d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités à partir de deux fantômes différents pour différentes énergies de faisceaux, puis sur des plans de traitement en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et RCMI [42]. Ils ont obtenu des écarts dosimétriques par rapport au calcul de dose sur tomographies coniques, plus importants avec la courbe basée sur le Catphan et des écarts plus faibles en 18 MV qu'en 6 MV. En radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (de 18 MV) et en RCMI (6 MV), les écarts étaient inférieurs à 2 % et à 2,5 % respectivement, avec les courbes ne provenant pas du fantôme Catphan.

Hatton et al. ont étudié, quant à eux, la précision dosimétrique obtenue avec trois courbes de correspondance entre nombres Hounsfield et densités établies sur le Catphan, le CIRS062 M et Gammex RMI [41]. L'étude a porté sur l'application de chacune de ces courbes à des tomographies coniques d'un fantôme semi-anthropomorphe dans la région pelvienne. Ils ont conclu que le CIRS062 M, avec un ajout de milieu diffusant dans la direction tête-pieds, est le fantôme le plus approprié (écarts de dose ponctuels de l'ordre de 2 à 3 %) pour un fantôme anthropomorphe de dimensions équivalentes. En effet, les nombres Hounsfield de la tomographie conique étant sensibles au rayonnement diffusé, des écarts plus importants seront observés pour des patients plus larges avec cette même courbe.

Barateau et al. ont obtenu des écarts dosimétriques inférieurs à 1,2 % avec un calcul de dose en archthérapie volumétrique modulée sur des tomographies coniques d'un fantôme anthropomorphe de la région pelvienne à partir d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités établie avec le fantôme de Tomotherapy (Gammex RMI) [53]. Ils trouvaient des écarts plus importants, mais toutefois inférieurs à 2,4 % avec une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités établie avec le fantôme CIRS062 M.

3.1.2.1.3. Thorax.

En ce qui concerne la localisation thoracique, les études sur fantômes anthropomorphes sont plus rares du fait de l'immobilité non réaliste de ces fantômes. Rong et al. ont appliqué trois courbes de correspondance entre nombres Hounsfield et densités provenant du CIRS062 M aux tomographies coniques de la région thoracique d'un fantôme anthropomorphe [44]. Le fantôme CIRS062 M est constitué de deux parties, une partie centrale et une partie externe, s'insérant l'une dans l'autre. La première courbe a été établie avec la partie centrale du fantôme (équivalent tête), la deuxième avec les deux parties du fantôme (équivalent pelvis) et la troisième sans la partie centrale du fantôme (équivalent thorax). Les écarts obtenus par rapport au calcul de dose sur tomographie conique sont les plus importants avec la courbe

pelvis (jusqu'à 5,8 %), puis atteignent 2,1 % avec la courbe tête pour finalement être les plus faibles avec la courbe thorax (inférieurs à 1 %). Ces différentes études sur fantômes anthropomorphes montrent la nécessité de l'établissement d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités par localisation et l'attention particulière qu'il faut porter au choix du fantôme pour l'établissement des différentes courbes.

3.1.2.2. Résultats sur des cas cliniques.

Comme évoquées précédemment, les courbes peuvent être établies à partir d'images de fantôme ou de patients. Richter et al. ont été les premiers à proposer une étude avec des courbes de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités établies par patient et par groupe de patients pour trois localisations différentes (sphère ORL, pelvis et thorax) pour l'imagerie XVI [51]. Les écarts moyens obtenus par rapport à la planification sur tomodynamométrie en RCMI sont quasiment équivalents avec ces deux stratégies : 1,5 % pour la localisation ORL, 1,8 % pour le thorax et 1,3 % pour le pelvis. Ces résultats sont bien inférieurs aux écarts obtenus avec l'application d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités établie à partir du fantôme Catphan pour les localisations anatomiques pelvienne et thoracique. Dans la sphère ORL, les écarts de dose sont du même ordre de grandeur avec la courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités provenant du fantôme Catphan. Fotina et al. ont également comparé les distributions de dose calculées sur tomographie conique avec une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités provenant du Catphan et une provenant des images de groupes de patients, par rapport au calcul de référence, pour trois localisations [56]. Pour les localisations dans la sphère ORL et le thorax, des écarts de l'ordre de 5 % sont obtenus pour la dose médiane du volume cible, alors qu'ils sont inférieurs à 2 % avec la courbe basée sur les images de patients.

De Smet et al. se sont intéressés à la localisation thoracique en étudiant l'application de courbes spécifiques à chaque patient ou établies pour un groupe de patients, pour les deux imageurs (OBI® et XVI) [28]. Au niveau du volume cible prévisionnel ($V_{95\%}$, $D_{0,1\text{ cm}^3}$) et des organes à risque, des écarts dosimétriques moyens de l'ordre de 1 à 2 % ont été obtenus pour l'imageur OBI®, avec l'une des deux courbes par rapport à la planification initiale. En revanche, pour l'imageur XVI, les courbes spécifiques à chaque patient fournissaient des écarts plus faibles (environ 2 %) que l'utilisation d'une courbe établie pour un groupe de patients.

3.1.3. Conclusion des méthodes faisant appel à des relations entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités

En conclusion, il est nécessaire de choisir la méthode la plus adaptée aux conditions d'acquisition (géométrie d'acquisitions, paramètres d'acquisition, localisation anatomique, morphologie du patient) permettant de réaliser une relation entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités. Les études de la littérature montrent que des écarts inférieurs à 3 % peuvent être obtenus pour les localisations anatomiques dans la sphère ORL, thoracique et pelvienne avec une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités adaptée. L'idéal serait de réaliser une courbe par patient, établie sur la tomographie conique qui servira au calcul de dose. Cependant, cette méthode peut s'avérer coûteuse en termes de temps et reste sujette aux artefacts présents dans l'image. Les limitations de la tomographie conique impliquent l'évaluation d'autres stratégies pour réaliser un calcul de la dose à partir de ces images telle que l'affectation de densités.

3.2. Stratégies basées sur l'affectation de densités

Ces stratégies proposent d'affecter des densités aux voxels des tomographies coniques afin de réaliser par la suite le calcul de dose (Fig. 2). Pour ce faire, les images doivent être segmentées. Différentes méthodes de segmentation sont envisageables : la segmentation en nombre de classes fixes (par seuillage) ou en structures d'intérêt (délimitation manuelle ou propagation de contours [19,56]).

3.2.1. Principe : segmentation puis affectation de densités

3.2.1.1. Segmentation

La segmentation en nombre de classes fixe consiste à segmenter l'image de manière quasi automatique, par seuillage, en nombre de classes déterminé de milieux (en trois classes, par exemple : cavités aériennes, tissus mous et os).

La segmentation par structure d'intérêt consiste à utiliser les délimitations des volumes cibles, organes à risque et/ou structures d'intérêt, déjà existantes ou simples à réaliser. Dans ce cas, la segmentation peut être manuelle ou automatique (algorithmes de segmentation ou algorithmes de propagation des contours qui nécessitent un recalage entre les tomodynamométries et les tomographies coniques).

3.2.1.2. Affectation de densités.

Après réalisation de la segmentation, les valeurs de densités (ou nombres Hounsfield de la tomodynamométrie) sont affectées aux voxels des structures segmentées. Les valeurs de densités peuvent être issues de la littérature, établies à partir de groupe de patients [56] pour chaque localisation anatomique ou encore à partir des densités provenant des images tomodynamométriques du patient en question [9,57]. La courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomodynamométrie et densités de référence est ensuite appliquée pour la réalisation du calcul de dose.

3.2.2. Résultats des méthodes basées sur l'affectation de densités

Les études de la littérature concernant ces méthodes sont directement établies sur des images de cas cliniques.

Fotina et al. ont étudié les localisations dans la sphère ORL, la prostate et le thorax [56]. Ils ont proposé de comparer plusieurs méthodes de calcul de dose sur tomographies coniques, dont une méthode de segmentation en plusieurs classes : poumons, eau, os mous, os denses et dents. La segmentation est suivie d'une affectation d'une valeur unique de nombre Hounsfield pour chaque classe. Une seconde méthode de segmentation par structure, en propageant les contours de la tomodynamométrie sur la tomographie conique par recalage rigide, suivie d'une affectation de nombres Hounsfield provenant de la tomodynamométrie a été étudiée. Les écarts moyens de dose (volumes cibles et organes à risque) par rapport au calcul de dose sur la tomodynamométrie étaient d'environ 1,5 % dans la prostate, entre 1 et 2 % dans le thorax, avec des écarts maximum importants pouvant atteindre 5 %, pour les deux types de segmentation. Pour la sphère ORL, les résultats variaient selon la méthode : la segmentation par structure sous-estimait davantage la dose au volume cible prévisionnel que la méthode de segmentation par classe, les écarts moyens étaient tout de même inférieurs à 3 %. Les auteurs ont conclu que les méthodes d'affectation de densités sont applicables pour les localisations dans la sphère ORL et la prostate. L'attribution d'une même valeur de densités aux poumons à tous les patients pose problème du fait de la variabilité de densité pulmonaire entre les patients.

Dunlop et al. ont comparé plusieurs méthodes de segmentations, en une, deux ou six classes de densités (air, poumon, tissus adipeux, tissus conjonctifs, os et très hautes densités), dans le cadre de trois localisations anatomiques distinctes (sphère ORL, pelvis et thorax) [49]. Les densités attribuées à chacune des classes étaient identiques pour tous les patients. Pour la sphère ORL, la

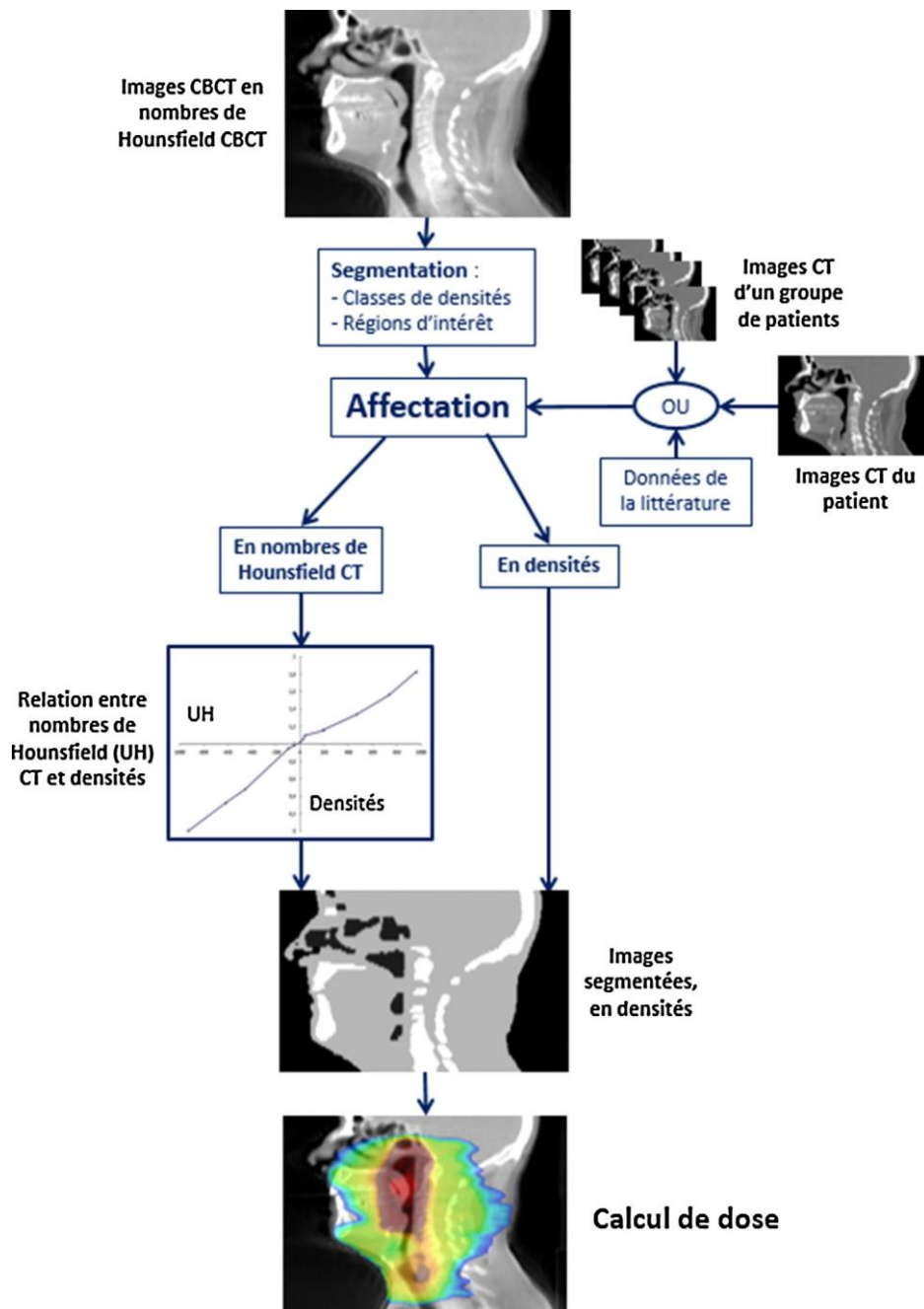


Fig. 2. Calcul de dose de radiothérapie sur tomographie conique basé sur l'affectation de densité. Les tomographies coniques acquises sont tout d'abord segmentées en classes de densités ou en régions d'intérêt auxquelles sont affectées, soit des nombres de Hounsfield tomodensitométriques, soit directement des densités. Ces dernières peuvent provenir de données issues de la littérature, des tomodensitométries du patient ou de valeurs moyennes sur un groupe de patients pour une même localisation anatomique. Les valeurs contenues dans les voxels des images segmentées sont converties si besoin en densités afin de réaliser le calcul de dose. CBCT : tomographie conique ; CT : tomodensitométrie.

segmentation en six classes de densités fournissait un plus faible écart moyen (0,6 %) qu'un calcul de dose avec une affectation de densité en une classe (eau) pour le volume cible anatomoclinique et les organes à risque. Les écarts maximum obtenus étaient de 2,5 %. Les écarts dosimétriques les plus importants étaient observés dans la partie inférieure du volume cible, au niveau des épaules. En revanche, pour le thorax, la segmentation en deux classes de densité (eau et air) fournissait des écarts similaires, voire meilleurs, qu'une segmentation en six classes de densités, c'est-à-dire, moins de 1,5 %. Cependant, les écarts maximums pouvaient atteindre entre 3 et 4 % pour ces deux méthodes. Enfin, pour le pelvis, des résultats équivalents ont été obtenus avec une segmentation en deux classes (eau

et os) et une segmentation en six classes de densités : un écart moyen inférieur à 1,5 %. Cependant, des écarts de l'ordre de 4 % ont été obtenus avec la segmentation en six classes de densités, alors qu'ils n'étaient que de 3 % pour la méthode en deux classes de densités. D'après les résultats obtenus, les auteurs ont distingué deux groupes de patients, selon leur corpulence, pour le pelvis. Ainsi, ils ont séparé les patients ayant une épaisseur (dimension antéro-postérieure) inférieure à 25 cm, de ceux étant plus larges. Pour le groupe de patients les moins corpulents, la méthode de segmentation en deux classes s'est montrée suffisante (écarts moyen et maximum de 0,7 % et 2,5 %), alors que pour le second groupe, celle en six classes de densité s'est avérée plus adaptée.

Onozato et al. ont proposé une segmentation en quatre classes (air, graisse, muscle et os) pour dix cas pelviens, après l'avoir étudiée sur fantôme anthropomorphe, où ils ont obtenu des écarts inférieurs à 0,2 % [55]. Les densités attribuées à la tomographie conique provenaient des moyennes obtenues à partir de l'image tomodensitométrique. Les écarts de dose obtenus sur patients étaient inférieurs à 2 % pour le volume cible avec cette méthode.

Van Zijtveld et al. ont proposé une méthode de segmentation particulière de la tomographie conique [9]. Après un recalage rigide entre les tomodensitométries et les tomographies coniques, le contour externe et les cavités aériennes de la tomographie conique étaient conservés et les densités de tomodensitométrie étaient appliquées aux voxels contenus dans le contour externe non inclus dans les cavités aériennes. Les écarts dosimétriques obtenus pour plusieurs cas ORL avec cette méthode par rapport au calcul de dose sur la tomodensitométrie étaient globalement inférieurs à 1 %, excepté dans les zones de gradients de dose élevés, typiquement en bordure du contour externe.

Pour ce qui concerne le calcul de dose sur tomographie conique pour des plans de radiothérapie en conditions stéréotaxiques pulmonaires, Fotina et al. avaient déjà discuté des multiples paramètres d'influence (localisation et taille du volume cible prévisionnel, densité pulmonaire, algorithme de calcul) lorsque Disher et al. ont publié leur étude [56,57]. Ces derniers ont étudié l'affectation de nombres Hounsfield de tomodensitométrie aux tomographies coniques dans le cadre de radiothérapies en conditions stéréotaxiques pulmonaires afin de pallier les erreurs de nombres Hounsfield de la tomographie conique pour les très faibles densités. Ils ont segmenté la tomographie conique en quatre classes (poumon, graisse, muscle et os) et assigné des valeurs moyennes de nombres Hounsfield provenant de la tomodensitométrie de planification aux voxels de la tomographie conique. Les auteurs ont obtenu une surestimation de la dose dans le volume cible (situé dans le tissu pulmonaire) de l'ordre de 10 %. Les auteurs ont expliqué cet écart important par le fait que cette méthode ne tient pas compte des variations de densités au sein des tissus (poumons), la valeur affectée étant une moyenne.

3.2.3. Conclusion des méthodes basées sur l'affectation de densités

La plupart des études de la littérature montrent que cette méthode offre une précision globale acceptable (inférieure à 3 %), même avec un nombre de classes de densités limité (deux classes) dans certains cas. Le nombre de classes choisi, entre deux et six dans la littérature, est un critère important car il impacte la précision des résultats obtenus pour les régions anatomiques pour lesquelles de nombreuses hétérogénéités sont présentes.

La méthode de segmentation par classes de densités reste fortement dépendante des nombres Hounsfield de la tomographie conique ainsi que de la qualité image. Des ajustements manuels des structures segmentées sont parfois nécessaires.

La méthode d'affectation de densité par structure d'intérêt est liée à la méthode de délimitation des contours sur les tomographies coniques. Elle permet de s'affranchir de la plupart des artefacts présents sur les tomographies coniques. Cependant, elle ne présente pas le même intérêt pour toutes les localisations anatomiques. En effet, il faut que les structures délimitées présentant des hétérogénéités soient significativement représentatives du volume, ce qui n'est pas le cas pour la sphère ORL par exemple [56].

En conclusion, les méthodes basées sur l'affectation de densité semblent être un bon compromis, cependant elles ne permettent pas de s'affranchir de toutes les problématiques de qualité image et peuvent s'avérer chronophages sans automatisation du processus.

3.3. Stratégies faisant appel au recalage déformable

Les algorithmes de recalage déformable sont de plus en plus utilisés en radiothérapie externe. L'intérêt, par rapport au recalage rigide, réside dans l'estimation d'une déformation locale, voxel à voxel, des images qui offre des perspectives en termes de propagation des contours, de calcul de la « dose du jour » (Fig. 3), voire de cumul de dose.

3.3.1. Principe : création d'une pseudotomodensitométrie

Les méthodes de recalage déformable sont multiples. L'une des plus connues est celle des démons estimant un champ de déformations en considérant les différences d'intensité des voxels entre les deux images [58]. Une conversion des nombres Hounsfield entre les scanographies et tomographies coniques peut alors être utilisée afin de normaliser les intensités entre les deux modalités d'imagerie. Des solutions en accès libre ou commerciales proposant des méthodes de recalage déformable entre des scanographies et tomographies coniques sont d'ores et déjà disponibles pour la clinique.

La pratique la plus répandue pour le calcul de dose à partir de tomographies coniques est de réaliser un recalage déformable entre l'image tomodensitométrique de planification et la tomographie conique du jour. Le champ de déformations obtenu est utilisé pour déformer la tomodensitométrie en une « pseudotomodensitométrie » intégrant les déformations géométriques provenant de la tomographie conique [6,10,29,59,60] (Fig. 3). L'avantage de cette méthode est que les intensités de cette pseudotomodensitométrie sont exprimées en nombres Hounsfield de tomodensitométrie. La « dose du jour » est alors calculée à partir de la pseudotomodensitométrie, en utilisant la relation entre nombres Hounsfield et densités de référence.

3.3.2. Résultats des méthodes faisant appel au recalage déformable

De nombreuses problématiques sont soulevées par les méthodes intégrant le recalage déformable, portant essentiellement sur la précision du champ de déformations estimé et sur l'impact dosimétrique des erreurs de recalage [61]. En effet, les algorithmes de recalage déformable nécessitent une évaluation attentive avant toute utilisation en routine clinique, cependant, les outils d'évaluation actuellement disponibles sont encore restreints [62]. D'une façon générale, aucune méthode de recalage n'a démontré son efficacité dans l'ensemble des situations rencontrées (localisation anatomique, qualité image, etc.). En outre, les apparitions ou disparitions de matière (au niveau du rectum, par exemple) restent généralement non prises en compte. De nombreuses publications proposent de comparer la précision géométrique de différents algorithmes de recalage déformable tomodensitométrie-tomodensitométrie par localisation anatomique [40,63-65]. Si les méthodes de recalage déformable permettent généralement une bonne mise en correspondance globale des différentes structures, des incertitudes locales subsistent [65,66]. Les évaluations géométriques de recalages déformables entre la tomodensitométrie et la tomographie conique sont plus rares qu'entre tomodensitométrie et tomodensitométrie, mais se développent pour les besoins de la radiothérapie adaptative. La relation entre erreur de recalage et erreur dosimétrique n'est pas évidente [67]. En effet, une faible imprécision de recalage localisée au niveau d'une interface entre tissus de densités très différentes (os/tissu mou, par exemple) peut entraîner un écart de dose potentiellement élevé. Au contraire, un écart de recalage important situé dans une région de densité homogène aura un impact faible sur les résultats de calcul de dose.

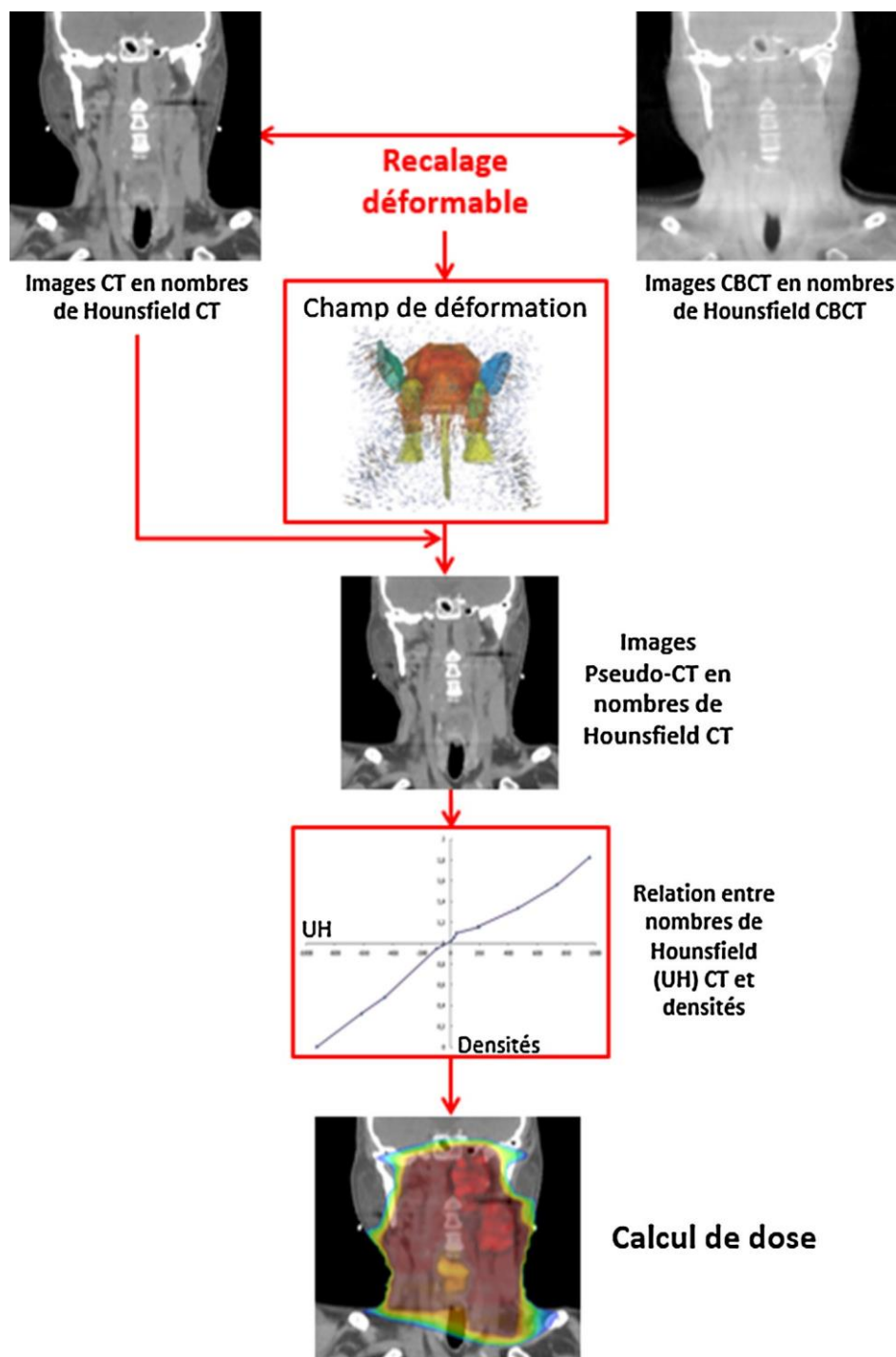


Fig. 3. Calcul de dose de radiothérapie à partir de tomographies coniques basé sur un recalage déformable. Un recalage déformable est réalisé entre les tomodensitométries et les tomographies coniques. Le champ de déformation obtenu est appliqué aux tomodensitométries, créant ainsi une « pseudo-tomodensitométrie » intégrant les déformations géométriques provenant de la tomographie conique. Le calcul de dose est finalement effectué à partir des « pseudo-tomodensitométries », après conversion des nombres de Hounsfield de tomodensitométrie en densités. CBCT : tomographie conique ; CT : tomodensitométrie.

Seules les études incluant des résultats dosimétriques suite à des recalages déformables entre tomodensitométrie et tomographie conique pour des irradiations en photons sont présentées ci-après.

3.3.2.1. Résultats sur fantômes. Moteabbed et al. ont évalué, après une étude géométrique, la faisabilité du calcul de dose sur pseudo-tomodensitométrie en utilisant un fantôme anthropomorphe de la région pelvienne [60]. Du fait des différences de nombres Hounsfield entre la tomodensitométrie et la tomographie conique,

ils ont proposé une normalisation des nombres Hounsfield de la tomographie conique à partir de ceux de la tomodensitométrie afin d'améliorer la précision géométrique de l'algorithme de recalage déformable. Ils ont obtenu des écarts dosimétriques moyens entre le calcul de dose de référence et sur pseudo-tomodensitométrie de l'ordre de 0,2 % tous organes confondus. L'analyse du *gamma index* a donné un taux de passe (pourcentage de pixels dont le gamma est inférieur à 1) avec des critères de 1 %/1 mm, de 100 %.

3.3.2.2. Résultats sur des cas cliniques.

Veiga et al. ont proposé une évaluation de la dose calculée sur pseudo-tomodensitométrie (tomodensitométrie déformée à partir de la tomographie conique) dans cinq structures facilement identifiables en ORL [6]. Leurs critères dosimétriques de comparaison étaient un indice de similarité des volumes couverts par l'isodose 95 % du volume cible et une analyse gamma (2 %/2 mm). Ils ont obtenu un indice de similarité des isodoses 95 % de 0,962 (1 étant la valeur optimale) et un taux de passe gamma de 94,3 % dans le volume irradié et de 97,1 % dans le volume de l'isodose 95 % entre les distributions de dose calculées sur la tomodensitométrie (référence) et sur la pseudo-tomodensitométrie. Avec un calcul de dose effectué directement sur les tomographies coniques (étendues avec les informations de la tomodensitométrie) à l'aide d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de la tomographie conique et densités établie à partir du fantôme Catphan, ils ont obtenu des résultats moins bons : un indice de similarité de 0,957 et des taux de passe de 90,5 % et 90,3 % respectivement dans le volume irradié et le volume de l'isodose 95 %.

Kurz et al. ont comparé les distributions de dose de neuf patients atteints de cancers de la sphère ORL calculées à partir d'une tomodensitométrie de référence et d'une pseudo-tomodensitométrie (déformation de la tomodensitométrie à partir de la tomographie conique) [68]. Ils ont trouvé des écarts moyens entre le calcul de dose sur tomodensitométrie et sur pseudo-tomodensitométrie d'environ 1 % pour tous les organes avec des écarts isolés plus importants pour la moelle épinière (3 %) et le volume cible de haute dose (4,5 %).

3.3.3. Conclusion des méthodes faisant appel au recalage déformable

Les résultats obtenus par les méthodes de recalage déformable restent dépendants de la qualité image, notamment des nombres Hounsfield, du contraste et du bruit des tomographies coniques. Certains algorithmes de recalage déformable nécessitent une courbe de conversion des nombres Hounsfield entre les tomodensitométries et tomographies coniques afin de normaliser les intensités entre les deux modalités d'imagerie. Dans ce cas, les limitations évoquées pour la méthode utilisant seulement une relation entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités peuvent avoir un impact.

En conclusion, les méthodes reposant sur le recalage déformable pour évaluer la dose à partir de tomographies coniques évaluant le calcul sont peu nombreuses mais attrayantes par les résultats obtenus. Ces méthodes sont à valider précisément d'un point de vue géométrique, pour chaque localisation anatomique avant de quantifier l'impact dosimétrique de ces erreurs de recalage.

4. Discussion, axes d'amélioration et perspectives

4.1. Discussion sur les différentes méthodes de calcul de dose à partir de tomographies coniques

L'objectif de ce travail est de fournir un état de l'art des méthodes actuelles de calcul de dose à partir de tomographies coniques. Une synthèse de différentes études de la littérature sur des cas cliniques est présentée dans le [Tableau 4](#). Elle tient compte de l'imagerie, la localisation anatomique, la méthode de calcul de dose et les résultats associés. Les résultats présentés dans ce tableau sont des ordres de grandeur.

Certaines équipes ont proposé de comparer plusieurs stratégies entre elles, permettant ainsi d'éliminer certains biais de comparaison entre les études [49,51,56].

Afin de pallier les limitations de certaines méthodes exposées précédemment et de profiter des avantages d'autres méthodes,

certaines équipes ont choisi d'associer plusieurs méthodes entre elles, obtenant ainsi une méthode hybride. Un recalage déformable est parfois appliqué aux tomographies coniques de la sphère ORL, si elles n'ont pas été acquises le même jour que la tomodensitométrie de planification. Dans ce cas, ce sont les tomographies coniques qui sont déformées et l'utilisation d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités spécifique ou une méthode d'affectation de densités est mise en œuvre pour un calcul de dose [55]. La difficulté majeure lors de l'évaluation de ces méthodes hybrides est de décorrélérer l'apport de chacune d'entre elles.

L'analyse du [Tableau 4](#) montre que la courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités définie sur les images tomodensitométriques n'est pas applicable pour un calcul de dose sur les tomographies coniques. Cependant, il est difficile de déterminer de façon catégorique la méthode la plus précise. En effet, la précision obtenue est fonction de divers paramètres, à savoir : l'imagerie, le protocole d'acquisition, la localisation anatomique, la technique d'irradiation, la méthode de calcul adoptée, le recours ou non à un traitement d'images afin d'améliorer la qualité image. Les résultats obtenus sont également dépendants des outils d'évaluation utilisés qui ne sont pas nécessairement adaptés ou pertinents [40]. Les méthodologies mises en œuvre dans les différentes études dépendent des moyens humains et techniques de chaque équipe.

Les résultats obtenus dépendent de l'imagerie. En effet, pour l'imagerie OBI, l'application de méthodes simples (courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités établie sur images de fantôme) semble fournir une précision acceptable (inférieure à 3 %) pour les localisations dans la sphère ORL et le pelvis, avec une courbe appropriée à chaque localisation. Cependant, la limitation du champ de vue à 16 cm est problématique pour bon nombre de patients. Pour l'imagerie XVI, ces méthodes ne semblent pas être suffisantes, c'est pourquoi plusieurs équipes se sont tournées vers des méthodes de courbes de correspondance entre nombres Hounsfield de tomographie conique et densités spécifiques à chaque patient [51], ou vers des méthodes d'affectation de densités [56].

Ainsi, plusieurs travaux s'accordent sur le fait qu'un écart dosimétrique inférieur à 3 % peut être obtenu entre les calculs de dose sur tomodensitométries et tomographies coniques, pour les localisations dans la sphère ORL et le pelvis, quel que soit l'imagerie utilisé, avec des méthodes de courbe de correspondance entre nombres Hounsfield et densités, d'affectation de densités (à partir de deux classes de densité) ou de recalage déformable des images. En revanche, la localisation thoracique fournit des écarts dosimétriques plus importants, allant jusqu'à 9 % selon la méthode de calcul, la technique d'irradiation (stéréotaxie) ou encore l'imagerie utilisé. Cela s'explique par le fait qu'un faible écart entre nombres Hounsfield de la tomodensitométrie et de la tomographie conique dans les régions de très faibles densités peut entraîner des écarts de dose importants si les conditions d'équilibre électronique ne sont pas vérifiées [57]. La méthode de calcul de dose basée sur une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield de la tomographie conique et densités établie à partir d'images de fantômes semble moins précise que le recours à une courbe établie à partir d'images de patient pour la région thoracique, et ce quel que soit l'imagerie [28,49,51,56]. L'affectation de densités en plusieurs classes à l'ensemble de l'image montre une précision acceptable dans de nombreuses études pour cette même localisation [49,56]. Cependant, pour des cas de radiothérapies en conditions stéréotaxiques pulmonaires, Disher et al. ont montré une meilleure précision avec une méthode de substitution partielle des densités en affectant une densité moyenne provenant de la tomodensitométrie seulement aux pixels dont les nombres Hounsfield de la tomographie conique étaient inférieurs à 800 UH [57].

Par ailleurs, il serait intéressant de réaliser des mesures dosimétriques afin de valider les méthodes et outils utilisés. Cependant,

Tableau 4

Quantification de la précision du calcul de dose de radiothérapie à partir de tomographies coniques de patients en fonction de l'imageur, du système de planification de traitements (TPS) et de la localisation anatomique.

Tomographe conique (TPS)/technique d'irradiation	Localisation anatomique	Nombre de patients	Méthode de calcul de dose ^b	Précision du calcul de	Étude
<i>OBI (Varian)</i>					
Éclipse (AcurosXB) ^a	Thorax	6	Courbe UH-D CT : fantôme	3 %	De Smet et al., 2016 [28]
			Courbe UH-D CBCT : patient	3 %	
Éclipse (AAA)/RCMI	ORL	5	Courbe UH-D CBCT : groupe de patients	2 %	Veiga et al., 2014 [6]
			Recalage déformable : pseudo-tomodensitométrie	Taux de passe > 92 % ^c	
Éclipse (AAA)/RCMI	Pelvis	10	Courbe UH-D CBCT : fantôme + agrandissement FOV	Taux de passe > 90 % ^c	Onozato et al., 2014 [55]
			Courbe UH-D CT : fantôme	4 %	
Pinnacle (CCCS)/Stéréotaxie VMAT	Poumon	3	Affectation de densités : 3 classes	3 %	Disher et al., 2013 [57]
			Courbe UH-D CT : fantôme	13 %	
			Courbe UH-D CBCT : fantôme + recalage déformable	6 %	
			Affectation de densités : 4 classes	9 %	
			Affectation de densités : seulement aux pixels inférieurs à -800 UH	3,5 %	
<i>XVI (Elekta)</i>					
Pinnacle (CCCS) ^a	Thorax	10	Courbe UH-D CT : fantôme	10 %	De Smet et al., 2016 [28]
			Courbe UH-D CBCT : patient	3,5 %	
Pinnacle (CCCS)/VMAT	Thorax	21	Courbe UH-D CBCT : groupe de patients	3 %	Thing et al., 2016 [27]
			Courbe UH-D CT : fantôme	5 %	
Raystation (Collapsed Cone)/VMAT	ORL	4	Courbe UH-D CT : fantôme + correction des artefacts	2 %	Dunlop et al., 2015 [47]
			Courbe UH-D CT : fantôme + correction du rayonnement Diffusé	2 %	
	Thorax	3	Affectation de densités : 1 classe	5 %	
			Affectation de densités : 6 classes	2,5 %	
Pelvis	4	Courbe UH-D CT : fantôme + correction du rayonnement Diffusé	8 %	Dunlop et al., 2015 [47]	
		Affectation de densités : 1 classe	13 %		
		Affectation de densités : 2 classes	3,3 %		
		Affectation de densités : 6 classes	4 %		
Raystation RCMi	ORL	9	Courbe UH-D CT : fantôme + correction du rayonnement Diffusé	4,2 %	Dunlop et al., 2015 [47]
			Affectation de densités : 1 classe	4 %	
			Affectation de densités : 2 classes	3 %	
			Affectation de densités : 6 classes	Patients épaisseur < 25 cm : < 2,5 %	
iPlan (Monte-Carlo)/RC3D et RCMi	ORL	10	Tous les patients : < 3,9 %	1 %	Kurz et al., 2015 [68]
			Courbe UH-D CBCT : groupe de patients + agrandissement FOV	1 %	
	ORL	10	Recalage déformable : pseudotomodensitométrie + agrandissement FOV	1 %	Fotina et al., 2012 [56]
			Courbe UH-D CBCT : fantôme	8 % ^d	
	Thorax	10	Affectation densités : 7 classes	4 % ^d	Fotina et al., 2012 [56]
			Affectation densités : structures d'intérêt	5 % ^d	
	Prostate	10	Courbe UH-D CBCT : fantôme	4 % ^d	
			Affectation densités : 7 classes	7 % ^d	
			Affectation densités : structures d'intérêt	6 % ^d	Fotina et al., 2012 [56]
			Courbe UH-D CBCT : fantôme	2 % ^d	
Pinnacle (CCCS) ^a	Crâne	6	Affectation densités : 7 classes	2 % ^d	Poludniowski et al., 2012 [29]
			Affectation densités : structures d'intérêt	1 % ^d	
	Pelvis	6	Courbe UH-D CBCT : patients + reconstruction maison	1,1 %	Poludniowski et al., 2012 [29]
			Courbe UH-D CBCT : patients	1,3 %	
			Courbe UH-D CBCT : patient + correction du rayonnement diffusé	0,5 %	
			Courbe UH-D CBCT : fantôme + correction du rayonnement diffusé	0,2 %	
			Courbe UH-D CBCT : patient + reconstruction maison	3,1 %	Poludniowski et al., 2012 [29]
			Courbe UH-D CBCT : patients	1 %	
			Courbe UH-D CBCT : patient + correction du rayonnement diffusé	0,5 %	

Tableau 4
(Suite)

Tomographe conique (TPS)/technique d'irradiation	Localisation anatomique	Nombre de patients	Méthode de calcul de dose	Précision du calcul de dose ^b	Étude
Pinnacle(CCCS)/RCMI	3 localisations	33	Courbe UH-D CBCT : fantôme + correction du rayonnement diffusé	3 %	Richter et al., 2008 [51]
			Courbe UH-D CT : fantôme	20 %	
ORL		11	Courbe UH-D CBCT : fantôme	2 %	Richter et al., 2008 [51]
Thorax		11	Courbe UH-D CBCT : patient	1,5 %	Richter et al., 2008 [51]
			Courbe UH-D CBCT : groupe de patients	1,5 %	
			Courbe UH-D CBCT : fantôme	7 %	
Pelvis		11	Courbe UH-D CBCT : patient	2 %	Richter et al., 2008 [51]
			Courbe UH-D CBCT : groupe de patients	2 %	
			Courbe UH-D CBCT : fantôme	13 %	
Cadplan (Pencil beam)/RCMI	ORL	2	Courbe UH-D CBCT : patient	1,3 %	Van Zijtveld et al., 2007 [9]
			Courbe UH-D CBCT : groupe de patients	1,2 %	
			Affectation de densités : UH _{CT} et modifications du contour externe	1 %	

CT : tomodynamométrie ; CBCT : tomographie conique ; CCCS : collapse cone convolution superposition ; UH : nombre Hounsfield ; D : densité ; RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; VMAT : arcthérapie volumétrique modulée ; RC3D : radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ; FOV : champ de vue (*field-of-view*).

^a Données non précisées.

^b La précision du calcul de dose à partir de tomographies coniques est évaluée à partir des histogrammes dose-volume (organes à risque et volume cible prévisionnel) par rapport au calcul de référence établi sur tomodynamométrie, sauf pour deux études.

^c Le critère d'évaluation est le taux de passe d'une analyse gamma (2 %/2 mm) en trois dimensions.

^d Le calcul de référence est celui sur la tomographie conique avec la méthode de courbe nombres Hounsfield et densités établies à partir de groupes de patients.

aujourd'hui encore aucun couple fantôme-détecteur dosimétrique n'est capable de remplir toutes les caractéristiques nécessaires (anthropomorphisme et déformation réaliste et connue des matériaux). Cette dernière problématique est au cœur de l'actualité avec la sortie du rapport de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM TG 132), pour l'évaluation et le contrôle qualité des algorithmes de recalage déformable entre autres [69].

4.2. Discussion sur les outils d'évaluation de la précision du calcul de dose

Les outils actuellement disponibles en routine clinique pour réaliser des comparaisons dosimétriques sont : les histogrammes dose-volume, la soustraction de dose ou encore l'analyse du *gamma index*.

Les indices dosimétriques sélectionnés doivent être pertinents, c'est-à-dire, adaptés à chaque localisation anatomique selon les recommandations usuelles. La soustraction des matrices de dose peut être utilisée en première approche. Une analyse du *gamma index* est également réalisable en deux ou trois dimensions (pour le volume total ou le volume de chacune des structures) (Fig. 4) [70]. Cette analyse combine à la fois un critère dosimétrique et un critère spatial. Cet indice est très largement discuté, notamment sur les critères à définir pour l'analyse : analyse locale ou globale, écart dosimétrique, critère de distance, seuil des faibles doses et sur l'interpolation réalisée en cas de résolutions différentes entre la distribution de référence et celle évaluée [71,72]. Les résultats d'une analyse gamma avec des critères identiques sont dépendants de la taille de la grille de calcul (échantillonnage), de la résolution des voxels des tomodynamométries ou tomographies coniques et de l'image définie comme étant la référence. Enfin, le temps de calcul d'une analyse gamma en trois dimensions peut être relativement élevé (plusieurs minutes) pour la clinique.

De outils récents comme le *Chi index* ou le *delta index* permettent de pallier certaines limitations du *gamma index*, notamment en termes de précision et de temps de calcul. Cependant ils ne sont pas encore intégrés dans des logiciels disponibles en routine clinique [73,74].

Les comparaisons effectuées sont généralement exprimées par rapport à la distribution de dose de référence, celle calculée à partir des tomodynamométries. Cependant, certaines études rapportent des écarts par rapport à la dose de prescription ou par rapport à une autre méthode de calcul de dose à partir de tomographies coniques [56]. En outre, les écarts dosimétriques relevés varient d'une étude à l'autre. Dans certains cas, les écarts minimum, moyen et maximum sont rapportés par localisation anatomique [49], alors que dans d'autres cas, seuls les écarts moyens le sont [28].

4.3. Axes d'amélioration et perspectives

À l'heure actuelle, le calcul de dose à partir de tomographies coniques est encore à l'étape d'évaluation.

La problématique majeure concerne la qualité d'image, qui affecte à la fois la délimitation des structures et la cohérence des nombres Hounsfield de tomographie conique pour le calcul de dose. Une amélioration de la qualité image est à mettre en regard avec la dose additionnelle liée à ce type d'imagerie qui avait jusque-là tendance à être minimisée pour le simple besoin de guidage par l'image [75].

Aucune réglementation n'est encore en vigueur concernant les tomographes coniques, mais de nombreuses recommandations existent déjà, notamment le rapport 29 de la Société française de physique médicale (SFFPM), le protocole européen EFOMP-ESTRO-IAEA ou le rapport 179 de l'AAPM [76-78]. Il est nécessaire de les mettre en place dans un processus de contrôle de qualité afin de suivre la qualité d'image, et plus particulièrement, la stabilité des nombres Hounsfield de tomographie conique dans le temps, indépendamment de la méthode de calcul de dose à partir de tomographies coniques choisie.

En outre, une automatisation du flux de travail est recommandée pour une intégration en routine clinique tout en limitant le nombre de patients afin de restreindre cet outil aux cas les plus pertinents. En effet, les études actuelles portant sur la radiothérapie adaptative dans le cadre de tumeurs de la sphère ORL tendent à confirmer qu'une replanification n'est pas systématiquement nécessaire et bénéfique pour tous les patients [16,79].

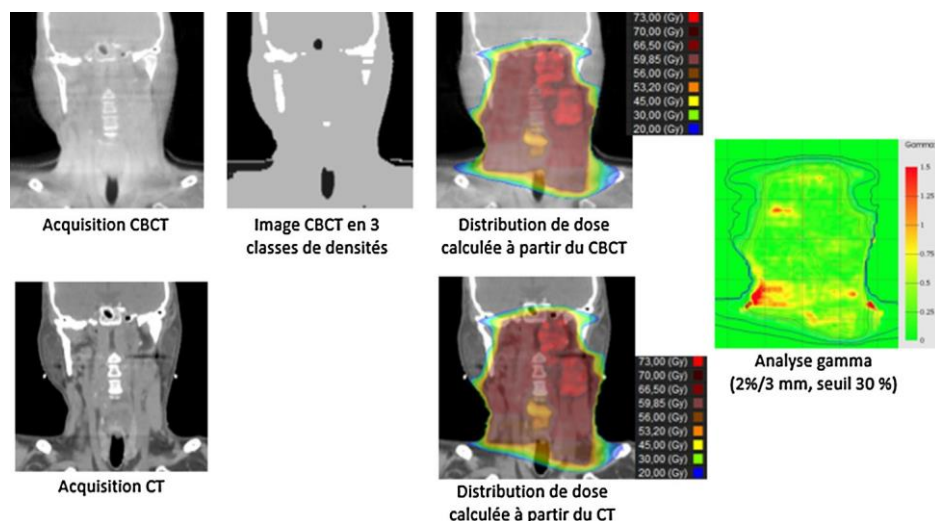


Fig. 4. Calcul de dose de radiothérapie sur tomographies coniques basé sur une méthode d'affectation de densités en trois classes, comparé au calcul de dose sur la tomodensitométrie de référence. Le calcul de dose sur tomographies coniques peut être effectué en réalisant une affectation de densités. Pour cela, il est possible d'utiliser trois classes de structures (par exemple : air, tissu mou et os), celles-ci étant obtenues par une étape de segmentation par seuillage. Les distributions de dose calculées sur la tomodensitométrie (référence) et la tomographie conique peuvent alors être comparées par une analyse gamma en deux dimensions (plan coronal). CBCT : tomographie conique ; CT : tomodensitométrie.

Le calcul de dose à partir de tomographies coniques est un outil supplémentaire qui permettrait d'établir des critères de replanification. Du fait de la qualité image, il n'est pas envisagé de l'utiliser en routine clinique pour planifier des traitements, excepté dans des cas très particuliers (traitements palliatifs urgents) comme évoqués par Held et al. [20].

Van Zijtveld et al., Lee et al. et van Elmpt et al. travaillent depuis une dizaine d'années sur l'idée d'associer les fichiers contenant le déplacement des lames du collimateur multilames, la fluence à la sortie de la tête de l'accélérateur, les tomographies coniques du patient ainsi que la dosimétrie de transit via l'imageur portal, afin de déterminer la « dose du jour » réellement délivrée en trois dimensions (parfois appelée dosimétrie in vivo) pour les traitements avec modulations d'intensité [9,80,81]. Celle-ci permettrait de suivre la dose délivrée durant le traitement, voire de la cumuler, afin d'établir un comparatif par rapport à la dose planifiée initialement.

5. Conclusion

De nombreuses études s'accordent sur la faisabilité d'un calcul de dose à partir de tomographies coniques. Les écarts obtenus par rapport à un calcul classique à partir d'images tomodensitométriques sont le plus souvent inférieurs à 3 % pour les localisations dans la sphère ORL et le pelvis, et entre 2 et 7 % pour le thorax. Des écarts peuvent atteindre 10 à 15 % avec une méthode non adaptée, ce qui est inacceptable dans une pratique clinique. Ces différences s'expliquent par les stratégies mises en œuvre, les caractéristiques des tomodensitométries et des tomographies coniques, les localisations anatomiques étudiées, la balistique et les caractéristiques de la cartographie de dose, ou encore les outils d'évaluation utilisés. La qualité des images et les dimensions restreintes du champ de vue sont les problématiques majeures du calcul de dose sur tomographies coniques. La qualité image doit être rigoureusement évaluée par l'utilisateur et améliorée par le constructeur, notamment au niveau des paramètres d'acquisition et de reconstruction. Certaines publications rapportent déjà l'utilisation de la tomographie conique pour un cumul de dose, séance après séance [7].

Certaines méthodes et problématiques de calcul de dose sur tomographie conique apparaissent par ailleurs similaires à celles du calcul de dose à partir d'IRM [34,82,83]. Cette dernière thématique est en plein essor avec l'arrivée imminente sur le

marché d'appareil de traitement couplé à une IRM (IRM-linac). La supériorité de l'IRM tient principalement à la qualité de visualisation tissulaire, l'IRM étant aujourd'hui la modalité d'imagerie de référence pour le bilan d'extension des cancers. Le calcul de dose sur IRM apparaît cependant beaucoup plus complexe et moins abouti que celui sur tomographie conique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cartier L, Alfonsi M, Pourel N, Jaegle E, Chauvet B. Imagerie de contrôle de positionnement : quelle fréquence pour quel objectif ? *Cancer Radiother* 2012;16:439-43.
- [2] Delpon G, Chiavassa S, Supiot S, Boutry C, Darréon J, Desrousseaux J, et al. État des lieux des dispositifs et des pratiques de radiothérapie guidée par l'image en France en 2015. *Cancer Radiother* 2015;19:501-7.
- [3] de Crevoisier R, Chauvet B, Barillot I, Lafond C, Mahé M, Delpon G. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer Radiother* 2016;20:527-35.
- [4] Jaffray DA, Stewerdsen JH, Wong JW, Martinez AA. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1337-49.
- [5] Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *JOSA A* 1984;1:612-9.
- [6] Veiga C, McClelland J, Moinuddin S, Lourenço A, Ricketts K, Annkhaj J, et al. Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for "dose of the day" calculations. *Med Phys* 2014;41:31703.
- [7] Kong VC, Marshall A, Chan HB. Cone beam computed tomography: the challenges and strategies in its application for dose accumulation. *J Med Imaging Radiat Sci* 2016;47:92-7.
- [8] Chen J, Morin O, Aubin M, Buccini MK, Chuang CF, Pouliot J. Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT. *Br J Radiol* 2006;79:587-98.
- [9] van Zijtveld M, Dirks M, Heijmen B. Correction of conebeam CT values using a planning CT for derivation of the "dose of the day". *Radiother Oncol* 2007;85:195-200.
- [10] Cazoulat G, Lesaunier M, Simon A, Haigron P, Acosta O, Louvel G, et al. De la radiothérapie guidée par l'image à la radiothérapie guidée par la dose. *Cancer Radiother* 2011;15:691-8.
- [11] Louvel G, Cazoulat G, Chajon E, Le Maître A, Simon A, Henry O, et al. Radiothérapie guidée par l'image et adaptative. *Cancer Radiother* 2012;16:423-9.
- [12] Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol* 2004;59:960-70.
- [13] Castadot P, Lee JA, Geets X, Grégoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:84-93.

- [14] Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, Chen Y, Zhang Y, Lewin J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol* 2012;83:986–93.
- [15] Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol* 2015;10:6.
- [16] Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, Sijtsma NM. Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? *Radiother Oncol* 2015;115:285–94.
- [17] Huger S, Graff P, Marchesi V, Vogin G, Guinement L, Serre AA, et al. Radiothérapie adaptative des cancers ORL : un outil permettant d'identifier les patients nécessitant une adaptation de leur traitement. *Cancer Radiother* 2015;19:463–70.
- [18] Létourneau D, Wong R, Moseley D, Sharpe MB, Ansell S, Gospodarowicz M, et al. Online planning and delivery technique for radiotherapy of spinal metastases using cone-beam CT: image quality and system performance. *Int J Radiat Oncol* 2007;67:1229–37.
- [19] Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martínez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol* 2009;75:924–32.
- [20] Held M, Cremers F, Sneed PK, Braunstein S, Fogh SE, Nakamura J, et al. Assessment of image quality and dose calculation accuracy on kV CBCT, MV CBCT, and MV CT images for urgent palliative radiotherapy treatments. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:279–90.
- [21] Li T, Thongphiew D, Zhu X, Lee WR, Vujaskovic Z, Yin F-F, et al. Adaptive prostate IGRT combining online re-optimization and re-positioning: a feasibility study. *Phys Med Biol* 2011;56:1243–58.
- [22] Ahnesjö A, Aspradakis MM. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999;44:99–155.
- [23] Thomas SJ. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 1999;72:781–6.
- [24] Schulze R, Heil U, Groß D, Bruellmann D, Dranischnikow E, Schwanecke U, et al. Artifacts in CBCT: a review. *Dentomaxillofac Radiol* 2011;40:265–73.
- [25] Shepherd J. Applications of linac-mounted kilovoltage cone-beam computed tomography in modern radiation therapy: a review. *Pol J Radiol* 2014;79:181–93.
- [26] Yang Y, Schreiber E, Li T, Wang C, Xing L. Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation. *Phys Med Biol* 2007;52:685–705.
- [27] Thing RS, Bernchou U, Mainegra-Hing E, Hansen O, Brink C. Hounsfield unit recovery in clinical cone beam CT images of the thorax acquired for image guided radiation therapy. *Phys Med Biol* 2016;61:5781–802.
- [28] de Smet M, Schuring D, Nijsten S, Verhaegen F. Accuracy of dose calculations on kV cone beam CT images of lung cancer patients. *Med Phys* 2016;43: 5934–41.
- [29] Poludniowski GG, Evans PM, Webb S. Cone beam computed tomography number errors and consequences for radiotherapy planning: an investigation of correction methods. *Int J Radiat Oncol* 2012;84:e109–14.
- [30] Ali ESM, Webb R, Nyiri BJ. Rotational artifacts in on-board cone beam computed tomography. *Phys Med Biol* 2015;60:1461–76.
- [31] Lu W, Olivera GH, Chen Q, Ruchala KJ, Haimerl J, Meeks SL, et al. Deformable registration of the planning image (kVCT) and the daily images (MVCT) for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 2006;51:4357–74.
- [32] Ding GX, Duggan DM, Coffey CW, Deeley M, Hallahan DE, Cmelak A, et al. A study on adaptive IMRT treatment planning using kV cone-beam CT. *Radiother Oncol* 2007;85:116–25.
- [33] McPartlin AJ, Li XA, Kershaw LE, Heide U, Kerkmeijer L, Lawton C, et al. MRI-guided prostate adaptive radiotherapy – a systematic review. *Radiother Oncol* 2016;119:371–80.
- [34] Schmidt MA, Payne GS. Radiotherapy planning using MRI. *Phys Med Biol* 2015;60:R323–61.
- [35] Hou J, Guerrero M, Chen W, D'Souza WD. Deformable planning CT to cone-beam CT image registration in head-and-neck cancer. *Med Phys* 2011;38:2088.
- [36] Li X, Zhang Y, Shi Y, Wu S, Xiao Y, Gu X, et al. Comprehensive evaluation of ten deformable image registration algorithms for contour propagation between CT, cone-beam CT images in adaptive head, neck radiotherapy. Zhang Q., editor. *PLoS One* 2017;12:e0175906.
- [37] Hvid CA, Elstrøm UV, Jensen K, Alber M, Grau C. Accuracy of software-assisted contour propagation from planning CT to cone beam CT in head and neck radiotherapy. *Acta Oncol* 2016;55:1324–30.
- [38] Woerner AJ, Choi M, Harkenrider MM, Roeske JC, Surucu M. Evaluation of deformable image registration-based contour propagation from planning CT to cone-beam CT. *Technol Cancer Res Treat* 2017;153303461769724.
- [39] Peroni M, Ciardo D, Spadea MF, Riboldi M, Comi S, Alterio D, et al. Automatic Segmentation and online virtual CT in head-and-neck adaptive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2012;84:e427–33.
- [40] Nie K, Pouliot J, Smith E, Chuang C. Performance variations among clinically available deformable image registration tools in adaptive radiotherapy – how should we evaluate and interpret the result? *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:328–40.
- [41] Hatton J, McCurdy B, Greer PB. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 2009;54: N329–46.
- [42] Guan H, Dong H. Dose calculation accuracy using cone-beam CT (CBCT) for pelvic adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol* 2009;54:6239–50.
- [43] Seet KYT, Barghi A, Yartsev S, Van Dyk J. The effects of field-of-view and patient size on CT numbers from cone-beam computed tomography. *Phys Med Biol* 2009;54:6251–62.
- [44] Rong Y, Smilowitz J, Tewatia D, Tomé WA, Paliwal B. Dose calculation on kV cone beam CT Images: an investigation of the HU-density conversion stability and dose accuracy using the site-specific calibration. *Med Dosim* 2010;35: 195–207.
- [45] Elstrøm UV, Olsen SRK, Muren LP, Petersen JBB, Grau C. The impact of CBCT reconstruction and calibration for radiotherapy planning in the head and neck region – a phantom study. *Acta Oncologica* 2014;53:1114–24.
- [46] Schneider U, Pedroni E, Lomax A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 1996;41:111–24.
- [47] Li J, Yao W, Xiao Y, Yu Y. Feasibility of improving cone-beam CT number consistency using a scatter correction algorithm. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:4346.
- [48] Davis AT, Palmer AL, Nisbet A. Can CT scan protocols used for radiotherapy treatment planning be adjusted to optimise image quality and patient dose? A systematic review. *Br J Radiol* 2017;90:20160406.
- [49] Dunlop A, McQuaid D, Nill S, Murray J, Poludniowski G, Hansen VN, et al. Comparison of CT number calibration techniques for CBCT-based dose calculation. *Strahlenther Onkol* 2015;191:970–8.
- [50] Yoo S, Yin F-F. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol* 2006;66:1553–61.
- [51] Richter A, Hu Q, Steglich D, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M, et al. Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat Oncol* 2008;3:42.
- [52] Hu W, Ye J, Wang J, Ma X, Zhang Z. Use of kilovoltage X-ray volume imaging in patient dose calculation for head-and-neck and partial brain radiation therapy. *Radiat Oncol* 2010;5:1.
- [53] Barateau A, Garlopeau C, Cugny A, De Figueiredo BH, Dupin C, Caron J, et al. Dose calculation accuracy of different image value to density tables for cone-beam CT planning in head & neck and pelvic localizations. *Phys Med* 2015;31:146–51.
- [54] Sriram P, Vivekanandan N, Prabakar S. A study on evaluation of kV-CBCT-image-based treatment planning using anthropomorphic phantom. *J Med Biol Eng* 2010;31:429–35.
- [55] Onozato Y, Kadoya N, Fujita Y, Arai K, Dobashi S, Takeda K, et al. Evaluation of on-board kV cone beam computed tomography-based dose calculation with deformable image registration using Hounsfield unit modifications. *Int J Radiat Oncol* 2014;89:416–23.
- [56] Fotina I, Hopfgartner J, Stock M, Steinger T, Lütgendorf-Caucig C, Georg D. Feasibility of CBCT-based dose calculation: comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiother Oncol* 2012;104:249–56.
- [57] Disher B, Hajdok G, Wang A, Craig J, Gaede S, Battista JJ. Correction for “artificial” electron disequilibrium due to cone-beam CT density errors: implications for on-line adaptive stereotactic body radiation therapy of lung. *Phys Med Biol* 2013;58:4157–74.
- [58] Thirion JP. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons. *Med Image Anal* 1998;2:243–60.
- [59] Elstrøm UV, Muren LP, Petersen JBB, Grau C. Evaluation of image quality for different kV cone-beam CT acquisition and reconstruction methods in the head and neck region. *Acta Oncol* 2011;50:908–17.
- [60] Moteabbed M, Sharp GC, Wang Y, Trofimov A, Efstathiou JA, Lu H-M. Validation of a deformable image registration technique for cone beam CT-based dose verification. *Med Phys* 2015;42:196–205.
- [61] Murphy MJ, Salguero FJ, Siebers JV, Staub D, Vaman C. A method to estimate the effect of deformable image registration uncertainties on daily dose mapping. *Med Phys* 2012;39:573–80.
- [62] Varadhan R, Karangelis G, Krishnan K, Hui S. A framework for deformable image registration validation in radiotherapy clinical applications. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:4066.
- [63] Castadot P, Lee JA, Parraga A, Geets X, Macq B, Grégoire V. Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2008;89:1–12.
- [64] Kirby N, Chuang C, Ueda U, Pouliot J. The need for application-based adaptation of deformable image registration: need for application-based adaptation of deformable registration. *Med Phys* 2012;40:11702.
- [65] Rigaud G, Simon A, Castelli J, Gobeli M, Ospina Arango J-D, Cazoulat G, et al. Evaluation of Deformable image registration methods for dose monitoring in head and neck radiotherapy. *BioMed Res Int* 2015;2015:1–16.
- [66] Cazoulat G, Simon A, Dumenil A, Gnep K, De Crevoisier R, Acosta O, et al. Surface-constrained nonrigid registration for dose monitoring in prostate cancer radiotherapy. *IEEE Trans Med Imaging* 2014;33:1464–74.
- [67] Pukala J, Johnson PB, Shah AP, Langen KM, Bova FJ, Staton RJ, et al. Benchmarking of five commercial deformable image registration algorithms for head and neck patients. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:25–40.
- [68] Kurz C, Dedes G, Resch A, Reiner M, Ganswindt U, Nijhuis R, et al. Comparing cone-beam CT intensity correction methods for dose recalculation in adaptive intensity-modulated photon and proton therapy for head and neck cancer. *Acta Oncol* 2015;54:1651–7.
- [69] Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler M. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med Phys* 2017;44:e43.
- [70] Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656–61.
- [71] Hussein M, Clark CH, Nisbet A. Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy – towards good practice. *Phys Med* 2017;36:1–11.

- [72] Nelms BE, Zhen H, Tomé WA. Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors: predicative power of conventional IMRT QA. *Med Phys* 2011;38:1037–44.
- [73] Bakai A, Alber M, Nusslin F. A revision of the μ -evaluation concept for the comparison of dose distributions. *Phys Med Biol* 2003;48:3543–53.
- [74] Blanpain B, Mercier D. The delta envelope: a technique for dose distribution comparison. *Med Phys* 2009;36:797–808.
- [75] Alaei P, Spezi E. Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. *Phys Med* 2015;31:647–58.
- [76] Delpon G, Aubignac L, Bramoullé C, Boutry C, Guérin L, Lafay F, et al. Radiothérapie guidée par l'image. Contrôle de qualité des équipements à rayons X [rapport SFFPM 29]. Paris : Société française de physique médicale.
- [77] de las Heras Gala H, Torresin A, Dasu A, Rampada O, Delis H, Hernández Girón I, et al. Quality control in cone-beam computed tomography (CBCT) EFOMP-ESTRO-IAEA protocol (summary report). *Phys Med* 2017;39: 67–72.
- [78] Bissonnette JP, Balter PA, Dong L, Langen KM, Lovelock DM, Miften M, et al. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: a report of the AAPM TG-179. *Med Phys* 2012;39: 1946–63.
- [79] Castelli J, Simon A, Rigaud B, Lafond C, Chajon E, Ospina JD, et al. A Nomogram to predict parotid gland overdose in head and neck IMRT. *Radiat Oncol* 2016;11:79.
- [80] Lee L, Le Q-T, Xing L. Retrospective IMRT dose reconstruction based on cone-beam CT and MLC log-file. *Int J Radiat Oncol* 2008;70:634–44.
- [81] van Elmpt W, Petit S, De Ruyscher D, Lambin P, Dekker A. 3D dose delivery verification using repeated cone-beam imaging and EPID dosimetry for stereotactic body radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2010;94:188–94.
- [82] Zhen X, Yan H, Zhou L, Jia X, Jiang SB. Deformable image registration of CT and truncated cone-beam CT for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 2013;58:7979–93.
- [83] Poludniowski G, Evans PM, Hansen VN, Webb S. An efficient Monte Carlo-based algorithm for scatter correction in keV cone-beam CT. *Phys Med Biol* 2009;54:3847–64.

1.3.1.3 Compléments de l'article

Des études portant sur le calcul de dose à partir d'images CBCT ont été publiées depuis la publication de l'article précédent. Ces études sont des comparaisons de méthodes ou l'utilisation de méthodes récentes de deep learning.

Trois études ont proposé des comparaisons de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT depuis fin 2017 (35–37). Macfarlane et al. (35) ont proposé, pour 15 patients ayant eu une radiothérapie de la sphère ORL, une comparaison de trois méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT (OBI, Varian) : une calibration patient-spécifique (patient-specific calibration : PSC), une méthode de recalage déformable et une méthode d'affectation de densités. La méthode PSC consistait après recalage déformable (algorithme des Demons, Pinnacle) à établir une courbe de corrélation entre les valeurs d'UH du CT déformé et ceux du CBCT, pour chacune des coupes. Une courbe de calibration linéaire spécifique à chaque coupe a ensuite été obtenue par ajustement des moindres carrés et appliquée aux UH de la coupe CBCT considérée. L'image CBCT corrigée a été étendue avec l'image CT en dehors du champ de vue restreint de l'image CBCT. Les écarts dosimétriques obtenus étaient inférieurs à 1,1 % (PTV, tronc cérébral, moelle et glandes parotides). Les taux de passe gamma (3D, global, 3%/3mm, seuil de faible dose = 10 %, avec exclusion de 3 mm à la peau du patient) étaient de 95 % pour PSC, 96 % pour méthode de recalage déformable et 94,4 % pour la méthode d'affectation de densités.

Giacometti et al. (36) ont comparé quatre méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT (OBI, Varian) pour des radiothérapies de la sphère ORL (5 patients), du poumon (5 patients) et de la prostate (5 patients). Ces méthodes étaient : l'utilisation de la courbe UH-densité du CT, l'utilisation d'une courbe UH-densité spécifique au CBCT, l'assignement de densité (7 classes : air, poumon, graisse, muscle, os spongieux, os dense, métal) et le recalage déformable (SmartAdapt, Varian). Pour la sphère ORL, les écarts dosimétriques les plus importants ont été obtenus pour le PTV 56 Gy (jusqu'à 5,4 %). Excepté cette structure, les écarts dosimétriques médians étaient inférieurs à 1 % quelle que soit la localisation anatomique ou la méthode. Le taux de passe gamma (3D, 2%/0,1mm, seuil faible dose à 10 %) était le plus haut pour la méthode de recalage déformable pour la sphère ORL et la prostate. La méthode d'assignement de densité est décrite comme la méthode la plus chronophage par rapport aux autres.

Marchant et al. (37) ont comparé l'application d'une méthode de correction de diffusé avec des méthodes de recalage déformable (Elastix et Niftyreg) pour un calcul de dose à partir d'images CBCT (XVI, Elekta) pour des radiothérapies ORL (14 patients), pulmonaire (15 patients) et pelvienne (15 patients). Un total de 132 images CBCT ont été utilisées pour les 44 patients. L'algorithme de correction de diffusé était celui précédemment publié (38, 39) incluant une phase d'histogramme matching par

région (tissu mou, os et air). Les deux algorithmes de recalage déformables sont disponibles gratuitement sous linux. Les auteurs fournissent les paramètres qu'ils ont utilisés dans cette étude. Les écarts dosimétriques moyens obtenus étaient inférieurs à 1 % avec les différentes méthodes évaluées, pour tous les sites. L'utilisation du recalage déformable a montré des écarts plus importants pour la région thoracique.

Un nouveau type de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT a été évaluée très récemment : la génération de pseudo-CT par méthode d'apprentissage profond (deep learning). Cinq études ont proposé ces méthodes depuis fin 2018 (40–44). Deux de ces études se sont intéressées à la sphère ORL (42, 44), deux à la prostate (40, 43) et une au crâne et à la prostate (41). Les architectures utilisées dans ces évaluations diffèrent : DCNN (deep convolutional neural network) (40, 42), U-Net (43), cycleGAN (cycle generative adversarial network) (41, 44). Toutes ces méthodes comportent une phase d'apprentissage et une phase d'évaluation. Une augmentation des données est souvent réalisée en créant des coupes avec des translations, rotations ou cisaillements aléatoires (dans un range préalablement défini). La proportion des cohortes d'apprentissage et d'évaluation diffèrent selon les études. Certaines études ont réalisé seulement une évaluation selon des critères image, alors que certaines ont réalisé des évaluations dosimétriques (HDV, analyse gamma). Les critères image majoritairement rapportés sont l'erreur moyenne (ME) et l'erreur absolue moyenne (MAE) en unités Hounsfield (UH) qui correspondent à la différence (absolue pour la MAE) moyenne d'UH entre l'image CT de référence et le pseudo-CT généré évalué.

Kida et al. (40) ont proposé une architecture DCNN pour 20 patients ayant eu des CBCT (OBI, Varian) de la prostate. La validation a été faite par validation croisée en 5 groupes, c'est-à-dire que la cohorte a été divisée en 5 groupes et qu'il y a eu 5 apprentissages comprenant 4 groupes à chaque fois. L'évaluation a ainsi été réalisée sur le groupe restant pour chaque apprentissage. Seuls des critères « image » ont été utilisés pour l'évaluation : PSNR (peak-signal-to-noise-ratio), SSIM (structural similarity index measure), SNU (spatial nonuniformity). La qualité image des pseudo-CT générés a été significativement améliorée par rapport aux images CBCT.

Landry et al. (43) ont généré des pseudo-CT à partir d'images CBCT (XVI, Elekta) corrigées ou non avec une architecture U-Net. La cohorte d'apprentissage était de 27 patients et la cohorte d'évaluation de 8 patients. La ME était comprise entre ± 3 UH et la MAE entre 48 et 88 UH, selon les données d'entrée (images/projections corrigées ou non). Les pourcentages de voxels présentant une différence de dose inférieure à 1 % étaient supérieurs à 98,4 % pour toutes les méthodes.

Li et al. (42) ont évalué une architecture DCNN avec une cohorte d'évaluation de 10 patients ayant eu une radiothérapie pour un carcinome du nasopharynx. Leur cohorte d'apprentissage était de 50 couples CT-CBCT (OBI, Varian). La MAE obtenue était comprise entre 6 et 27 UH et la ME entre -26 et

4 UH. Les écarts dosimétriques moyens étaient inférieurs à 1 % et le taux de passe gamma (3D global, 1%/1 mm) moyen était de 95,5 %.

Liang et al. (44) ont proposé une architecture cycle GAN pour générer des pseudo-CT ORL. Ils ont utilisé des données non appariées (81 CBCT en apprentissage). L'évaluation a été réalisée pour 20 patients ayant eu un CBCT (OBI, Varian). Le CT utilisé comme référence était le CT de planification déformé sur le CBCT. La MAE obtenue était de 30 UH. Le taux de passe gamma (3D, 1%/1mm) était de 96,3 %. Cette méthode a été comparée à deux autres méthodes de deep learning (DCGAN et PGGAN). Le cycleGAN a fourni les meilleurs résultats.

Harms et al. (41) ont proposé une architecture cycle-GAN pour générer des pseudo-CT du crâne (24 patients) et de la prostate (20 patients). Bien que des données non appariées puissent être utilisées avec ce type d'architecture, les auteurs ont utilisé des couples CT-CBCT (OBI, Varian) appariés. L'évaluation a été réalisée en validation croisée (leave-one-out). Seuls les critères image ont été rapportés. Une MAE de 13 UH a été obtenue dans le crâne et 16,1 UH dans le pelvis.

1.3.1.4 Conclusion : calcul de dose à partir d'images CBCT

A travers l'article et les compléments apportés, quatre familles de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT de complexité variable ont été décrites (Tableau 1.3). La méthode la plus simple, le recours à une courbe de conversion UH-densité spécifique au CBCT, fournit des résultats variables selon la localisation anatomique et l'imageur CBCT. En effet, avec l'imageur OBI de Varian cette méthode semble acceptable mais pas pour l'imageur XVI d'Elekta. La méthode utilisant le recalage déformable et la génération de pseudo-CT par deep learning sont des méthodes rapides avec une bonne précision dosimétrique. Quelques études ont proposé des comparaisons entre les différentes méthodes, avec cependant un faible nombre de données et sans inclure de méthode de deep learning.

Méthodes	Principe de la méthode	Avantages de la méthode	Inconvénients de la méthode	Références
1 - Correspondance entre nombres Hounsfield CBCT et densités	Établissement d'une courbe de correspondance entre nombres Hounsfield CBCT et densités (à partir d'images CBCT de fantômes ou de patients)	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode de référence pour les CT - Simplicité et rapidité de la méthode - Précision acceptable en l'absence de mouvement de l'anatomie lors de l'acquisition des images CBCT 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépendance du protocole d'acquisition et de la corpulence du patient. Implique plusieurs courbes - Risque d'erreur dans le choix de la courbe - Qualité image (artefacts) 	<i>Courbe sur fantôme :</i> ORL : (36) Thorax : (36) Pelvis : (36)
				<i>Courbe par patient :</i> ORL : (35)
2 - Affectation de densités	Affectation de densités (ou d'UH) provenant du CT de planification, d'un groupe de patients ou de la littérature, sur les images CBCT préalablement segmentées (par classes de densités ou par structure d'intérêt)	<ul style="list-style-type: none"> - Précision acceptable avec peu de classes de densités (selon la localisation anatomique) - Simplicité de la méthode - Possibilité d'automatisation du processus 	<ul style="list-style-type: none"> - Vérifications manuelles de la segmentation - Segmentation limitée à la qualité image - Recalage rigide entre images CT et CBCT - Précision dépendante de la localisation 	ORL : (35, 36) Thorax : (36) Pelvis : (36)
3 – Recalage déformable	<ul style="list-style-type: none"> - Recalage déformable entre les images CT de planification et les images CBCT, puis - Application du champ de déformation obtenu sur les images CT de planification, créant ainsi un "pseudo-CT" 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcul quasi-indépendant des nombres Hounsfield CBCT - Propagation automatique des contours possible - Possibilité d'automatisation du processus 	<ul style="list-style-type: none"> - Normalisation des intensités CT/CBCT - Évaluation et validation des algorithmes de recalage déformable - Apparition/disparition de matière 	ORL : (36, 37) Thorax : (36, 37) Pelvis : (36, 37)
4 – Création d'un pseudo-CT par deep learning	<ul style="list-style-type: none"> - Entraînement/apprentissage d'un réseau avec une cohorte de données CT-CBCT (optimisation d'un modèle) - Application du modèle à un CBCT pour générer le pseudo-CT correspondant 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcul quasi-indépendant des nombres Hounsfield CBCT - Rapidité 	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité image des CBCT - Limitation liée à la mémoire de la machine - Optimisation des paramètres du réseau - Nombre de données en entraînement 	Crâne : (41) ORL : (42, 44) Pelvis : (40, 41, 43)

Tableau 1.3. Principe, avantages et inconvénients des méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT (tableau mis à jour)

1.3.2 Calcul de dose à partir d'IRM : état de l'art

L'IRM ne donne pas accès aux densités électroniques des tissus nécessaires au calcul de la dose en radiothérapie. Pour remédier à ce problème, plusieurs méthodes de calcul de dose à partir d'IRM ont été développées et évaluées dans la littérature (30, 45, 46). Nous proposons ici un état de l'art des différentes familles de méthodes : méthode physique, méthode d'affectation de densité, méthode basée atlas et méthode de *machine learning* (incluant le deep learning).

1.3.2.1 Méthode physique

La méthode physique exploiterait la densité protonique de l'IRM pour réaliser un calcul de dose. Cette méthode consiste tout d'abord à établir une calibration stœchiométrique du scanner pour pouvoir établir la quantité d'hydrogène dans les tissus. Les coefficients d'atténuation massiques et les pouvoirs d'arrêt massiques des tissus ont ensuite été obtenus à partir de cette courbe d'étalonnage. La relation de Jackson et Hawkes (47) a été utilisée pour construire cette courbe :

$$\mu = \rho N_A \sum \left(\frac{W_i}{A_i} (K^{ph} Z_i^{4,62} + K^{coch} Z_i^{2,86} + K^{Kn} Z_i) \right)$$

avec μ le coefficient d'atténuation total tissulaire, w_i la fraction massique, Z_i le numéro atomique, A_i la masse atomique de l'élément i , ρ la densité massique et N_A la constante d'Avogadro. Les paramètres K^{ph} , K^{coch} , K^{Kn} sont dépendants du scanner et du protocole. Ils représentent les sections efficaces de l'effet photoélectrique, de la diffusion cohérente et de la diffusion incohérente par effet Compton. Demol et al. (48) ont estimées les sections efficaces par régression. Cette étude réalisée uniquement à partir de CT a montré qu'une planification dosimétrique utilisant uniquement le contenu d'hydrogène des tissus conduit à des erreurs dosimétriques faibles (pour le PTV). L'application de cette méthodologie sur IRM implique de pouvoir quantifier la concentration d'hydrogène. Cette méthode est encore au stade théorique, puisque la quantification de la concentration d'hydrogène à partir d'IRM n'est pas encore possible.

L'avantage de l'approche physique est qu'elle utilise directement la densité protonique pour un calcul de dose à partir d'IRM et s'affranchit de ce fait des incertitudes de recalage intra-patient. L'inconvénient de cette approche est que les séquences IRM classiques ne capturent pas la densité protonique de certains tissus (tels que le collagène ou la corticale osseuse). Cette approche exploratoire demeure peu investiguée dans la littérature.

1.3.2.2 Méthode d'assignation de densité

Les méthodes d'assignation de densité consistent à délimier manuellement ou automatiquement des volumes d'intérêts sur l'IRM du patient, puis à attribuer à chacun des volumes une densité électronique homogène (Figure 1.11).

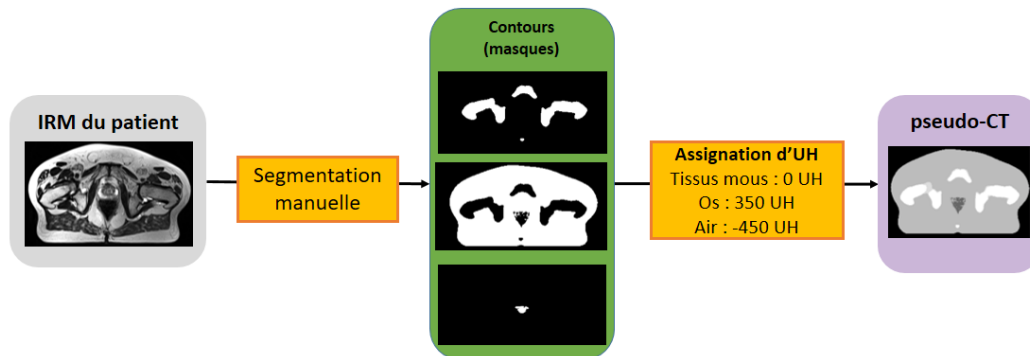


Figure 1.11. Exemple de méthode d'assignation de densité (Thèse Axel Largent)

La précision d'une méthode d'assignation de densité en 2 classes (os et tissus mous) a été évaluée par Lee et al. (49) pour 4 patients ayant eu une radiothérapie de la prostate. L'erreur quadratique moyenne entre les doses calculées sur les pseudo-CT et celles calculées sur les CT de référence était inférieure à 1,4 Gy (2 % de la dose prescrite). La différence relative de dose dans le PTV était inférieure à 2 %. Lambert et al. (50) ont mené une étude sur une cohorte de 39 patients ayant eu une radiothérapie prostatique. Les volumes d'intérêt ont été manuellement délimités. Deux classes ont été définies sur l'IRM : os et tissus mous. L'analyse dosimétrique, n'a pas montré de différence significative dans le rectum, la vessie ou le PTV (excepté pour la $V_{68\%}$).

Hoogcarspel et al. (51) ont fait l'acquisition d'images IRM mDixon de 20 patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour des métastases vertébrales. Un pseudo-CT en 4 classes de densités a tout d'abord été généré en assignant -700 UH pour le tissu pulmonaire, -100 UH pour le tissu adipeux, 0 UH pour l'eau et 200 UH pour le tissu osseux. Un second CT a ensuite été généré de la même manière, excepté pour le tissu osseux où les intensités du CT de référence ont été conservées. Le taux de passe gamma du premier pseudo-CT était inférieur à 78 % dans le volume cible et égal à 99 % pour le second. Ainsi, la précision dosimétrique de la méthode d'assignement de densités classique n'est pas acceptable dans une région présentant une forte proportion de tissus osseux.

Une étude a porté sur deux séries de patients recevant une RCMI pour une tumeur dans la région pelvienne (39 patients) ou de la sphère ORL (18 patients). Ces patients ont été imagés à l'aide d'un CT et d'une IRM (séquence pondérée en T2) (52). L'os, les tissus mous et l'air ont été segmentés manuellement. Les distributions de dose calculées sur le CT de référence et le CT en 3 classes étaient similaires (pas de différences significatives) mais des écart-types importants ont été rapportés (7,4 % pour la dose moyenne aux glandes parotides).

Cusumano et al. (53) ont évalué la précision dosimétrique d'une méthode d'assignement de densités en 5 classes avec différentes valeurs de densités pour 26 patients ayant eu une radiothérapie pelvienne ou abdominale sur un IRM-linac MRIdian (0,35 T). Les valeurs de densités électroniques étaient celles recommandées par l'ICRU 46 (air = 0,01 ; poumons = 0,26 ; graisse = 0,89 ; tissus mous = 1,02 ; os = 1,12) ou celles provenant du CT du patient. L'affectation de densités spécifiques aux patients a montré une meilleure précision dosimétrique.

La méthode d'assignation de densité est une méthode simple mais fastidieuse, chronophage et dépendante de l'opérateur (variabilité inter-opérateur des segmentations manuelles). De plus, l'hétérogénéité des tissus n'est pas considérée, ce qui semble peu judicieux pour certaines localisations tumorales.

1.3.2.3 Méthode basée atlas

Une autre approche pour générer un pseudo-CT consiste à disposer d'un atlas comprenant un CT et une IRM d'un même patient (ou d'une paire CT/IRM de plusieurs patients) et de calculer un recalage déformable entre ces IRM et l'IRM du patient. Soit un seul atlas est sélectionné, le plus proche de l'anatomie du patient considéré, soit tous les atlas le sont (méthode multi-atlas). Les (ou la) transformations géométriques obtenues lors du recalage $IRM_{atlas}-IRM_{patient}$ sont appliquées aux CT atlas, et les CT atlas déformés obtenus sont fusionnés pour obtenir le pseudo-CT du patient (Figure 1.12).

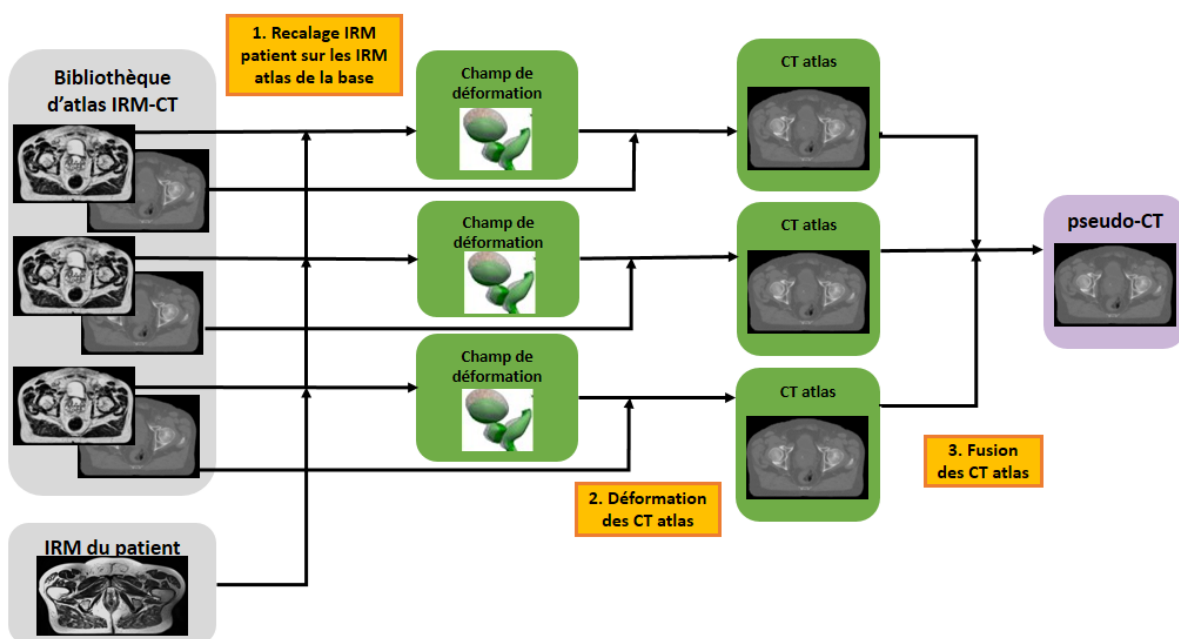


Figure 1.12. Exemple de méthode basée atlas (Thèse Axel Largent)

Vanquin et al. (54) ont évalué une méthode basée atlas pour 10 patients traités pour un cancer de la prostate. La méthode utilisée consiste à sélectionner un seul atlas de la base de la bibliothèque (leave-one-out : 9 atlas dans la bibliothèque), celui le plus proche de l'anatomie du patient considéré. La déformation effectuée de l'IRM atlas sur l'IRM du patient considéré est ensuite appliquée au CT atlas. L'évaluation dosimétrique réalisée avec des planifications dosimétriques de tomothérapie. Les écarts dosimétriques moyens étaient inférieurs à 1,3 % pour le PTV et les OAR.

Dowling et al. (55) ont évalué une méthode multi-atlas dans le cadre d'une RCMI prostatique (37 patients). Afin de compenser les différences anatomiques entre les deux imageries, un recalage intrapatient des IRM et CT de la cohorte a été réalisé. Une mise en correspondance des CT de la cohorte avec l'IRM du patient a ensuite été effectuée. Cette mise en correspondance a été obtenue en recalant premièrement les IRM de la base sur l'IRM du patient (par transformations rigides suivies de transformations élastiques (56)), puis en appliquant les transformations géométriques obtenues aux CT de la base. Après fusion des CT recalés (par moyennage local des voxels) un pseudo-CT a été généré. De la même façon, plusieurs pseudo-CT ont été générés par validation croisée (leave-one-out). La MAE était de 40,5 UH et la ME de 0,6 UH. Une étude dosimétrique a montré des différences moyennes inférieures à 1 % dans le PTV.

Burgos et al. (57) ont étendu l'application des méthodes basées multi-atlas à la sphère ORL (23 patients). L'originalité de cette approche a été l'utilisation d'une stratégie itérative appelée « auto-context » afin d'améliorer la mise en correspondance des CT de la cohorte avec l'IRM du patient. Cette stratégie était composée en deux étapes : une génération d'un pseudo-CT à partir d'une méthode multi-atlas similaire à celle de Dowling et al. (55); et une mise en correspondance des couples d'images CT-IRM de la cohorte avec le couple d'images pseudo-CT-IRM patient par recalages déformables. Cette étude a montré que la stratégie « auto-context » produisait une meilleure estimation des tissus osseux qu'une méthode multi-atlas standard. Dans la littérature, plusieurs stratégies de fusion de CT ont été proposées pour les méthodes multi-atlas. La moyenne pondérée des intensités des CT est la stratégie la plus fréquemment rencontrée (55, 57). Cependant, elle a pour inconvénient de produire un lissage des intensités des pseudo-CT.

En résumé, les méthodes atlas ont pour avantage d'être totalement automatisées. Elles conduisent à des résultats dosimétriques satisfaisants, prenant en compte l'hétérogénéité tissulaire. Une limitation des méthodes atlas est le temps de calcul élevé (plusieurs heures par patient) du fait des étapes successives de recalage déformable. De plus, les méthodes atlas sont dépendantes du recalage intrapatient des IRM de la base avec l'IRM du patient et présente un risque reconnu d'échec en cas d'anatomie « atypique » du patient.

1.3.2.4 Méthode de machine learning

Les méthodes de génération de pseudo-CT basées sur du machine learning ont pour objectif : 1) de modéliser les relations entre les valeurs en UH des CT et les intensités de l'IRM d'une cohorte d'apprentissage à partir d'algorithmes ; 2) d'appliquer ces algorithmes sur une nouvelle image IRM pour prédire les valeurs en UH d'un pseudo-CT.

Kapanen et al. (58) ont utilisé une régression polynomiale d'ordre 2 pour générer des pseudo-CT pour des traitements de la prostate (20 patients). Leur cohorte d'apprentissage était de 10 patients. Une densité équivalente eau a été affectée aux tissus mous. Seuls les os pelviens ont été estimés par régression polynomiale. La déviation maximale entre le pseudo-CT et le CT est de -1.2% pour les paramètres de DVH relevés. Korhonen et al. (59) ont repris et amélioré ce modèle en distinguant trois catégories de tissus mous par seuillage : graisse, urine, muscle. Les écarts dosimétriques étaient inférieurs à 0,3 %. Le taux de passe gamma (2%/2 mm) était supérieur à 99 %.

Andreasen et al. (60) ont utilisé une extraction de patches (méthode basée patches) de l'IRM du patient, pour les mettre en relation avec les patches les plus similaires d'une base d'images IRM de référence. L'évaluation était une validation croisée (leave-one-out) sur 10 patients ayant eu une radiothérapie de la prostate. Une MAE de 54 UH a été obtenue. Les écarts dosimétriques médians étaient inférieurs à 0,4 %. Le taux de passe gamma (1%/1mm) moyen était de 97 %.

Dans les méthodes de machine learning, la sous-catégorie des méthodes de deep learning est en pleine expansion. Le deep learning (apprentissage profond) est une catégorie de réseaux de neurones qui utilisent un nombre élevé de couches cachées (cf partie 1.2). Ces algorithmes ont été récemment proposés pour générer des pseudo-CT à partir d'IRM en radiothérapie (61–66). Ils ont pour avantage de ne pas utiliser de recalage déformable inter-patient, mais requièrent un recalage multimodal CT-IRM intra-patient. Dans une cohorte de 18 patients ayant une tumeur au cerveau, Han et al. (61) ont été les premiers à utiliser un algorithme de deep learning pour la génération de pseudo-CT. Dans cette étude, un réseau de neurones avec une architecture appelée U-Net (67) a été employé. Une MAE de 84 UH a été rapportée. Les résultats obtenus avec cette méthode étaient meilleurs que ceux obtenus avec une méthode atlas considérée alors comme la méthode de référence dans la littérature ($MAE_{U-Net} = 84,8$ UH versus $MAE_{atlas} = 94,5$ UH). Aucune évaluation dosimétrique de cette méthode n'a cependant été réalisée.

Dinkla et al. (63) ont été les premiers à proposer une évaluation dosimétrique en générant des pseudo-CT avec une méthode de deep learning. Dans cette étude, un réseau de neurone dilaté (Dilated Convolutional Neural Network) a été utilisé sur une cohorte de 52 patients ayant une tumeur au cerveau. Une MAE de 67 UH et une ME de 13 UH ont été obtenues. L'évaluation dosimétrique a montré

une différence moyenne de -0.13 Gy dans le PTV. Le taux de passe gamma (1%/1 mm, seuil à 50 %) était de 98,8 %.

Maspero et al. (64) ont utilisé un réseau antagoniste génératif conditionnel (CGAN) pour générer des pseudo-CT dans la région pelvienne. Bien que la génération des pseudo-CT soit très rapide (5 secondes par image), la MAE obtenues (≈ 60 UH) était élevée par rapport aux valeurs habituelles de la littérature dans cette région (≈ 40 UH) (30). Maspero et al. (64) ont été les premiers à réaliser une évaluation dosimétrique d'une méthode de deep learning dans la région pelvienne. Ils ont obtenu un taux de passe gamma (2 %/2 mm) de 91 %, et des écarts dosimétriques inférieurs à 2,5 %.

Fu et al. (66) ont proposé une architecture U-Net pour générer des pseudo-CT à partir d'IRM de prostate. Ce réseau a été entraîné une première fois sur des coupes 2D extraites des images IRM-CT de la cohorte d'apprentissage (UNetslices2D), puis une seconde fois sur des patches 3D extraits des images de cette même cohorte (U-Netpatches3D). L'évaluation a été réalisée par validation croisée en 5 groupes (20 patients au total). Les MAE obtenues étaient $MAE_{U-Netslices2D} = 40,5$ UH et $MAE_{U-Netpatches3D} = 37,6$ UH.

Chen et al. (68) ont proposé une architecture U-Net pour générer des pseudo-CT à partir d'IRM de prostate. 15 patients ont été aléatoirement sélectionnés pour l'évaluation. La MAE obtenue était de 30 UH. Les écarts dosimétriques moyens obtenus étaient inférieurs à 1 %. Les taux de passe gamma (1%/1mm) étaient supérieurs à 98 %.

Une des seules études de génération de pseudo-CT à partir d'IRM dans la sphère ORL est celle très récente de Dinkla et al. (69). Ils ont utilisé une architecture CNN (convolutional neural network). L'évaluation a été réalisée par validation croisée en 3 groupes (34 patients au total). La MAE obtenue était de 75 UH et la ME de 9 UH. Le taux de passe gamma (3D, 2%/2mm, seuil faible dose à 10 %) moyen était de 95,6 %.

1.3.2.5 Conclusion : calcul de dose à partir d'IRM

Quatre types de méthodes de complexité variable ont été consécutivement présentés pour réaliser un calcul de dose à partir d'IRM (Tableau 1.4). Deux de ces familles de méthodes (atlas et machine learning) impliquent l'utilisation d'une base d'images CT-IRM recalées (intra-patient) comprenant au moins 10 patients. Bien que simples d'un point de vue théorique, les méthodes d'affectation de densité peuvent être utilisées directement à partir de l'IRM du patient.

Les méthodes de génération de pseudo-CT à partir d'IRM sont nombreuses. La disparité des données, des techniques de traitement ou encore des méthodes d'évaluation ne permet pas de comparaison directe entre les études. Certaines études proposent seulement une évaluation image des pseudo-CT

général. Cependant, dans le cadre de la radiothérapie basée sur l'IRM, l'objectif final est la précision dosimétrique. Aucune étude n'a comparé les quatre types d'approches entre elles, mais d'après les résultats de la littérature, il apparaît possible de les classer selon différents critères de jugement. En termes de dose, les méthodes de machine learning et atlas semblent les plus précises. La méthode d'assignation de densité paraît moins appropriée en cas de localisation anatomique présentant une forte proportion d'hétérogénéités. Elle est également la méthode la moins automatisée, et de ce fait la plus fastidieuse. La méthode la plus rapide est celle utilisant du machine learning (deep learning) et la plus longue est la méthode basée atlas. La méthode physique est la moins aboutie et très peu évaluée.

Méthodes	Principe de la méthode	Avantages de la méthode	Inconvénients de la méthode	Références
1 – Physique	Estimation de la dose par un algorithme Monte Carlo basé sur la concentration d'hydrogène quantifiée à partir de l'IRM du patient	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de détermination de pseudo-CT - Pas d'erreur de recalage 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité algorithme de calcul de dose Monte Carlo - Quantification de la concentration d'hydrogène tissulaire - Mesure incertaine de la densité de proton de certains tissus (collagène et corticale osseuse) 	(48)
2 - Affectation de densités	Affectation de densités (ou d'UH) provenant du CT de planification, d'un groupe de patients ou de la littérature, sur les images IRM préalablement segmentées (par classes de densités ou par structure d'intérêt)	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicité de la méthode - Possibilité d'automatisation du processus 	<ul style="list-style-type: none"> - Segmentation manuelle - Segmentation limitée à la qualité image / choix de la séquence - Forte dépendance à l'opérateur (délinéation manuelle) - Homogénéité de la densité des tissus - Dose moins précise - Restreint à certaines localisations 	(49–51, 53)
3 - Atlas	Mise en correspondance par paires d'une base d'apprentissage d'images de CT et d'IRM avec l'IRM du patient, suivie d'une fusion des CT pour générer un pseudo-CT spécifique patient. Les principales opérations concernent le recalage dans une approche multi-atlas.	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode totalement automatisée - Bonne précision de la dose calculée - Hétérogénéité de la densité tissulaire - Délinéation automatique des volumes d'intérêt - Généricité anatomique 	<ul style="list-style-type: none"> - Coûteux en temps de calcul (recalage déformable) - Sensible aux dissimilarités anatomiques - Nécessite un recalage multimodal déformable intrapatient et un recalage déformable inter-patient de la cohorte d'apprentissage - Incertitude causée par les erreurs de recalage - Lissage des intensités de la pseudo-CT 	(54, 55, 57)
4 – Création d'un pseudo-CT par machine learning	<ul style="list-style-type: none"> - Entraînement/apprentissage avec une cohorte de données CT-IRM (optimisation d'un modèle) - Application du modèle à une IRM pour générer le pseudo-CT correspondant 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidité d'exécution - Bonne précision de la dose estimée - Pas de recalage inter-patient (excepté patch-based) - Hétérogénéité de la densité tissulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite un recalage intrapatient multimodal de la cohorte d'apprentissage - Nombre de données en entraînement - Limitation liée à la mémoire de la machine 	(58–60, 63, 64, 68–70)

Tableau 1.4. Récapitulatif des méthodes de calcul de dose à partir d'IRM (Thèse A. Largent)

1.4 Radiothérapie adaptative guidée par la dose et radiothérapie basée sur l'IRM : identification des enjeux

La radiothérapie adaptative guidée par la dose a pour principaux enjeux techniques de garantir la précision du calcul de la dose du jour et la précision du recalage déformable utilisé pour le cumul de dose (pour un monitoring de dose). La réalisation de ces deux enjeux combinés permettrait une épargne maximale des OAR et la conservation de la couverture du volume cible tout au long du traitement, malgré les variations anatomiques. Les bénéfices cliniques attendus de la radiothérapie adaptative guidée par la dose sont une diminution de la toxicité et une augmentation du taux de contrôle local.

Dans le cadre d'une radiothérapie utilisant l'IRM comme image de référence, les méthodes de génération de pseudo-CT à partir d'IRM sont nécessaires pour obtenir des images adéquates, permettant un calcul de dose précis. Les enjeux techniques de ces méthodes reposent sur la précision du calcul de dose et le temps de génération d'une image pseudo-CT (dans une perspective de radiothérapie adaptative en direct). Le bénéfice attendu d'une radiothérapie réalisée à partir d'IRM est une diminution de la toxicité du fait d'une meilleure visibilité des OAR sur IRM pouvant être épargnés durant la (re)planification dosimétrique.

Références

1. INCA. *Les cancers en France : l'essentiel des faits et des chiffres*. 2019.
2. Rehman J ur, Zahra, Ahmad N, *et al.* Intensity modulated radiation therapy: A review of current practice and future outlooks. *J. Radiat. Res. Appl. Sci.* 2018.
3. Noël G, Antoni D, Barillot I, *et al.* Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20:S36–S60.
4. Delpon G, Chiavassa S, Supiot S, *et al.* État des lieux des dispositifs et des pratiques de radiothérapie guidée par l'image en France en 2015. *Cancer/Radiothérapie*. 2015;19:501–507.
5. Aboudaram A, Khalifa J, Massabeau C, *et al.* Radiothérapie guidée par l'image dans le cancer du poumon. *Cancer/Radiothérapie*. 2018.
6. Beddok A, Blanchard P. Radiothérapie guidée par l'image des cancers ORL. *Cancer/Radiothérapie*. 2018.
7. Escande A, Supiot S. La radiothérapie externe guidée par l'imagerie dans le cancer de la prostate ; comment, quand et pourquoi ? *Cancer/Radiothérapie*. 2018.
8. Lucia F, Schick U, Pradier O, *et al.* Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques. *Cancer/Radiothérapie*. 2018.
9. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *JOSA A*. 1984;1:612–619.
10. Groupe de travail IRSN-SFPM. *Etude sur l'installation et la mise en oeuvre d'accélérateurs linéaires couplés à un système d'imagerie par résonance magnétique en radiothérapie (IRM-linac)*. 2018.
11. Anon. *Advances in radiation oncology*. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
12. Pathmanathan AU, van As NJ, Kerkmeijer LGW, *et al.* Magnetic Resonance Imaging-Guided Adaptive Radiation Therapy: A "Game Changer" for Prostate Treatment? *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018;100:361–373.
13. McPartlin AJ, Li XA, Kershaw LE, *et al.* MRI-guided prostate adaptive radiotherapy – A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2016;119:371–380.
14. Murray J, Tree A. Prostate cancer – advantages and disadvantages of MR-guided RT. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2019.
15. van der Put RW, Kerkhof EM, Raaymakers BW, *et al.* Contour propagation in MRI-guided radiotherapy treatment of cervical cancer: the accuracy of rigid, non-rigid and semi-automatic registrations. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:7135–7150.
16. Bipat S. Systematic reviews of imaging gynecological and gastrointestinal malignancies for developing evidence-based guidelines. 2007.
17. Yan D. Adaptive Radiotherapy: Merging Principle Into Clinical Practice. *Semin. Radiat. Oncol.* 2010;20:79–83.

18. Schreiner LJ. End to end QA in image guided and adaptive radiation therapy. *J. Phys. Conf. Ser.* 2019;1305:012062.
19. Bertholet J, Knopf A, Eiben B, *et al.* Real-time intrafraction motion monitoring in external beam radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2019;64:15TR01.
20. Keall PJ, Nguyen DT, O'Brien R, *et al.* Review of Real-Time 3-Dimensional Image Guided Radiation Therapy on Standard-Equipped Cancer Radiation Therapy Systems: Are We at the Tipping Point for the Era of Real-Time Radiation Therapy? *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018;102:922–931.
21. Keall P, Poulsen P, Booth JT. See, Think, and Act: Real-Time Adaptive Radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2019;29:228–235.
22. Pathmanathan AU, McNair HA, Schmidt MA, *et al.* Comparison of prostate delineation on multimodality imaging for MR-guided radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 2019;92:20180948.
23. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521:436–444.
24. Thaler S, Menkovski V. The Role of Deep Learning in Improving Healthcare. In: Consoli S, Reforgiato Recupero D, Petković M, eds. *Data Science for Healthcare*. Cham: Springer International Publishing; 2019:75–116.
25. Meyer P, Noblet V, Mazzara C, *et al.* Survey on deep learning for radiotherapy. *Comput. Biol. Med.* 2018;98:126–146.
26. Sahiner B, Pezeshk A, Hadjiiski LM, *et al.* Deep learning in medical imaging and radiation therapy. *Med. Phys.* 2019;46:e1–e36.
27. Jarrett D, Stride E, Vallis K, *et al.* Applications and limitations of machine learning in radiation oncology. *Br. J. Radiol.* 2019:20190001.
28. Feng M, Valdes G, Dixit N, *et al.* Machine Learning in Radiation Oncology: Opportunities, Requirements, and Needs. *Front. Oncol.* 2018;8.
29. Cardenas CE, Yang J, Anderson BM, *et al.* Advances in Auto-Segmentation. *Semin. Radiat. Oncol.* 2019;29:185–197.
30. Johnstone E, Wyatt JJ, Henry AM, *et al.* Systematic Review of Synthetic Computed Tomography Generation Methodologies for Use in Magnetic Resonance Imaging–Only Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018;100:199–217.
31. Li J, Wang L, Zhang X, *et al.* Machine Learning for Patient-Specific Quality Assurance of VMAT: Prediction and Classification Accuracy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2019;105:893–902.
32. Valdes G, Chan MF, Lim SB, *et al.* IMRT QA using machine learning: A multi-institutional validation. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2017;18:279–284.
33. McNutt TR, Moore KL, Wu B, *et al.* Use of Big Data for Quality Assurance in Radiation Therapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2019;29:326–332.
34. Guidi G, Maffei N, Meduri B, *et al.* A machine learning tool for re-planning and adaptive RT: A multicenter cohort investigation. *Phys. Med.* 2016;32:1659–1666.

35. MacFarlane M, Wong D, Hoover DA, *et al.* Patient-specific calibration of cone-beam computed tomography data sets for radiotherapy dose calculations and treatment plan assessment. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2018;19:249–257.
36. Giacometti V, King RB, Agnew CE, *et al.* An evaluation of techniques for dose calculation on cone beam computed tomography. *Br. J. Radiol.* 2019;92:20180383.
37. Marchant TE, Joshi KD, Moore CJ. Accuracy of radiotherapy dose calculations based on cone-beam CT: comparison of deformable registration and image correction based methods. *Phys. Med. Biol.* 2018.
38. Marchant TE, Moore CJ, Rowbottom CG, *et al.* Shading correction algorithm for improvement of cone-beam CT images in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2008;53:5719–5733.
39. Joshi KD, Marchant TE, Moore CJ. Shading correction algorithm for cone-beam CT in radiotherapy: extensive clinical validation of image quality improvement. In: Flohr TG, Lo JY, Gilat Schmidt T, eds. Orlando, Florida, United States; 2017:101322A.
40. Kida S, Nakamoto T, Nakano M, *et al.* Cone Beam Computed Tomography Image Quality Improvement Using a Deep Convolutional Neural Network. *Cureus.* 2018.
41. Harms J, Lei Y, Wang T, *et al.* Paired cycle-GAN-based image correction for quantitative cone-beam computed tomography. *Med. Phys.* 2019.
42. Li Y, Zhu J, Liu Z, *et al.* A preliminary study of using a deep convolution neural network to generate synthesized CT images based on CBCT for adaptive radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Phys. Med. Biol.* 2019.
43. Landry G, Hansen D, Kamp F, *et al.* Comparing Unet training with three different datasets to correct CBCT images for prostate radiotherapy dose calculations. *Phys. Med. Biol.* 2018.
44. Liang X, Chen L, Nguyen D, *et al.* Generating Synthesized Computed Tomography (CT) from Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) using CycleGAN for Adaptive Radiation Therapy. :21.
45. Largent A, Nunes J-C, Lafond C, *et al.* Planification à partir d'imagerie par résonance magnétique en radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie.* 2017;21:788–798.
46. Edmund JM, Nyholm T. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy. *Radiat. Oncol.* 2017;12.
47. Jackson DF, Hawkes DJ. X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures. *Phys. Rep.* 1981;70:169–233.
48. Demol B, Viard R, Reynaert N. Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2015;16.
49. Lee YK, Bollet M, Charles-Edwards G, *et al.* Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother. Oncol.* 2003;66:203–216.
50. Lambert J, Greer PB, Menk F, *et al.* MRI-guided prostate radiation therapy planning: Investigation of dosimetric accuracy of MRI-based dose planning. *Radiother. Oncol.* 2011;98:330–334.

51. Hoogcarspel SJ, Van der Velden JM, Lagendijk JJ, *et al.* The feasibility of utilizing pseudo CT-data for online MRI based treatment plan adaptation for a stereotactic radiotherapy treatment of spinal bone metastases. *Phys. Med. Biol.* 2014;59:7383.
52. Korsholm ME, Waring LW, Edmund JM. A criterion for the reliable use of MRI-only radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2014;9:1.
53. Cusumano D, Placidi L, Teodoli S, *et al.* On the accuracy of bulk synthetic CT for MR-guided online adaptive radiotherapy. *Radiol. Med. (Torino)*. 2019.
54. Vanquin L, Boydev C, Korhonen J, *et al.* Planification de la radiothérapie du cancer de la prostate par l'imagerie par résonance magnétique. *Cancer/Radiothérapie*. 2019;23:281–289.
55. Dowling JA, Sun J, Pichler P, *et al.* Automatic Substitute Computed Tomography Generation and Contouring for Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Alone External Beam Radiation Therapy From Standard MRI Sequences. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;93:1144–1153.
56. Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, *et al.* Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*. 2009;45:S61–S72.
57. Burgos N, Cardoso MJ, Guerreiro F, *et al.* Robust CT Synthesis for Radiotherapy Planning: Application to the Head and Neck Region. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, *et al.*, eds. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention -- MICCAI 2015*. Lecture Notes in Computer Science. Springer International Publishing; 2015:476–484.
58. Kapanen M, Tenhunen M. T1/T2*-weighted MRI provides clinically relevant pseudo-CT density data for the pelvic bones in MRI-only based radiotherapy treatment planning. *Acta Oncol.* 2013;52:612–618.
59. Korhonen J, Kapanen M, Keyriläinen J, *et al.* A dual model HU conversion from MRI intensity values within and outside of bone segment for MRI-based radiotherapy treatment planning of prostate cancer. *Med. Phys.* 2014;41:011704.
60. Andreasen D, Van Leemput K, Edmund JM. A patch-based pseudo-CT approach for MRI-only radiotherapy in the pelvis. *Med. Phys.* 2016;43:4742.
61. Han X. MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method. *Med. Phys.* 2017;44:1408–1419.
62. Wolterink JM, Dinkla AM, Savenije MHF, *et al.* Deep MR to CT Synthesis Using Unpaired Data. In: Tsaftaris SA, Gooya A, Frangi AF, *et al.*, eds. *Simulation and Synthesis in Medical Imaging*. Vol 10557. Cham: Springer International Publishing; 2017:14–23.
63. Dinkla AM, Wolterink JM, Maspero M, *et al.* MR-only brain radiotherapy: Dosimetric evaluation of synthetic CTs generated by a dilated convolutional neural network. *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* 2018;0.
64. Maspero M, Savenije MHF, Dinkla AM, *et al.* Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2018;63:185001.

65. Nie D, Cao X, Gao Y, *et al.* Estimating CT Image from MRI Data Using 3D Fully Convolutional Networks. In: *Deep Learning and Data Labeling for Medical Applications*. Lecture Notes in Computer Science. Springer, Cham; 2016:170–178.
66. Fu J, Yang Y, Singhrao K, *et al.* Male pelvic synthetic CT generation from T1-weighted MRI using 2D and 3D convolutional neural networks. *ArXiv180300131 Phys.* 2018.
67. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *ArXiv150504597 Cs.* 2015.
68. Chen S, Qin A, Zhou D, *et al.* Technical Note: U-net-generated synthetic CT images for magnetic resonance imaging-only prostate intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Med. Phys.* 2018;45:5659–5665.
69. Dinkla AM, Florkow MC, Maspero M, *et al.* Dosimetric evaluation of synthetic CT for head and neck radiotherapy generated by a patch-based 3D convolutional neural network. *Med. Phys.* 2019.
70. Fu J, Yang Y, Singhrao K, *et al.* Deep learning approaches using 2D and 3D convolutional neural networks for generating male pelvic synthetic computed tomography from magnetic resonance imaging. *Med. Phys.* 2019;46:3788–3798.

2. Objectifs de la thèse

Les objectifs de cette thèse sont de proposer et d'évaluer des méthodes pour réaliser un calcul de dose précis à partir d'images CBCT et IRM dans un contexte de radiothérapie adaptative guidée par la dose.

Ce travail s'articule autour de trois axes :

1. Radiothérapie adaptative guidée par la dose sur CBCT :

- Evaluer et comparer des méthodes connues ou originales pour un calcul de dose à partir d'images CBCT ;
- Evaluer la précision géométrique et dosimétrique d'algorithmes de recalage déformable pour un calcul de dose à la séance et ou cumulée.

Les localisations anatomiques considérées sont la sphère ORL et le col de l'utérus.

2. Radiothérapie basée sur IRM :

- Evaluer et comparer des méthodes originales de génération de pseudo-CT à partir d'IRM pour le calcul de dose ;

La localisation anatomique considérée est la prostate.

3. Radiothérapie adaptative :

- Estimer le bénéfice dosimétrique de différentes stratégies de radiothérapie adaptative.

Les localisations anatomiques considérées sont la sphère ORL et le col de l'utérus.

La

Figure 2.1 reprend l'ensemble des objectifs de la thèse selon les trois axes. Les chapitres de la thèse concernant chacun des trois axes (chapitres 3, 4 et 5) sont aussi présentés dans la figure.

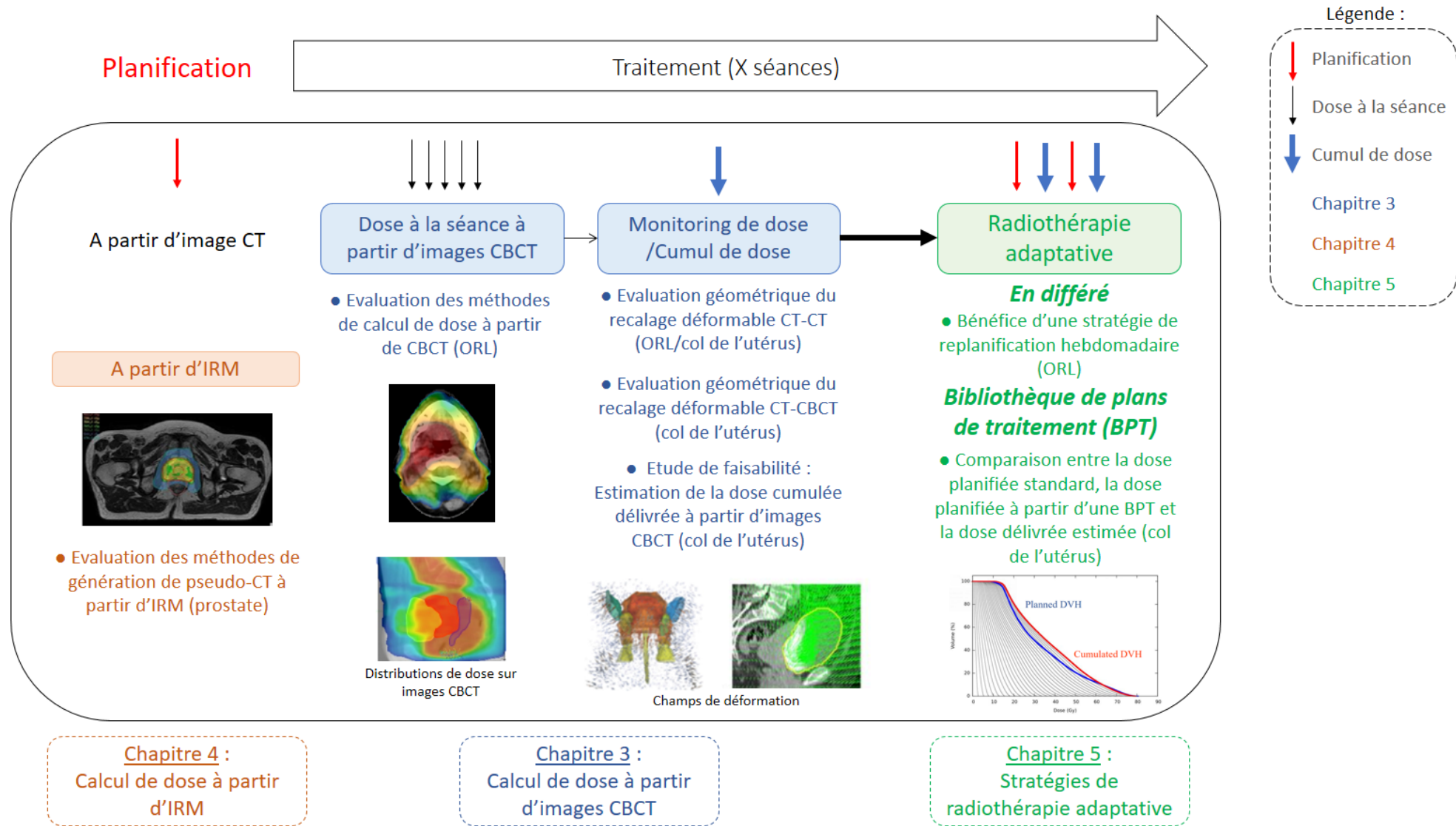


Figure 2.1. Objectifs de la thèse

3. Calcul de dose à partir d'images CBCT

3.	Calcul de dose à partir d'images CBCT	65
3.1	Introduction.....	66
3.2	Méthode d'assignement de densités	66
3.2.1	Introduction.....	66
3.2.2	Article "A density assignment method for dose monitoring in head-and-neck radiotherapy"	66
3.2.3	Conclusion à l'article.....	78
3.3	Comparaison de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT	79
3.3.1	Radiothérapie de la sphère ORL	79
3.3.2	Radiothérapie pelvienne	105
3.4	Conclusion	117

3.1 Introduction

Plusieurs méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT ont été évaluées au cours de cette thèse. Une étude a été menée sur la méthode d'assignement de densités en trois classes, dans le cas d'une irradiation de la sphère ORL. Des études ont porté sur la comparaison de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT, pour une irradiation de la sphère ORL et du col de l'utérus. Deux études sont proposées sous forme d'articles (un publié et un soumis).

3.2 Méthode d'assignement de densités

3.2.1 Introduction

Nous présentons ici l'évaluation d'une méthode d'assignement de densités en cas de radiothérapie de la sphère ORL. Ce travail a été publié en septembre 2018 dans le journal *Strahlentherapie*.

3.2.2 Article "A density assignment method for dose monitoring in head-and-neck radiotherapy"

A density assignment method for dose monitoring in head-and-neck radiotherapy

A. Barateau¹, N. Perichon¹, J. Castelli¹, U. Schick², O. Henry¹, E. Chajon¹, A. Simon¹, C. Lafond¹, and R. De Crevoisier¹



A density assignment method for dose monitoring in head-and-neck radiotherapy

A. Barateau¹ · N. Perichon¹ · J. Castelli¹ · U. Schick² · O. Henry¹ · E. Chajon¹ · A. Simon¹ · C. Lafond¹ · R. De Crevoisier¹

Received: 16 April 2018 / Accepted: 26 September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Background and purpose During head-and-neck (H&N) radiotherapy, the parotid glands (PGs) may be overdosed; thus, a tool is required to monitor the delivered dose. This study aimed to assess the dose accuracy of a patient-specific density assignment method (DAM) for dose calculation to monitor the dose to PGs during treatment.

Patients and methods Forty patients with H&N cancer received an intensity modulated radiation therapy (IMRT), among whom 15 had weekly CTs. Dose distributions were calculated either on the CTs (CT_{ref}), on one-class CTs (1C-CT, water), or on three-class CTs (3C-CT, water-air-bone). The inter- and intra-patient DAM uncertainties were evaluated by the difference between doses calculated on CT_{ref} and 1C-CTs or 3C-CTs. PG mean dose (D_{mean}) and spinal cord maximum dose ($D_{2\%}$) were considered. The cumulated dose to the PGs was estimated by the mean D_{mean} of the weekly CTs.

Results The mean (maximum) inter-patient DAM dose uncertainties for the PGs (in cGy) were 23 (75) using 1C-CTs and 12 (50) using 3C-CTs ($p = 0.001$). For the spinal cord, these uncertainties were 118 (245) and 15 (67; $p = 0.004$). The mean (maximum) DAM dose uncertainty between cumulated doses calculated on CTs and 3C-CTs was 7 cGy (45 cGy) for the PGs. Considering the difference between the planned and cumulated doses, 53% of the ipsilateral and 80% of the contralateral PGs were overdosed by +3.6 Gy (up to 8.2 Gy) and +1.9 Gy (up to 5.2 Gy), respectively.

Conclusion The uncertainty of the three-class DAM appears to be clinically non-significant (<0.5 Gy) compared with the PG overdose (up to 8.2 Gy). This DAM could therefore be used to monitor PG doses and trigger replanning.

Keywords Parotid gland monitoring · Dose calculation · Density assignment · Dose-guided radiotherapy · Head-and-neck cancer

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00066-018-1379-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

A. Barateau
anais.barateau@gmail.com

¹ Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France

² Radiotherapy Department, CHU Brest, 29000 Brest, France

Dichtezuordnungsmethode zur Dosisüberwachung bei der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Zusammenfassung

Zielsetzung Die Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren (H&N) kann zu einer Dosisbelastung der Speicheldrüsen führen. Daher ist eine Methode erforderlich, um die Parotisdosis zu kontrollieren. Ziel der Studie war es, die Genauigkeit der Dosisberechnung einer patientenspezifischen auf Dichtezuweisung basierenden Methode (DAM) zu erfassen, um die Parotisdosis während der Bestrahlung zu überwachen.

Methoden Es wurden 40 Patienten mit H&N-Tumoren mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) behandelt, von denen 15 eine wöchentliche Computertomographie (CT) durchliefen. Die Dosisverteilung wurde mittels CT (CT_{ref}), Ein-Klasse-CT (1C-CT, Wasser) oder Drei-Klassen-CT (3C-CT, Wasser-Luft-Knochen) kalkuliert. Ungenauigkeiten der Inter- und Intra-Patient-DAM wurden anhand des Unterschieds zwischen der auf der CT_{ref} und der auf der 1C-CT oder auf der 3C-CT kalkulierten Dosis evaluiert. Die mittlere Parotisdosis (D_{mean}) und die maximale dosis ($D_{2\%}$) des Rückenmarks wurden berücksichtigt. Die kumulierte Parotisdosis wurde anhand des mittleren D_{mean} -Werts von der wöchentlichen CT geschätzt.

Ergebnisse Die mittlere (maximale) Inter-Patient-DAM-Dosisungenauigkeit für die Parotis (in cGy) lagen bei 23 (75) mit der 1C-CT und bei 12 (50) mit der 3C-CT ($p \leq 0,001$). Für das Rückenmark lagen diese Ungenauigkeiten bei 118 (245) und 15 (67; $p \leq 0,001$). Für die Parotis lag die mittlere (maximale) DAM-Dosisunsicherheit zwischen der auf CT und der auf der 3C-CT kalkulierten Dosis bei 7 cGy (45 cGy). Wurde der Unterschied zwischen der geplanten und der kumulierten Dosis berücksichtigt, zeigte sich eine Überdosierung von 53% der ipsilateralen und 80% der kontralateralen Parotis von +3,6 Gy (bis zu 8,2 Gy) bzw. +1,9 Gy (bis zu 5,2 Gy).

Schlussfolgerung Die Anwendung der 3-Klassen-DAM ergab keinen klinisch signifikanten Unterschied in der Parotisdosis (<0,5 Gy) verglichen mit der gesamten Parotisüberdosierung (bis zu 8,2 Gy). Daher könnte diese DAM angewandt werden, um die Dosis zu kontrollieren sowie die Replanung zu steuern.

Schlüsselwörter Dosisüberwachung · Dichtezuordnung · Kopf-Hals-Tumore

Introduction

Head-and-neck (H&N) cancer patients are subject to anatomic variations [1–3], which can induce discrepancies between the planned and the delivered doses, particularly parotid gland (PG) overdose [3–5]. Adaptive radiotherapy (ART) strategies such as replanning can be proposed to spare the PGs. The number and timepoint of replannings are, however, unclear [6, 7]. An attractive approach could be to monitor the PG cumulated dose using three dimensional (3D) on-board imaging to trigger replanning. Indeed, cone-beam computed tomography (CBCT) imaging, primarily used for patient set-up, may offer the ability to calculate the daily delivered dose [8] and therefore the cumulated dose in a limited number of viewable organs at risk (OARs), such as the PGs and spinal cord.

CBCT-based dose calculation is a complex issue due to its poor imaging quality, limited acquisition field-of-view (FOV), and Hounsfield unit (HU) inconsistencies compared with computed tomography (CT) imaging [9, 10]. Nevertheless, density assignment methods (DAM) have been proposed for CBCT dose calculation, based on image segmentation into one class (e.g., water) or several tissue classes (e.g., water, air, and bones) before assigning physical or electron density to each class [11, 12]. The several-class DAM appears particularly attractive due to its clinical feasibility, using, however, the same density values for all pa-

tients [11, 12]. Up to now, the three-class DAM has never been used for PG dose monitoring. To accurately quantify the uncertainty of the method, off-line per-treatment CT images with delineated structures were used in this study. This approach allowed us to focus on evaluating the three-class DAM as a first step before application on CBCT images.

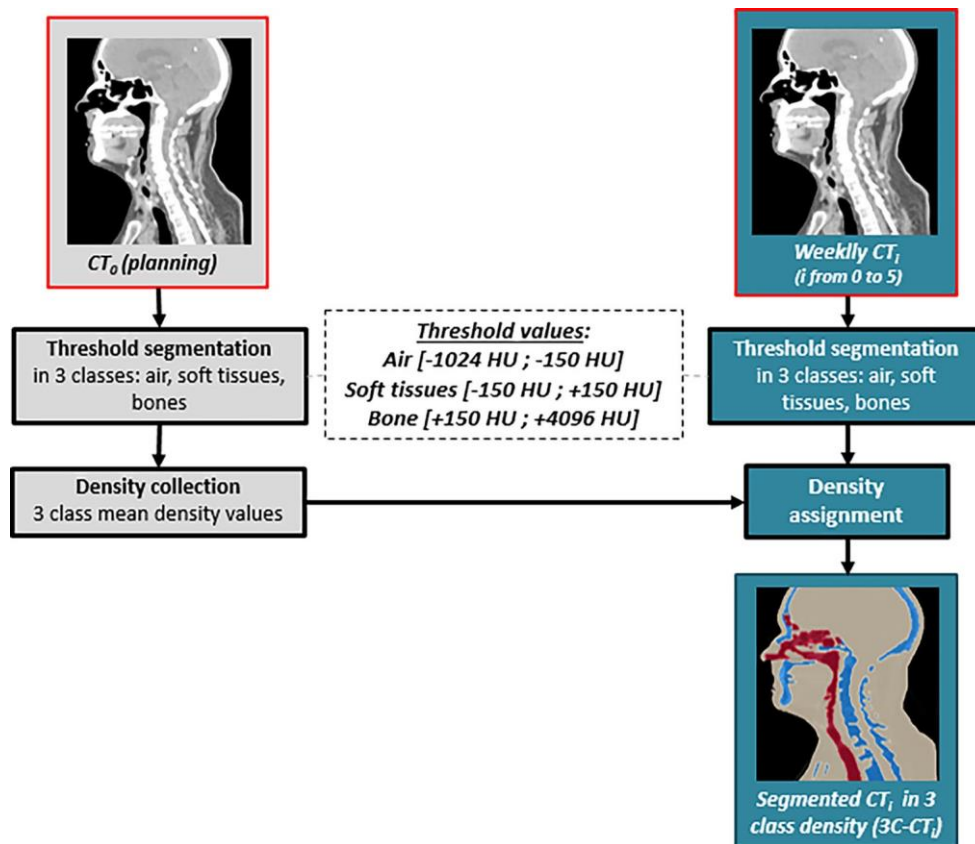
The objective of the study was to assess the dose accuracy of a patient-specific three-class DAM in order to monitor the dose to the PGs over the radiation course of locally advanced H&N cancer. The dose uncertainty of the method was evaluated considering both inter- and intra-patient variabilities. A comparison with a one-class DAM was also performed for the inter-patient study. The PG dose uncertainty was finally considered relative to the difference between the planned and the cumulated doses estimated for the whole treatment within a dose monitoring perspective (assessing the cumulative dose fraction after fraction).

Materials and methods

Patients and overall treatment

Forty patients with locally advanced oropharyngeal carcinomas belonging to the prospective ARTIX phase III trial (ARTIX study NCT01874587) were retrospectively selected. Their mean age was 61 years (range: 32–78 years).

Fig. 1 Description of three density class assignment method. The index i corresponds to the week of imaging, from 0 (initial planning) to 5 (after 5 weeks of treatment). Each computed tomography (CT) scan (CT_0 and CT_i , i from 1 to 5) was automatically segmented into three classes (low density/air, soft tissue, and bone) with specific threshold values. In the treatment planning system, assigned densities of each CT_i came from the mean CT_0 density values of each patient. Dose calculation was then computed with these overridden densities



The total prescription dose was 70 Gy (2 Gy/fraction, 35 fractions) delivered with a simultaneous integrated boost technique (70–63–56 Gy) using intensity-modulated radiotherapy. Radiotherapy was combined with concomitant chemotherapy.

Image acquisition and contour

All the patients had a planning CT (CT_0) and 15 of them had weekly CTs. Planning and weekly CT images were acquired on a BigBore (Philips, Netherlands) scanner, with 2 mm slice thickness from the vertex to the carina. The planning CT_0 was acquired an average of 16.6 days (range: 9–25 days) before the first treatment fraction with intravenous contrast agent. Correct patient positioning was assured by an individual thermoplastic head and shoulder mask with five fixation points.

Two experienced radiation oncologists manually delineated the CT_0 . One of the two radiation oncologists delineated the weekly CTs according to international recommendations [13]. PET and MRI co-registration were used for tumor delineation. The gross tumor volume (GTV) corresponded to the primary tumor along with the involved lymph nodes. Three target volumes were generated for each patient. A clinical target volume receiving 70 Gy (CTV_{70} , 35 fractions) was equal to the GTV plus a 5-mm 3D mar-

gin, adjusted to exclude any air cavities and bone mass showing no evidence of tumor invasion. CTV_{63} (receiving 63 Gy in 35 fractions) corresponded to the area at a high risk of microscopic spread, while CTV_{56} (receiving 56 Gy in 35 fractions) corresponded to the low-risk subclinical area. The GTV, CTV_{63} , CTV_{56} , and all the OARs, in particular the PGs and spinal cord, were manually delineated on each CT slice. The planning target volumes (PTV_{70Gy} , PTV_{63Gy} , and PTV_{56Gy}) were generated by adding a 5-mm 3D margin around the CTVs.

Overriding and density data

One-class and three-class DAM were applied to the CTs. The one-class DAM consisted of a homogeneous density (water equivalent) overriding inside the patient body contour of the CT_0 , creating one-class CTs (1C- CT_s). The three-class DAM is depicted in Fig. 1. An automatic low-density/air and bone thresholding was performed first inside the patient body contour for all the CT images (CT_0 and weekly CTs) based on HU values ([-1024 HU ; -150 HU] for low-density/air and [+150 HU ; +4096 HU] for bone tissue). Manual corrections of this segmentation were necessary in case of dental artefacts. The soft tissue class was then created by the subtraction of air and bone structures within the patient body contour. Density values of each

class from the CT₀ were then assigned to the corresponding classes of the CT₀ and the weekly CTs (CT₁ to CT₅) of the corresponding patient. Thus, three-class CTs (3C-CTs) were obtained. The mean (standard deviation, [min; max]) density values on the CT₀ were 0.263 (0.054, [0.160; 0.360]) for the low-density/air class, 1.013 (0.017, [0.976; 1.048]) for soft tissue class, and 1.404 (0.048, [1.310; 1.542]) for bone class.

Dose calculation

Planning dose and dose calculation

The dose calculation was performed with Pinnacle v.9.10 (Philips) TPS, using the collapsed cone convolution algorithm. The treatment plans were generated for each CT₀ according to the GORTEC recommendations for avoiding OARs [14]. The dose constraints for the contralateral PG were mean dose ≤ 30 Gy and median dose ≤ 26 Gy. For the ipsilateral PG, the mean dose was as low as possible without compromising the coverage of the target volumes. For the spinal cord, the maximum dose was less than 45 Gy. The prescribed doses were 70 Gy to PTV_{70Gy}, 63 Gy to PTV_{63Gy}, and 56 Gy to PTV_{56Gy}. The minimum PTV coverage by the 95% prescription isodose was 95%.

The beam parameters from the planning CT₀ (B₀) were copied, after a rigid registration, to the 1C-CT₀, 3C-CT₀, weekly 3C-CTs, and weekly reference CTs. The dose was then recomputed, while maintaining the number of monitor units per beam. A total of 270 doses were computed, 40 on the 1C-CT₀, 115 on the 3C-CTs (40 3C-CT₀ + 75 weekly 3C-CTs), and 115 on the reference CTs (40 reference planning CT₀ + 75 weekly CTs).

Cumulated dose for the parotid glands

For the subgroup of 15 patients, the total delivered dose to the PG was evaluated with the cumulated dose computed from the planning CT and the weekly CTs. The cumulated dose was calculated for the PGs for each patient with the reference CTs and the 3C-CTs. This PG cumulated dose corresponded to the mean value of the mean PG doses from the weekly CTs [7].

Quantification of the dose uncertainty of the density assignment method

The primary endpoints were the mean dose (D_{mean}) for the PGs and the maximum dose ($D_{2\%}$) for the spinal cord. All the considered values were normalized to the high-level prescribed dose (70 Gy).

Inter-patient dose uncertainty of one-class and three-class density assignment methods (compared to the reference CT)

Supplementary Fig. 1 describes the workflow of the quantification of the inter-patient dose uncertainty. The inter-patient dose difference (or dose uncertainty) was calculated between the dose resulting from the reference planning CT₀ and the doses from the 1C-CT₀ or the 3C-CT₀ in the whole series of patients ($N = 40$).

For spatial evaluation, a 3D local gamma analysis [15, 16] was used (criteria: 1%/1 mm and 2%/2 mm, 10% low-dose threshold) in the PGs and spinal cord for one-class and three-class DAMs (reference CT₀ versus 1C-CT₀, and reference CT₀ versus 3C-CT₀), using Verisoft v.7.0 software (PTW). The gamma analysis was also performed in 3D in the whole-body contour for qualitative assessment.

The Wilcoxon test was used to compare dose uncertainties and gamma passrates in the PGs and the spinal cord between one-class DAM and three-class DAM.

Intra-patient dose uncertainty of the three-class density assignment method (compared to the reference CT)

Fig. 2 describes the workflow of the quantification of intra-patient dose uncertainty for the subgroup of 15 patients with weekly CTs. The intra-patient dose difference (or dose uncertainty) was calculated between the dose resulting from the reference CTs and the doses from the 3C-CT in the series of 15 patients (one planning CT₀ and five weekly CTs per patient).

Parotid gland dose monitoring: dose difference between the estimated cumulated dose and the planned dose

The PG dose monitoring was defined by the difference between the estimated cumulated dose and the planned dose. Two dose differences were calculated, considering either the cumulated dose estimated from the weekly reference CTs or the weekly 3C-CTs in the subgroup of 15 patients. The two cumulated doses were also subtracted for comparison.

Pearson coefficients of correlation were calculated to find the correlation between PGs or tumor (CTV₇₀) volume shrinkage and PG dose monitoring (PG over/underdose). The PG and tumor volume shrinkages were estimated as the difference between the volumes at the last weekly CT and at the planning CT₀.

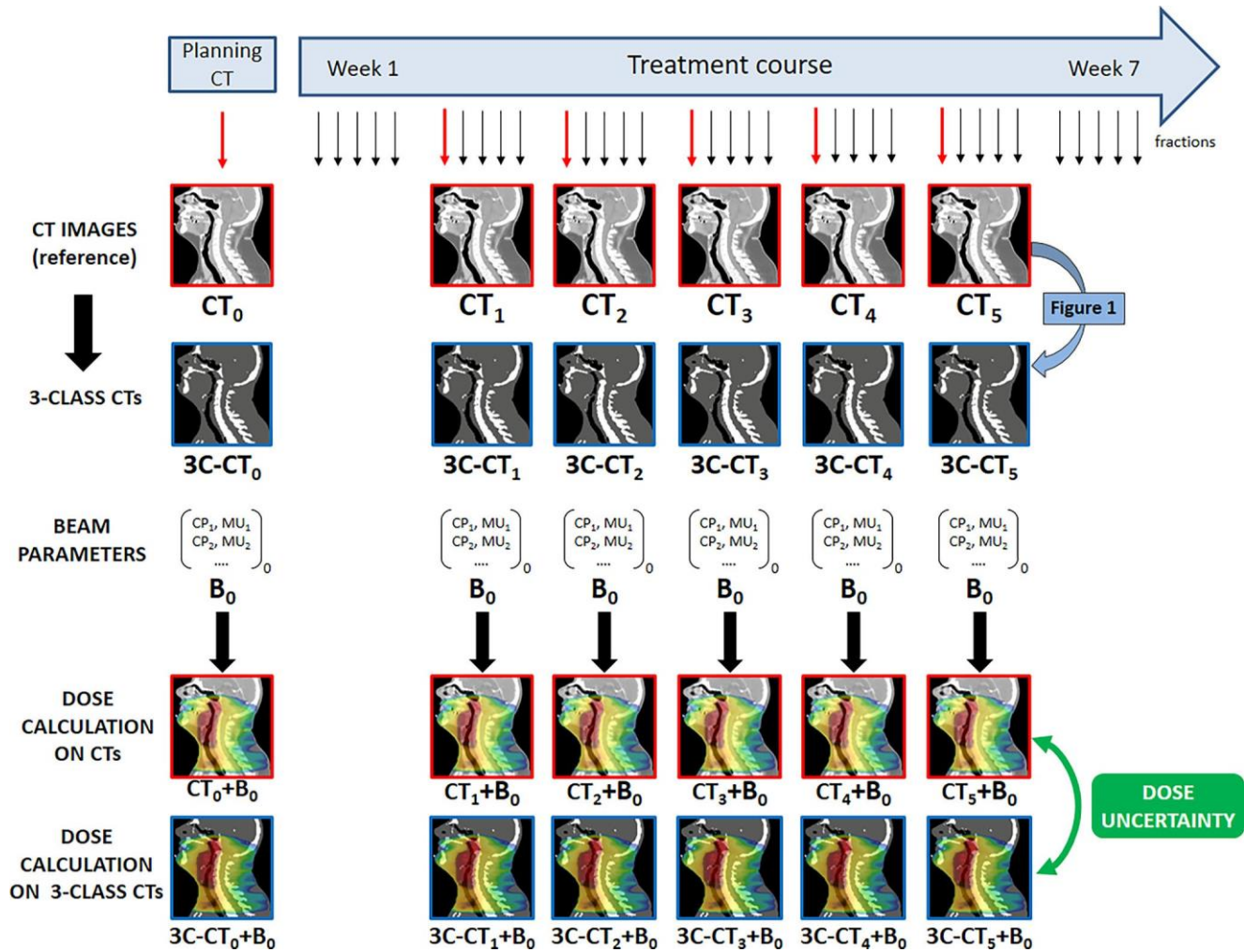


Fig. 2 Intra-patient study workflow for dose calculation based on reference CTs and three-class CTs (3C-CTs). CP control point, MU monitor unit, B beam parameters

Results

Dosimetric evaluation of the density assignment method: inter- and intra-patient dose uncertainties

Inter-patient dose uncertainty of one-class and three-class density assignment methods (compared to the reference CT)

Table 1 shows the dose difference between 1C- CT_0 or 3C- CT_0 and the reference planning CT_0 for the PGs and the spinal cord in the whole series of patients ($N = 40$). The PG D_{mean} and the spinal cord $D_{2\%}$ from the 3C- CT_0 were statistically different from those of the 1C- CT_0 and those of the CT_0 . The mean inter-patient DAM dose uncertainties for the two PGs were 23 cGy using 1C-CTs and 12 cGy using 3C-CTs (p -value < 0.001). The mean inter-patient DAM dose uncertainties for the spinal cord were 118 cGy using 1C-CTs and 15 cGy using 3C-CTs (p -value < 0.001).

For the spatial dose evaluation, Table 2 shows the 3D gamma passrates (percentage of voxels with gamma 1, with 1%/1 mm and 2%/2 mm criteria) for the PGs and spinal cord. The 3D gamma passrates from the three-class DAM were statistically different from those of the one-class DAM (p -value < 0.001). Fig. 3 presents the gamma histograms and 2D gamma maps of one patient.

Intra-patient dose uncertainty of three-class density assignment method (compared to the reference CT)

Fig. 4 presents the mean, minimum, and maximum dose differences per patient for the PGs (Fig. 4a and b) and the spinal cord (Fig. 4c) in the series of 15 patients (one planning CT_0 and five weekly CTs per patient). The mean D_{mean} difference [min; max] between the 3C-CTs and the reference CTs was +5.4 cGy [-22.7; 44.0] for the ipsilateral PG and +7.9 cGy [-19.8; 45.0] for the contralateral PG. For

Table 1 Inter-patient dose uncertainty for the one-class (1C) or three-class (3C) density assignment method (DAM) for the parotid glands (PG) and the spinal cord. The dose difference values are mean \pm standard deviation (min; max) calculated on the planning computed tomography (CT) scan in 40 patients

	Dose (CT ₀) (cGy)	Dose differences (cGy)		<i>p</i> -value
		Dose (1C-CT) $-$ Dose (CT ₀)	Dose (3C-CT) $-$ Dose (CT ₀)	
Ipsilateral PG (mean dose)	2920 \pm 720	+26.8 \pm 19.6 [−6.8; 74.6]	+13.9 \pm 11.3 [−10.3; 49.6]	<0.001
Contralateral PG (mean dose)	2420 \pm 640	+20.0 \pm 15.8 [−12.6; 70.4]	+10.9 \pm 9.3 [−19.8; 32.0]	<0.001
Spinal cord (D _{2%})	4220 \pm 260	+118.4 \pm 34.9 [67.0; 249.0]	+15.4 \pm 30.2 [−46.0; 67.0]	<0.001

Table 2 3D gamma passrates of the one-class and the three-class density assignment methods (DAM) for the parotid glands (PG) and the spinal cord compared to reference dose on planning CT₀. The 3D gamma passrate values are mean \pm standard deviation calculated in 40 patients

Criteria	Gamma passrates (%)				<i>p</i> -value	
	One-class DAM		Three-class DAM		1%/1 mm	2%/2 mm
	1%/1 mm	2%/2 mm	1%/1 mm	2%/2 mm		
Ipsilateral PG	87.0 \pm 5.7	97.7 \pm 2.2	96.1 \pm 2.9	99.7 \pm 0.3	<0.001	<0.001
Contralateral PG	90.9 \pm 4.3	98.6 \pm 1.1	97.2 \pm 2.4	99.7 \pm 0.3	<0.001	<0.001
Spinal cord	80.8 \pm 7.1	96.2 \pm 2.2	96.1 \pm 2.5	99.7 \pm 0.4	<0.001	<0.001

the spinal cord, the mean D_{2%} difference was -25.2 cGy [−70.0; 34.0].

Supplementary Fig. 2 presents the dose differences relative to the D_{mean} received by the PG and to the D_{2%} received by the spinal cord. The mean [min; max] relative dose differences were +0.2% [−0.5; 1.7] for the ipsilateral PG, +0.3% [−0.5; 1.4] for the contralateral PG and -0.6% [−1.7; 0.8] for the spinal cord.

Dose monitoring to the parotid glands: cumulated dose compared to the planned dose

Fig. 5a shows, for each patient, the PG dose differences between the cumulated dose estimated by the weekly reference CTs and the planning CT₀. Fig. 5b shows the PG dose differences between the cumulated dose estimated by the weekly 3C-CTs and the planning CT₀.

Overall, considering the cumulated dose, whether on reference CTs or 3C-CTs, an overdose (cumulated dose > planned dose) was observed in 73% of the PGs. A PG overdose was found in 67% of the ipsilateral PGs (mean dose difference = +3.6 Gy, range = [+0.3; +8.2 Gy]) and in 80% of the contralateral PGs (+1.9 Gy, [+0.2; +5.2 Gy]). At least one PG overdose occurred in 53% of patients, corresponding to a mean overdose of 2.7 Gy. A PG overdose of more than +2 Gy was observed in 53% of the ipsilateral PGs and 40% of the contralateral PGs. PG underdose (cumulated dose < planned dose) occurred in 33% of the ipsilateral PGs (−1.7 Gy, [−2; −1.2 Gy]) and 20% of contralateral PGs (−2.1 Gy, [−5.5; −0.1 Gy]).

Fig. 5c shows the PG dose differences between the cumulated doses estimated either by the weekly reference CTs

or by the weekly 3C-CTs. The mean cumulated PG dose difference (standard deviation, [min; max]) was: +5.3 cGy (6.3 cGy, [−22.3; 44.1 cGy]) for the ipsilateral PG; +7.7 cGy (5.3 cGy, [−14.7; 45.2 cGy]) for the contralateral PG. The mean cumulated dose difference for the two PGs was 7 cGy.

Relationship between dose monitoring to the parotid glands and volume shrinkage

Supplementary Fig. 3 presents the PG volume shrinkage (in percentage and in absolute volume) over the whole treatment according to the dose difference between the cumulated dose estimated with the weekly reference CTs and the planned dose for each PG. The mean (standard deviation, [min; max]) ipsilateral PG volume shrinkage in percentage and in terms of absolute volume were -18.9% (11.7% [−38.6; −4.1]) and -5.3 cm³ (3.2 cm³ [−11.5; −1.1]), respectively. These values for the contralateral PG were -20.2% (11.3% [−40.0; −4.1]) and -5.5 cm³ (2.8 cm³ [−9.9; −0.7]), respectively. No correlation was found between PG volume shrinkage and PG over/underdose ($-0.36 < R$ -Pearson coefficient < -0.23).

Supplementary Fig. 4 presents the tumor (CTV₇₀) volume shrinkage (in percentage and in terms of absolute volume) over the whole treatment according to the PG over/underdose. The mean (standard deviation, [min; max]) CTV₇₀ volume shrinkage in percentage and in terms of absolute volume were -20.1% (18.4% [−41.8; 22.4]) and -18.6 cm³ (22.0 cm³ [−58.9; 7.2]), respectively. No correlation was found between tumor volume shrinkage and PG dose difference ($-0.50 < R$ -Pearson coefficient < -0.26).

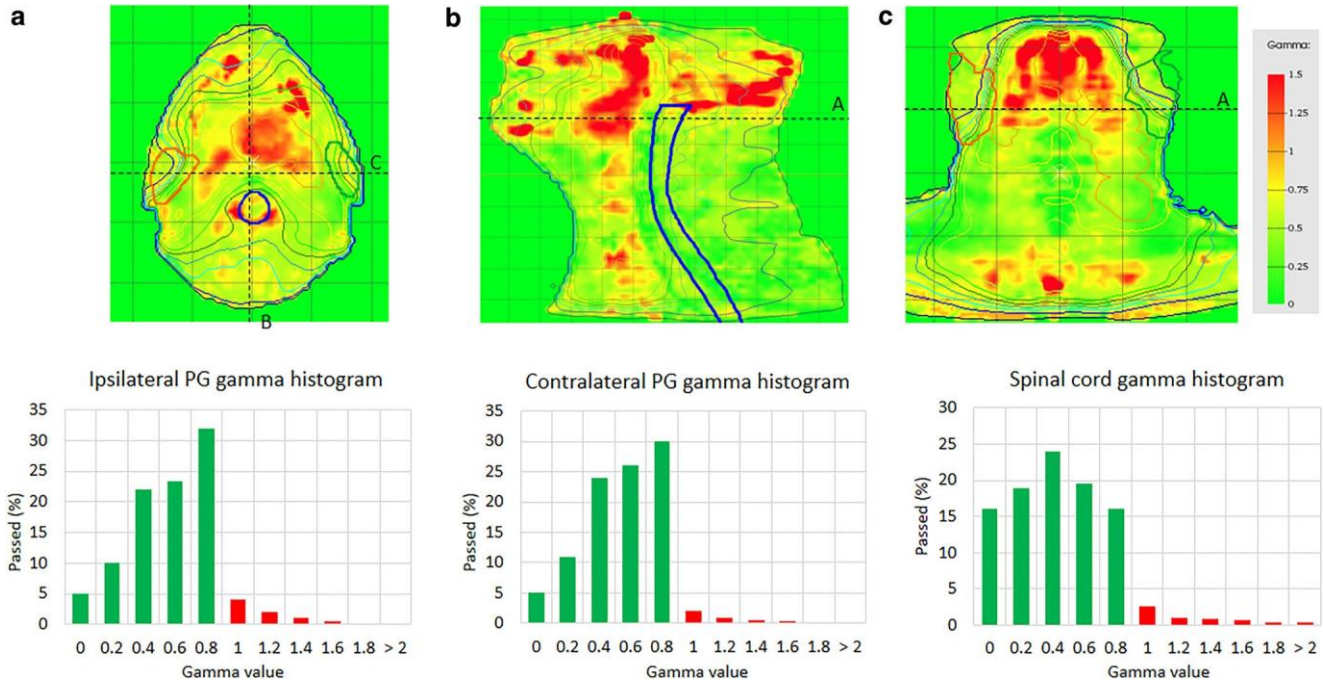


Fig. 3 Spatial gamma maps (a axial, b sagittal, and c coronal planes) and gamma histograms between dose calculations on reference CTs and on three-class CTs (3C-CTs). Pixels with gamma values >1 (red and orange) do not pass the gamma criteria (1%/1 mm, 10% low-dose threshold). The ipsilateral parotid gland (PG) is represented in orange, the contralateral PG in green, and the spinal cord in blue. The thinner lines are isodose lines. The gamma histograms of the PGs and spinal cord are displayed. Green bars represent percentage of pixels with gamma values ≤ 1

Discussion

The aim of the study was to evaluate the accuracy of a patient-specific three-class DAM for dose calculation to monitor the dose to the PGs and the spinal cord during the whole treatment. The uncertainties of the three-class DAM appear significantly lower than the uncertainties of the one-class DAM. The three-class DAM uncertainties depend on both the patient and the fraction for a given patient. These uncertainties appear small (<0.5 Gy) compared to the estimated PG overdose (average value: 2.5 Gy and up to 8.2 Gy, Fig. 5). A personalized three-class DAM on daily (or weekly) imaging appears, therefore, clinically acceptable to monitor the PG dose during the course of radiotherapy.

Since our objective was to quantify exclusively the uncertainty of the DAM, each CT was used as a reference to create 1C-CT and 3C-CT. This allowed us to avoid using CBCT with the bias of adding other uncertainties into the evaluation. Indeed, CBCT-based dose calculation is particularly challenging due to HU inconsistencies, poor imaging quality, and limited FOV size. The major issue is HU inconsistency, since HUs can vary according to several parameters, such as tube voltage or scanned object size or position [17, 18]. Establishing a single calibration curve between HU and density (HU-D curve) for CBCT-based dose calculation, as performed for CT-based dose calculation (with

an image of heterogeneous phantom) [19, 20], appears to be insufficient due to artefacts [21] and patient scattering. The establishment of a HU-D curve per patient from a CBCT patient image has been investigated in two studies [11, 22]. Richter et al. [22] showed that dose uncertainty was lower in a HU-D curve from a CBCT patient image than when using a HU-D curve from a phantom.

The use of DAM for CBCT-based dose calculation has been reported in H&N [11, 12, 23, 24], as well as in the pelvis [11, 12, 25] and in the thorax [11, 12, 26]. In H&N, only two studies reported dose uncertainties of a DAM [11, 12]. Fotina et al. [11] used a water-air-bone segmentation of CBCT images to perform a dose calculation in 10 H&N patients. Density values were the same for all the patients. The evaluation of the DAM was based on a single pair of CBCT-CT images per patient, considering the CT as the reference. The mean dose uncertainty of the method was less than 1.5% for the PGs and spinal cord. Dunlop et al. [12] compared a one-class DAM to a six-class DAM. For the six-class DAM, they used an integrated segmentation tool within a TPS, enabling automatic segmentation of the CBCT images into six density levels and assignment of fixed density values of these six classes. The six classes were: air, lung, adipose tissue, connective tissue, cartilage/bone, and high densities. For their 10-patient sample, they found a dose uncertainty of the six-class DAM lower than 1.5% for the PGs and spinal cord. The one-

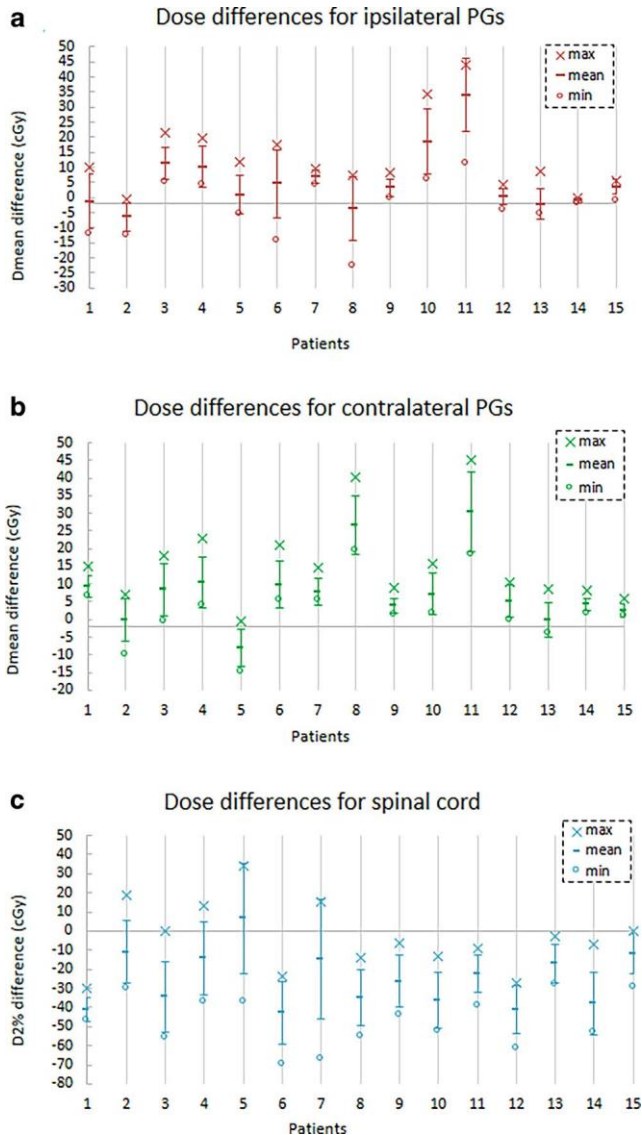


Fig. 4 Intra-patient dose differences between the three-class density assignment method (DAM) and reference doses for the ipsilateral and contralateral parotid glands (PGs; a, b) and the spinal cord (c). The dose differences were calculated for each of the 15 patients on planning CT0 and the five weekly CTs. The mean dose (Dmean) was considered for the PGs and the minimum dose (D2%) for the spinal. The vertical error bar corresponds to the standard deviation (SD). Positive values indicate an overdose of the three-class DAM compared to the reference. Negative values indicate an underdose of the DAM

class and six-class DAMs provided similar dose uncertainties for the PGs ($||\text{mean}|| < 0.5\%$, $||\text{max}|| \leq 1.5\%$). However, for the spinal cord, the dose uncertainties of the one-class DAM (mean = 1.4%, max = 2.5%) were higher than those of the six-class DAM (mean = 0.5%, max = 1.0%). In total, the two methods and our results showed a low dose uncertainty by using the DAM to calculate the dose in the PGs and spinal cord. Moreover, dose uncertainty calculated in the two studies included CT-CBCT registration uncertainty (rigid registration and structure propagation), corresponding

to the whole clinical use of a CBCT-based DAM, and did not consider personalized densities. Furthermore, although our study only evaluated the dose uncertainty related to the density-overriding part of the method, it also reported both inter- and intra-patient uncertainties and also considered the cumulative dose received by the PG. The standard deviations of the dose uncertainty for the inter-patient cohort were 12 cGy for the PGs and 30 cGy for the spinal cord. For the intra-patient cohort, the mean [min; max] standard deviations of the dose uncertainty were lower: 6 cGy [1 cGy; 11 cGy] for the PGs and 16 cGy [6 cGy; 31 cGy].

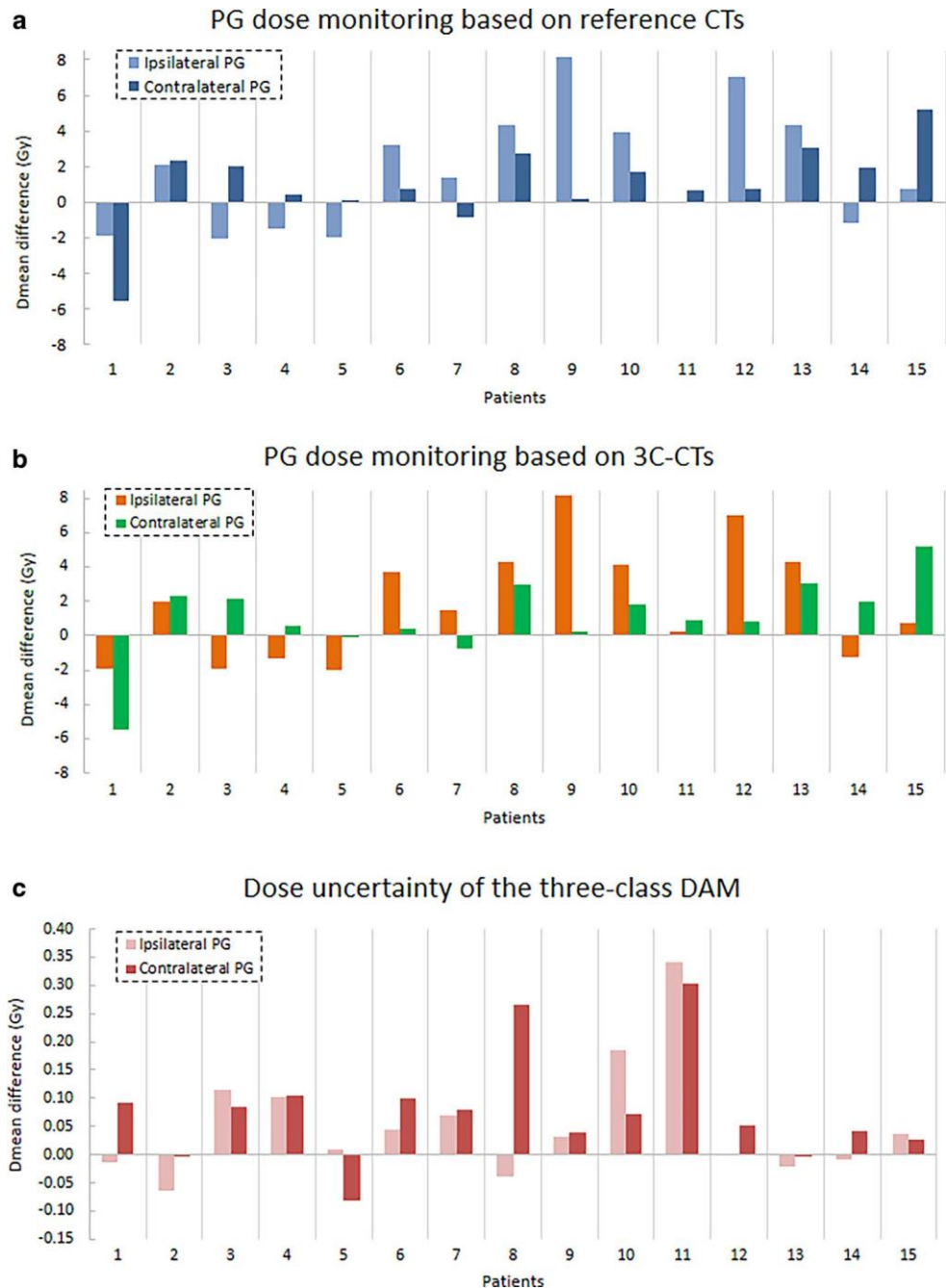
We used only three density classes. However, we showed that even if the one-class DAM were acceptable for the PGs, it would not be acceptable for the spinal cord (mean dose difference = 1.2 Gy, Table 1). For the three-class DAM, our mean density values were 0.263 for the low-density/air class, 1.013 for the soft tissue class, and 1.404 for the bone class. These values appear similar (excepted for the low-density/air class, due to our segmentation threshold) to the data reported by Ho et al. [24]. They assigned the following density values on CBCT images in a dose monitoring study: 0 for air, 1.087 for soft tissues, and 1.481 for bones. We found that the three-class DAM slightly overestimated the dose to the PGs (Fig. 4a and b) and underestimated the dose to the spinal cord (Fig. 4c). Our gamma maps show that the dose differences were primarily located in the bone, potentially explaining the dose uncertainty for the spinal cord. Assigning one unique density to the bone may not be entirely optimal due to the density heterogeneity, especially considering the cortical and medullary bones. Another study that used three fixed-density classes (0 for air, 1 for soft tissues, and 1.5 for bones) on CT images achieved very low dose uncertainty, less than 1% for the PGs and spinal cord (except in one case) [27].

Another promising CBCT-based dose calculation method is deformable image registration (DIR) deforming CT to CBCT. By deforming CT to CBCT, a “pseudo-CT” is generated and can be used for dose calculation. Recent studies used DIR for CBCT-based dose calculation [8, 28, 29]. Marchant et al. [28] showed dose uncertainties lower than 1.5% for the PG, while Veiga et al. [8] obtained dose differences lower than 2% for 90% of voxels within the body contour. The DIR algorithms, however, need to be rigorously validated before clinical application. While DIR has been widely investigated in H&N CT-to-CT registration [30–34], there are few data available evaluating CT- to-CBCT registration [35–37].

In this study, a likely clinically significant PG overdose ($\geq 2\text{Gy}$) was observed in two thirds of the patients undergoing standard treatment (Fig. 5), thus justifying a replanning for this subgroup of patients. Since the dose uncertainties (few cGy) related to dose calculation based on three-class DAM are lower than these overdoses (few Gy), PG dose

Fig. 5 Parotid gland (PG) dose monitoring. a PG dose monitoring based on reference CTs (difference between cumulated dose on reference CTs and planned dose). b PG dose monitoring based on 3C-CTs (difference between cumulated dose on 3C-CT and planned dose).

c Dose uncertainties of the three-class density assignment method (DAM) for PG dose monitoring (cumulated dose on 3C-CTs minus cumulated dose on reference CTs; equivalent to b minus a). Positive differences indicate a PG overdose compared to the planned dose



monitoring based on this method could therefore be particularly useful to identify this subgroup of patients and trigger replanning to spare the PGs. Moreover, PG over/underdoses were not correlated with PG or tumor volume shrinkages (supplementary Fig. 3 and 4) obtained between the CTs at the planning and the last week of treatment. Castelli et al. [4] showed that PG overdoses were significantly correlated with anatomical and dosimetric predictors at the first weekly CT.

Our study has limitations. The number of density classes could have been increased (>3) to differentiate various bone

tissues and, thus, improve the spinal cord dose accuracy. We did not assess the benefit of the individual class density attribution compared to a standard density attribution. The identification of the three-class densities of each patient is, however, relatively easy and fast (<5 min per patient, including segmentation and visual check). We did not quantify the uncertainty related to the whole use of CBCT-based DAM but assessed uncertainties related to the three-class DAM only. The next step of investigation is therefore to quantify the uncertainties using CBCT imaging, linked to the image

quality and the limited FOV size, as well as the accuracy of OAR delineation.

Conclusion

We evaluated a three-class patient-specific density assignment method on per-treatment CT to estimate the dose received by the PGs during the whole treatment course in H&N cancer IMRT. This method provides PG dose uncertainties lower than 0.5 Gy. These uncertainties appear clinically acceptable compared to the overdose observed in the majority of the PGs (up to 8.2 Gy). This density assignment method could therefore be used to monitor PG doses and trigger replanning. In the future, the uncertainties of the whole workflow using the density assignment method on CBCT should be evaluated.

Conflict of interest A. Barateau, N. Perichon, J. Castelli, U. Schick, O. Henry, E. Chajon, A. Simon, C. Lafond and, R. De Crevoisier declare that they have no competing interests.

References

1. Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE (2004) Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:960–970
2. Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M (2013) Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 106:85–89
3. Marzi S, Pinnaro P, D'Alessio D, Strigari L, Bruzzaniti V, Giordano C (2012) Anatomical and dose changes of gross tumour volume and parotid glands for head and neck cancer patients during intensity-modulated radiotherapy: effect on the probability of xerostomia incidence. *Clin Oncol* 24:e54–e62
4. Castelli J, Simon A, Rigaud B, Lafond C, Chajon E, Ospina JD (2016) A nomogram to predict parotid gland overdose in head and neck IMRT. *Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0650-6>
5. Duma MN, Kampfer S, Schuster T, Winkler C, Geinitz H (2012) Adaptive radiotherapy for soft tissue changes during helical tomotherapy for head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 188:243–247
6. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, Sijtsema NM (2015) Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? *Radiother Oncol* 115:285–294
7. Zhang P, Simon A, Rigaud B, Castelli J, Ospina Arango JD, Nassef M (2016) Optimal adaptive IMRT strategy to spare the parotid glands in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 120:41–47
8. Veiga C, McClelland J, Moinuddin S, Lourenço A, Ricketts K, Annkah J (2014) Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for 'dose of the day' calculations. *Med Phys*. <https://doi.org/10.1118/1.4864240>
9. Elstrøm UV, Muren LP, Petersen JBB, Grau C (2011) Evaluation of image quality for different kV cone-beam CT acquisition and reconstruction methods in the head and neck region. *Acta Oncol* 50:908–917
10. Gardner SJ, Studenski MT, Giaddui T, Cui Y, Galvin J, Yu Y (2014) Investigation into image quality and dose for different patient geometries with multiple cone-beam CT systems. *Med Phys*. <https://doi.org/10.1118/1.4865788>
11. Fotina I, Hopfgartner J, Stock M, Steininger T, Lütgendorf-Caucig C, Georg D (2012) Feasibility of CBCT-based dose calculation: comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiother Oncol* 104:249–256
12. Dunlop A, McQuaid D, Nill S, Murray J, Poludniowski G, Hansen VN (2015) Comparison of CT number calibration techniques for CBCT-based dose calculation. *Strahlenther Onkol* 191:970–978
13. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, Sijtsema NM (2015) CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 117:83–90
14. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C (2012) Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiother Oncol* 103:57–62
15. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA (1998) A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 25:656–661
16. Hussein M, Clark CH, Nisbet A (2017) Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy – towards good practice. *Phys Med* 36:1–11
17. Guan H, Dong H (2009) Dose calculation accuracy using cone-beam CT (CBCT) for pelvic adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol* 54:6239–6250
18. Hatton J, McCurdy B, Greer PB (2009) Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 54:N329–N346
19. Thomas SJ (1999) Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 72:781–786
20. Cozzi L, Fogliata A, Buffa F, Bieri S (1998) Dosimetric impact of computed tomography calibration on a commercial treatment planning system for external radiation therapy. *Radiother Oncol* 48:335–338
21. Schulze R (2011) Artefacts in CBCT: a review. *Dentomaxillofac Radiol* 40:265–273
22. Richter A, Hu Q, Steglich D, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M, Flentje M (2008) Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-3-42>
23. van Zijtvelde M, Dirckx M, Heijmen B (2007) Correction of conebeam CT values using a planning CT for derivation of the 'dose of the day'. *Radiother Oncol* 85:195–200
24. Ho KF, Marchant T, Moore C, Webster G, Rowbottom C, Penington H (2012) Monitoring dosimetric impact of weight loss with kilovoltage (KV) cone beam CT (CBCT) during parotid-sparing IMRT and concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:e375–e382
25. Onozato Y, Kadoya N, Fujita Y, Arai K, Dobashi S, Takeda K (2014) Evaluation of on-board kV cone beam computed tomography-based dose calculation with deformable image registration using Hounsfield unit modifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:416–423
26. Disher B, Hajdok G, Wang A, Craig J, Gaede S, Battista JJ (2013) Correction for 'artificial' electron disequilibrium due to cone-beam CT density errors: implications for on-line adaptive stereotactic body radiation therapy of lung. *Phys Med Biol* 58:4157–4174

27. Karotki A, Mah K, Meijer G, Meltner M (2011) Comparison of bulk electron density and voxel-based electron density treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* 12:97–104
28. Marchant TE, Joshi KD, Moore CJ (2018) Accuracy of radiotherapy dose calculations based on cone-beam CT: comparison of deformable registration and image correction based methods. *Phys Med Biol*. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aab0f0>
29. Brivio D, Hu YD, Margalit DN, Zygmanski P (2018) Selection of head and neck cancer patients for adaptive replanning of radiation treatment using kV-CBCT. *Biomed Phys Eng Express*. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aad546>
30. Rigaud B, Simon A, Castelli J, Gobeli M, Ospina Arango JD, Cazoulat G (2015) Evaluation of deformable image registration methods for dose monitoring in head and neck radiotherapy. *Biomed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2015/726268>
31. Pukala J, Johnson PB, Shah AP, Langen KM, Bova FJ, Staton RB (2016) Benchmarking of five commercial deformable image registration algorithms for head and neck patients. *J Appl Clin Med Phys* 17:25–40
32. Castadot P, Lee JA, Parraga A, Geets X, Macq B, Grégoire V (2008) Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol* 89:1–12
33. Li X, Zhang Y, Shi Y, Wu S, Xiao Y, Gu X (2017) Comprehensive evaluation of ten deformable image registration algorithms for contour propagation between CT and cone-beam CT images in adaptive head & neck radiotherapy. *PLoS ONE* 12:e175906
34. La Macchia M, Fellin F, Amichetti M, Cianchetti M, Gianolini S, Paola V (2012) Systematic evaluation of three different commercial software solutions for automatic segmentation for adaptive therapy in head-and-neck, prostate and pleural cancer. *Radiat Oncol* 7:160
35. Hou J, Guerrero M, Chen W, D'Souza WD (2011) Deformable planning CT to cone-beam CT image registration in head-and-neck cancer. *Med Phys*. <https://doi.org/10.1118/1.3554647>
36. Elstrøm UV, Wysocka BA, Muren LP, Petersen JBB, Grau C (2010) Daily kV cone-beam CT and deformable image registration as a method for studying dosimetric consequences of anatomic changes in adaptive IMRT of head and neck cancer. *Acta Oncol* 49:1101–1108
37. Hvid CA, Elstrøm UV, Jensen K, Alber M, Grau C (2016) Accuracy of software-assisted contour propagation from planning CT to cone beam CT in head and neck radiotherapy. *Acta Oncol* 55:1324–1

3.2.3 Conclusion à l'article

Cet article est une étude préliminaire réalisée en début de thèse qui a permis d'évaluer la précision de la méthode d'assignation de densités sur des images CT en cas de radiothérapie de la sphère ORL. La perspective de cette étude est de réaliser un calcul de dose en trois classes de densités pour des images CBCT. Cette étude a permis de d'isoler les incertitudes liées à cette méthode de calcul de dose. En effet, nous nous sommes affranchis des problématiques liées aux images CBCT (champ de vue restreint, artefact) ainsi que de la différence d'anatomie avec les images de références. Les incertitudes dosimétriques obtenues étaient très faibles.

Bien que cette méthode soit facile à mettre en place, elle est chronophage sans automatisation et est dépendante de la qualité image (segmentation de l'os notamment).

A la suite de cette étude, les images CBCT hebdomadaires acquises le même jour que des images CT ont été utilisées pour évaluer plusieurs méthodes de calcul de dose dont cette méthode d'assignation en 3 classes de densité.

3.3 Comparaison de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT

Deux études de comparaison de méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT ont été menées pour deux localisations anatomiques différentes. Une étude a porté sur la radiothérapie de la sphère ORL, pour laquelle des couples d'images CT-CBCT hebdomadaires ont été considérés. La seconde étude a porté sur la radiothérapie du col de l'utérus, pour laquelle un CBCT associé au CT de re planification a été considéré pour chaque patiente.

3.3.1 Radiothérapie de la sphère ORL

3.3.1.1 Introduction

Nous présentons ici l'évaluation et la comparaison d'une méthode de deep learning en cas de radiothérapie de la sphère ORL, avec trois méthodes de la littérature. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Axel Largent (lors de son doctorat au LTSI) pour la mise en place de la méthode de deep learning. Le manuscrit soumis au journal Medical Physics est retranscrit à la suite.

3.3.1.2 Article "A deep learning method for cone beam computed tomography (CBCT) dose calculation in head-and-neck cancer radiotherapy"

Comparison of deep learning-based to three other methods for cone-beam computed tomography (CBCT) dose calculation in head and neck cancer radiotherapy

A. Barateau¹, R. De Crevoisier¹, A. Largent¹, E. Mylona¹, N. Perichon², J. Castelli¹, E. Chajon², O. Acosta¹, A. Simon¹, JC Nunes¹, C. Lafond¹

1. Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France
2. CLCC Eugène Marquis, F-35000 Rennes

Short title: Deep learning for CBCT-based dose calculation

Abstract

Purpose

Anatomical variations occur during head and neck (H&N) radiotherapy (RT) treatment. kV cone-beam computed tomography (CBCT) images could be used for dose monitoring consisting of a daily dose calculation, to quantify the dose variations due to anatomic changes. This study aims to evaluate a deep learning method (DLM) and to compare this method with three existing methods in H&N cancer radiotherapy.

Methods

Forty-four patients received VMAT for H&N cancer (70-63-56 Gy). For each patient, reference CT (Bigbore, Philips) and CBCT images (XVI, Elekta) were acquired. The DLM was based on a generative adversarial network (GAN). The three compared methods were: i) a method using a density to Hounsfield units (HU) relation from phantom CBCT image (HU-D curve method), ii) a water-air-bone density assignment method (DAM), and iii) a method using deformable image registration (DIR). For the DLM, the imaging endpoints were mean absolute error (MAE) and mean error (ME) of HU from pCT and reference CT (CT_{ref}). The dosimetric endpoints were dose uncertainties and 3D gamma analyses. Dose uncertainties were defined as the mean absolute differences between DVHs calculated from the CT_{ref} and from the pCTs of each method.

Results

In the whole body, the MAE and ME were 266.6 HU and 208.9 HU for the HU-D curve method, 113.2 HU and 14.2 HU for the DAM, 95.5 HU and -36.6 HU for the DIR method and 82.4 HU and 17.1 HU for the DLM. The MAE results of the DLM were significantly different compared with the MAE of the other methods (Wilcoxon, $p < 0.05$). The DLM dose uncertainties were 7 ± 8 cGy (max=44 cGy) for the ipsilateral parotid gland D_{mean} and 5 ± 6 cGy (max=26 cGy) for the contralateral parotid gland D_{mean} .

The mean 3D gamma passrate \pm standard deviation (SD) was $91.0 \pm 5.3\%$ with the HU-D curve method, $97.9 \pm 1.6\%$ for the DAM, $98.8 \pm 0.7\%$ for the DIR method, and $98.1 \pm 1.2\%$ for the DLM. The mean calculation times to generate one pCT were 30 s for the DL and DIR methods.

Conclusions

The DLM can be used to generate pseudo-CTs from CBCTs to perform dose calculation. This method provided similar results with DAM and DIR method. Using such a method with CBCT

images would allow dose monitoring in the parotid glands during the treatment course to trigger replanning.

Keywords: Deep learning; CBCT dose calculation; head and neck cancer

Introduction

Developments in both modulated treatment plans and image-guided radiotherapy (IGRT) devices have allowed more precise and targeted head and neck (H&N) treatments, in the aim to better spare the organs at risk (OARs) while covering target volumes. However, during H&N radiotherapy, patients are usually subject to anatomic variations such as tumor shrinkage or weight loss(1, 2). Consequently, these variations can induce discrepancies between the planned and the delivered doses. In that way, acquisitions of daily or weekly 3D kV cone-beam computed tomography (CBCT) images could be used to quantify these discrepancies. The CBCT images could offer the possibility to calculate the delivered “dose of the day”(3) to viewable and critical structures such as the spinal cord and parotid glands (PGs). However, CBCT dose calculation is a complex issue due to the “poor” image quality, the limited size of the field of view (FOV), and the inconsistency of the Hounsfield units (HU). Moreover, an additional issue is the lack of ground truth (reference CT) to CBCT-based dose calculation uncertainties.

Several methods have already been proposed in the literature: image correction(4), use of an “adapted” calibration curve between HU and densities (HU-D curve)(5, 6), the density assignment method (DAM)(7) or use of deformable image registration (DIR) between CT and CBCT(3, 8, 9). These methods showed different results according to the anatomic localization and CBCT imaging device.

Deep learning methods (DLMs) enable the computational models that are composed of multiple processing layers to learn multiscale representations of data through multiple levels of abstraction(10). Deep learning has recently been introduced in radiotherapy for various applications, such as image segmentation, image processing and reconstruction, image registration, treatment planning, and radiomics(11–17). DLMs have been more proposed for pCT generation from magnetic resonance imaging (MRI)(18–23). They are particularly appealing owing to their fast computation time. These methods model relations between the HU values of the CTs and the intensities of the MRIs by training neural networks. Once the optimal network parameters are estimated, the model can be finally applied to a test patient MRI to generate its corresponding pCT. Some studies have recently proposed DLMs for pCT generation from CBCT, mainly for artefact correction. For now, no DLM to generate pseudo-CT from H&N CBCT was compared with other methods in the aim of CBCT-based dose calculation.

This study aims to evaluate the accuracy of a DL method and to compare this method with the HU-D method, DAM, and the DIR method for CBCT H&N dose calculation.

Materials and methods

Patient data

Forty four patients with locally advanced oropharyngeal carcinomas were retrospectively selected.

Image acquisition

All patients had a planning CT scan and 14 patients had weekly CTs. All CT images were acquired on a BigBore (Philips) scanner, with 2 mm slice thickness from the vertex to the carina. Patient positioning was assured by a personalized thermoplastic head and shoulder mask with five fixation points. The treatment isocenter was set at a reproducible bony place, between the C3-C4 vertebrae.

Weekly CBCTs were acquired with a XVI (Elekta) on a VERSAHD linac (Elekta). The characteristics of the H&N CBCT acquisition were: 120 kV, 0.4 mAs per frame, 660 frames, M20 FOV, and 2 mm slice thickness. For 14 patients who had weekly CTs, the weekly CBCTs were acquired for a time close to the CTs.

Delineation and dose calculation

Structure delineation of the planning CTs was performed by the same radiation oncologist according to the European recommendations(24). Positron emission tomography (PET) and MRI co-registration were used for tumor delineation. The gross tumor volume (GTV) corresponded to the primary tumor along with involved lymph nodes. Three target volumes were generated for each patient. A clinical target volume receiving 70 Gy (CTV₇₀, 35 fractions) was equal to the GTV plus a 5 mm 3D margin, adjusted to exclude any air cavities and bone mass showing no evidence of tumor invasion. CTV₆₃ (receiving 63 Gy in 35 fractions) corresponded to the area at high-risk of microscopic spread, while CTV₅₆ (receiving 56 Gy in 35 fractions) corresponded to the low-risk subclinical area. The GTV, CTV₆₃, CTV₅₆, and all the OARs, in particular the PGs and spinal cord, were manually delineated on each CT slice. The planning target volumes (PTV_{70Gy}, PTV_{63Gy}, and PTV_{56Gy}) were generated by adding a 5 mm 3D margin around the CTVs.

For all the patients, the total prescribed dose was 70 Gy (2 Gy/fraction, 35 fractions) delivered by a simultaneous integrated boost (70-63-56 Gy) using volumetric modulated arc-therapy (VMAT). The dose calculation was performed with Pinnacle v.9.10 (Philips) treatment planning system (TPS), using the collapsed cone convolution algorithm and a dose grid resolution of 3 mm. The GORTEC recommendations were used for OAR limitation doses(25). The dose constraints for the contralateral PG were mean dose lower than 30 Gy and median dose lower than 26 Gy. For the ipsilateral PG, the mean dose was as low as possible. For the spinal cord, the maximum dose was lower than 45 Gy. The minimum PTV volume coverage by the 95% isodose was 95%.

On the pCT images generated by the evaluated methods, structures (target volumes, PGs and spinal cord) were propagated from planning CTs and the dose distributions were calculated after copying beam parameters.

Intra-patient CBCT to CT registration

To minimize the impact of anatomic variations between CT and CBCT, each CBCT was registered to its corresponding CT_{initial} by using a rigid registration followed by a non-rigid registration (NiftyReg). This CT_{initial} was considered as the reference (CT_{ref}).

Deep-learning method

The GAN DLM architecture was composed of two networks: a generator (G) and a discriminator (D), which were trained in competition with each other and are illustrated in Fig. 1.

Generator network

The generator network aimed to provide a pCT from each patient CBCT. In this study, the generator network used a 2D architecture similar to a U-Net DLM proposed by Han (26). A single-scale perceptual loss function was used for training of this network. This loss function mimics the human visual system to compare the CT and pCT images using similar features as opposed to only the intensities (27, 28). The features inside the CT and pCT images were computed with the Visual Geometry Group (VGG) 16 network that already has been used for perceptual loss computation and appears relevant for various tasks (e. g., image deblurring, super-resolution, and computer vision)(28, 29). The perceptual loss function of the generator (L_G) was defined as:

$$L_G(I, C) = \|VGG(C) - VGG(G(I))\|_2^2$$

where VGG is the output of the 7th VGG16 convolutional layer, I is the CBCT and C the corresponding CT.

Discriminator network

The discriminator network aimed to classify the generated pCT image as real or fake CT. Thus, the output of this network is a probability value ranging between 0 and 1 depending on whether the generated pCT seems to be fake or real. The architecture was composed of six convolutional layers and one fully connected layer. Each convolutional layer was followed by batch normalization and Leaky-ReLu activation functions. The number of filters for these six layers were 8, 16, 32, 64, 64 and 64. The filter size was 3×3 (stride = 2) for the first four layers and 1×1 (stride = 1) for the remaining layers. The fully connected layer had one filter followed by a sigmoid activation function.

The loss function of the discriminator (L_D) was a binary cross entropy defined as: $L_D(G(I), C) = - \sum_{i=1}^n C_i \log(G(I)_i) + (1 - C_i) \log(1 - G(I)_i)$, where $G(I)$ is the pCT computed by the generator from the target CBCT I , C is the corresponding CT, and n is the number of voxels inside the C and I images.

The generator and discriminator losses were combined to form the following adversarial loss: $L_{adversarial}(I, C) = \lambda_1 L_D(I, C) + \lambda_2 L_G(I, C)$, where I is the CBCT, C is the corresponding CT, $L_D(I, C)$ is the discriminator loss, $L_G(I, C)$ is the generator loss, and λ_1 and λ_2 are the weights for the discriminator and generator losses, respectively. The discriminator was first trained using the discriminator loss, followed by the generator training using the fully adversarial loss. These training steps were performed iteratively until 300 epochs when the discriminator could not accurately determine if the pCTs provided by the generator looked like true or false CTs.

Training data

The DLM was trained using 30 anatomically paired (CT-CBCT) data: axial 2D slices of the training CT and CBCT images (7600 slices). Data augmentation was performed to increase the size of the training cohort. It was conducted by randomly applying affine registrations on the

slices (translated by -5% to 5% per axis, rotated by -10° to $+10^\circ$, sheared by -10° to 10°). A mini-batch size of four slices and 300 epochs was considered. The network parameters were optimized using the Adam algorithm(30). The parameters of this algorithm were: $\alpha = 1 \times 10^{-4}$, $\beta_1 = 0.9$, and $\beta_2 = 0.9$. For the GAN, the weights of the discriminator and generator loss functions were: $\lambda_1 = 5$ and $\lambda_2 = 1$, respectively.

The DLM was implemented in Python using Keras(31). The training computation time for the networks was approximately 72 hours with a GPU Nvidia GTX 1070 TI 8 GB.

Other CBCT-based dose calculation methods

The three other assessed methods are described following.

i. HU to density curve (HU-D curve) from phantom CBCT image

This method consisted on the establishment of an HU-D curve of the CIRS 062 phantom with the clinical H&N CBCT protocol acquisition. Only the central part of the phantom was used to mimic the dimensions of the patient head. This phantom contains eight heterogeneous inserts and it was already considered appropriate for CBCT dose calculation in the literature due to its size and chemical composition(32). One HU-D H&N curve was then implemented into the TPS.

ii. Density assignment method (DAM)

An automatic thresholding was performed inside the patient body contour for all the CBCT and the planning CT images, based on HU values to create bone and air cavity classes. Manual corrections of the segmentation were necessary in case of dental artefacts and shoulder areas for CBCT images. The soft tissue class was then created by the subtraction of air and bone classes within the patient body contour. The HU values of each class from mean values of the planning CT were then assigned to the corresponding classes of the CBCTs for each patient. Thus, three HU class CBCTs were obtained with the following values: -730 HU for the air cavity, 0 HU for soft tissue, and 550 HU for bone.

iii. CT-CBCT deformable image registration (DIR)

A deformed image was created with automatic DIR between the CBCT (fixed image) and the planning CT (moving image) images with Admire software (research v.3.3.1, Elekta). A study was performed to assess Admire DIR accuracy (Appendix 1).

Endpoints

Imaging and dosimetric endpoints were considered for the 14 patients (total of 64 CT-CBCTs).

Imaging endpoints

A voxel-wise comparison of the HU between CT_{ref} and pCT was performed. The mean absolute error (MAE) and the mean error (ME) were calculated between the CT_{ref} and pCT obtained from all the methods. These endpoints were defined as: $MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |HU_{CTref}(i) - HU_{pCT}(i)|$ and $ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n HU_{CTref}(i) - HU_{pCT}(i)$, with n the total number of voxels. They were calculated in the entire body contour, soft tissues, and bones.

Dosimetric endpoints

Due to the limited size of the CBCT field-of-view, water equivalent density was assigned inside the CT body contour, when there was no CBCT or pseudo-CT information to perform an evaluation of the method only. The accuracy of the methods was first evaluated by computing the dose uncertainty and systematic dose uncertainty. DVH calculated on the CT_{ref} was subtracted from DVH calculated on pCT. The dose uncertainty was defined by the mean absolute dose and the systematic dose uncertainty by the mean DVH differences. The results were reported for the GORTEC reference DVH points ($V_{95\%}$ for the PTVs and $D_{2\%}$ for the spinal cord and the mandible), and mean dose (D_{mean}) to the PGs was also considered. A spatial dose evaluation was finally conducted by performing 3D gamma analyses (local, 2%/2 mm, low dose threshold: 30%) using the dose distributions from the CT_{ref} and pCTs.

Statistical analysis

Wilcoxon signed-rank tests were performed to compare the endpoints. For the DVH comparisons through the pCT generation methods, a nonparametric permutation test was performed(33) to control the presence of false positives in case of multiple statistical tests (10 cGy DVH bin-wise). In this case, 1000 permutations were performed where for each permutation i , randomly selected DVHs were swapped (CT_{ref} <->pCT) and the average difference was computed for each dose-bin. For each permuted sample and the original sample, the average difference was then normalized to the standard deviation computed over all the

1000 permutations and the maximum observed difference was selected as the test statistic (TS). A distribution of TS across all the permuted samples ($TS_{i,max}$) was obtained and compared to the one from the observed sample (TS_{max}). The adjusted p-value was therefore computed as the probability of having a TS_{max} greater than the $TS_{i,max}$ compared with a significance level of 5% ($p \leq 0.05$). The corresponding percentile over the distribution of all the $TS_{i,max}$ gives a threshold value that determines the dose DVH bins where statistically significant dose difference arises. Unlike bin-wise tests, a permutation test gives a single number that summarizes the discrepancy of the DVHs between the two groups, rather than the discrepancy of a particular bin and, therefore, accounts for multiple comparisons. The mathematical formulation of the permutation test can be found in Chen et al.(34). The test allowed us to report a robust bin-wise comparison through the DVH value of each method, but also to compare the lowest MAE among all the methods to the MAE of each method and the ME of each method to 0.

Results

Imaging endpoints

Examples of CBCT, CT_{ref} , and pCTs generated by each method are illustrated in Fig. 2. Table 1 lists the imaging endpoints corresponding to the DLM pCT generation method for the whole body contour, soft tissue, and bone. In the whole body, the MAE and ME were 266.6 HU and 208.9 HU for the HU-D curve method, 113.2 HU and 14.2 HU for the DAM, 95.5 HU and -36.6 HU for the DIR method, and 82.4 HU and 17.1 HU for the DLM. MAE results of the DLM were significantly different from the MAE of the other methods ($p < 0.05$). ME results of the four methods were significantly different from a null distribution.

Dosimetric endpoints

Fig. 3 shows the mean DVHs for the CT_{ref} and each method, by VOI. All the methods showed significant differences with DVH from CT_{ref} . Table 2 gathers the mean uncertainty values of DVH points for PTVs, spinal cord and mandible and D_{mean} to PGs. The lowest absolute mean D_{max} difference to the spinal cord was obtained with the DIR method (17 ± 20 cGy). The lowest absolute mean D_{mean} differences to the PGs were obtained with the DLM. Mean differences were significantly different from null distributions for PTV, spinal cord, and mandible DVH points for the four methods. Mean D_{mean} differences to the PGs were not significantly different

from null distribution for the four methods. Fig. 4 displays the dose uncertainties of each method along the DVHs by VOI. The method with the highest uncertainties was the HU-D curve method. The density assignment and DIR methods were less significantly different from the DLM, than was the HU-D curve method. Fig. 5 displays the systematic dose uncertainties (ME) of each method along the DVHs, by VOI. All methods showed significant differences with a null distribution.

Table 3 displays the mean gamma and gamma passrate values calculated from the CT_{ref} and pCT dose distributions for each method. The gamma passrates and mean gamma results of the HU-D curve method, DAM and DIR method were significantly different from that of the DLM.

Discussion

The aim of this study was to compare a deep learning method with three other methods (HU-D curve method, DAM, and DIR method) to perform dose calculation from CBCT. Compared with the CT_{ref} , the DAM, DIR method, and DLM provided low dose uncertainties, thereby making them clinically acceptable for CBCT-based dose calculation (Fig. 3). Regarding dose accuracy and calculation time, DLM appears promising, requiring, however a training patient cohort.

We propose a DLM to generate pCT from CBCT and compute dose calculation. Such methods were already used for pCT generation from MRI(35, 36), mainly in brain(37) or pelvic areas(38–40) and more rarely for H&N cancer(41) due to a more complex anatomy. The main purpose of pCT generation from MRI is dose planning, in a context of MRI-only workflow. For pCT generation from CBCT, the aim is different. Indeed, the pCT generated from CBCT would be used to monitor the delivered dose or to estimate the cumulative delivered dose during the treatment course, in a context of dose guided adaptive radiotherapy. Studies using DL for CBCT-dose calculation are still scarce, for brain(42), H&N(43, 44) or prostate cancer(42, 45–48). For prostate, no DLM was compared to other methods. Among the two H&N studies using DL for CBCT dose calculation(43, 44), one trained a deep convolutional neural network (DCNN) on 50 co-registered CBCT/CT images and performed a test on data from 10 patients(44). MAEs from 6 to 27 HU were obtained for the pCTs generated from Varian CBCTs. Dose differences were lower than 1%, and the mean gamma passrate (global, 1%/1 mm) was 95.5%. The second study trained a cycle-consistent generative adversarial network (cycleGAN) on 81 CBCTs(43). The evaluation performed on data from 20 patients provided a mean MAE of 29.9 HU. The mean gamma passrate (3D, 1%/1 mm) was 96.3%. However,

cycleGAN DLM is an unsupervised method, since no paired data are required. We obtained a higher MAE, with a larger number of patients, with Elekta CBCT acquisitions (larger FOV size).

In our study, we compared the DLM with three other methods. The method with the worst dose accuracy is using a HU-D conversion curve from a phantom image. Indeed, this basic method appears to be insufficient due to artefacts and patient scattering(49, 50). With this method, the main dose discrepancies were obtained at the shoulder level, where scatter artefacts are more present. Richter et al.(5) showed that dose uncertainty was lower in a HU-D curve from a CBCT patient image than when using a HU-D curve from a phantom. Some Although the DLM provided the lowest MAE (Table 1), the density assignment and DIR methods provided better or similar dose results (Table 2, Figure 4). The density assignment method is simple and accurate but it is a time-consuming and an operator-dependent (segmentation of classes) method.

Our study has some limitations. First, we trained the DL network with data from only 30 patients. Second, before the learning process, non-rigid registration was used to obtain the same H&N anatomy between CBCT and CT_{ref} , with the uncertainties dependent of the deformable image registration algorithm. The limited size of the CBCT FOV is still an issue. In this study, we added water equivalent density to override it and evaluate only the methods. In a clinical scenario, adding water is not possible since the patient anatomy can change between planning CT and CBCT. Moreover, no scatter correction(4) was applied on CBCT images. Such image correction in a pre-processing step could decrease image and dose uncertainties. For the DLM, an optimization of the network parameters (e. g., VGG layer, discriminator weight, and mini-batch size) is needed. Moreover, the DL network was trained with 2D axial slices and not with 3D images.

Conclusions

This work presents a comparison of four methods of CBCT-based dose calculation. The density assignment, use of deformable image registration, and deep learning method provided similar dose uncertainties. For a clinical implementation, the use of DIR does not need a training phase. Using such a method with CBCT images would allow dose monitoring in the parotid glands during the treatment course to trigger replanning.

Acknowledgments:

With financial support from ITMO Cancer AVIESAN (Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé/ National Alliance for Life Sciences & Health) within the framework of the Cancer Plan.

ADMIRE software was supplied by Elekta as part of a research agreement.

Conflict of Interest Statement:

The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

	Endpoints	HU-D curve method	Density assignment method	DIR method	Deep learning method
Entire body	MAE (HU)	266.6* \pm 25.8	113.2* \pm 6.7	95.5* \pm 21.2	82.4 \pm 10.6
	ME (HU)	208.9* \pm 36.1	14.6* \pm 11.2	-36.6* \pm 14.7	17.1* \pm 19.9
Soft tissue only	MAE (HU)	260.9* \pm 25.9	91.2* \pm 6.4	85.0* \pm 20.2	69.2 \pm 15.3
	ME (HU)	206.4* \pm 35.7	9.6* \pm 11.0	-33.3* \pm 14.7	12.9* \pm 19.4
Bone only	MAE (HU)	344.6* \pm 64.7	388.1* \pm 38.3	226.2* \pm 44.4	207.6 \pm 41.8
	ME (HU)	253.1* \pm 127.2	84.7* \pm 77.6	-77.4* \pm 28.6	64.9* \pm 56.1

Table 1. Imaging endpoints comparing the reference CT to the pseudo-CTs obtained by each method

MAE: mean absolute error of HU values defined as the mean difference (in absolute value) of HU values per voxel between the reference CT and the pseudo-CT and; ME: mean error, defined as the mean difference of HU values per voxel between the reference CT and the pseudo-CT.

The imaging endpoint values are expressed as mean \pm standard deviation.

The Wilcoxon test was used to: firstly, compare the MAE of the deep learning method to those of the other methods; and to secondly, compare the ME of the methods to a null distribution. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed using the symbol *.

Volumes of interest		PTV			Parotid gland		Spinal cord	Mandible
		70 Gy	63 Gy	56 Gy	Ipsilateral	Contralateral		
Dosimetric endpoints		V _{95%} (%)			D _{mean} (cGy)		D _{max} (cGy)	
CT _{ref} values		99.2 ± 0.7	95.2 ± 1.2	98.7 ± 1.3	2633 ± 995	1958 ± 507	4087 ± 112	6584 ± 485
Absolute mean differences (dose uncertainty)	HU-density curve method	0.2 ± 0.2	0.7 ± 0.5*	0.3 ± 0.4	14 ± 13	9 ± 8	38 ± 24	102 ± 56
	Density assignment method	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.7	7 ± 9	6 ± 6	23 ± 19*	117 ± 79*
	Deformable image registration	0.3 ± 0.4*	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.7	10 ± 10	8 ± 7	17 ± 20*	28 ± 45*
	Deep learning method	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.4	0.7 ± 1.3	7 ± 8	5 ± 6	42 ± 17	99 ± 54
Mean differences (systematic dose uncertainty)	HU-density curve method	-0.1 ± 0.3*	-0.6 ± 0.6*	-0.3 ± 0.5*	-12 ± 15	-7 ± 10	-29 ± 75*	-90 ± 35*
	Density assignment method	-0.1 ± 0.2*	-0.1 ± 0.5*	0.4 ± 0.8*	-3 ± 11	1 ± 8	-20 ± 23*	-117 ± 79*
	Deformable image registration	0.1 ± 0.5*	0.3 ± 0.7*	0.5 ± 0.8*	4 ± 13	6 ± 9	8 ± 25*	3 ± 54
	Deep learning method	-0.1 ± 0.3*	-0.2 ± 0.5*	0.6 ± 1.4*	-4 ± 10	0 ± 8	-42 ± 17*	-96 ± 59*

Table 2. Reference dose values, dose uncertainties, and systematic dose uncertainties for each volume of interest

The mean values of DVH points are reported for the reference CT. The dose uncertainty is defined as the mean absolute DVH differences between the DVH calculated from the reference CT and those obtained from the different methods. The systematic dose uncertainty is defined as the mean DVH differences between the DVH calculated from the reference CT and those obtained from the different methods. The Wilcoxon test was used to: compare the dose uncertainty of the deep learning method to those of the other methods; and secondly, to compare the systematic dose uncertainty of the methods to a null distribution. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed using the symbol *.

	HU-density curve method	Density assignment method	Deformable image registration	Deep learning method
Gamma pass-rate (%)	91.0 ± 5.3*	97.9 ± 1.6*	98.8 ± 0.7*	98.1 ± 1.2
Mean gamma	0.66 ± 0.18*	0.47 ± 0.17*	0.36 ± 0.10*	0.54 ± 0.13

Table 3. Mean gamma and gamma pass-rate calculated from the reference CT and pseudo-CT dose distributions according to each method

Values are mean ± standard deviation.

The Wilcoxon test was used to compare the gamma values of the deep learning method to those of the other methods. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed using the symbol *.

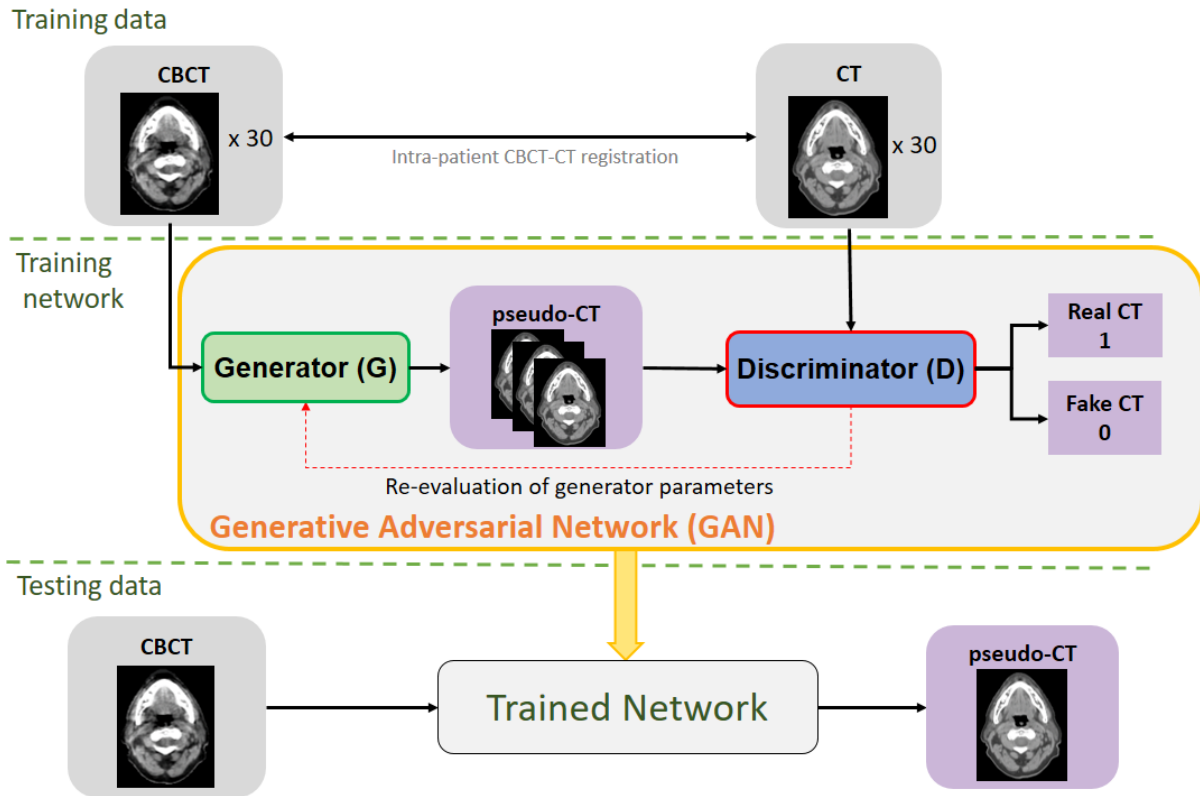


Fig. 1. Deep learning method for pseudo-CT generation from CBCT

The training of the generative adversarial network (GAN) consists of two competing multilayer networks: the generator and the discriminator. The discriminator aims to distinguish the real image (ground truth) from the realistic fake image (pCT) produced by the generator. The input data of the generator are CBCT and CT images that provide pCTs. Then, the discriminator classifies these pCTs as real or fake CTs until the discriminator cannot determine whether or not the pCT is real CT. In the testing step, for a new given test patient, the CBCT goes through the trained network to obtain the corresponding pCT.

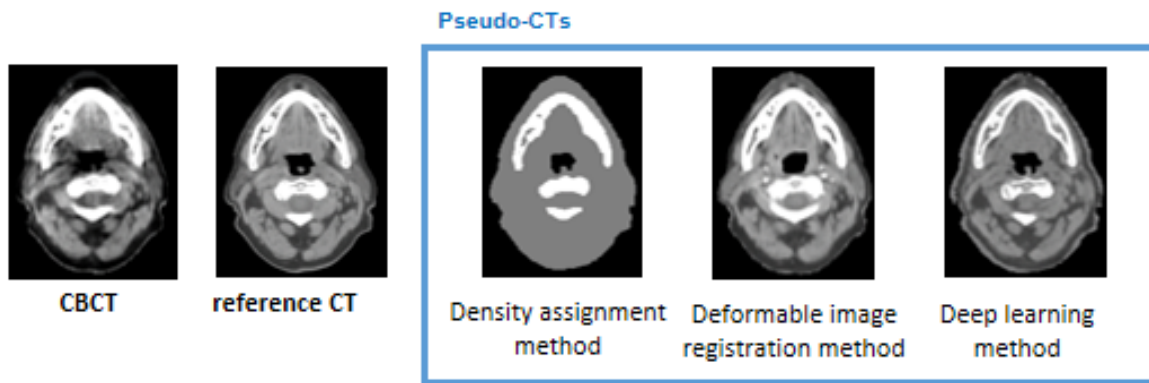


Fig. 2. CBCT, reference CT, and pseudo-CT images from the deep learning method

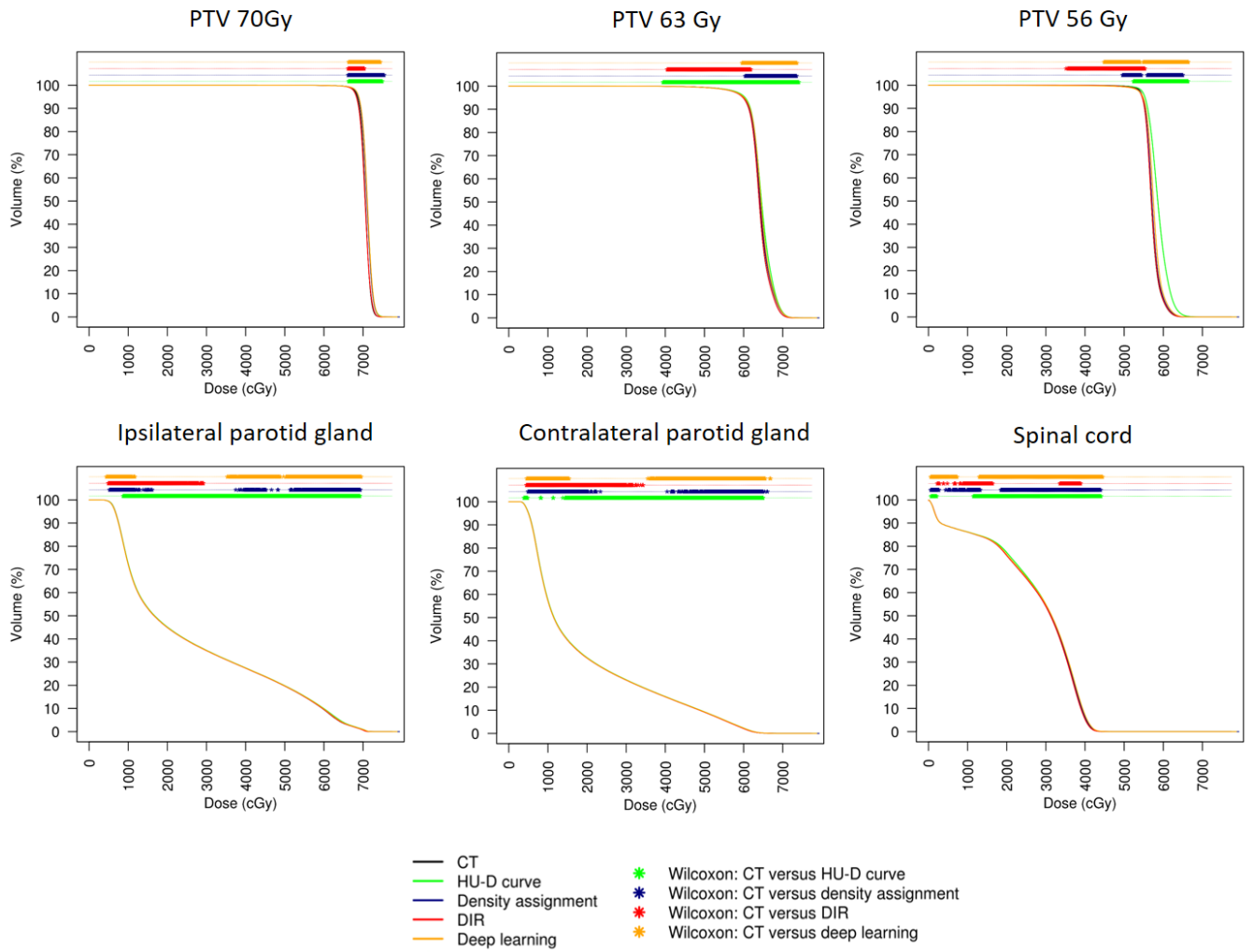


Fig. 3. Mean DVHs PTV, parotid glands, and spinal cord

Permutation tests were used to compare the DVHs from the reference CT to those of the four methods. Significant differences ($p < 0.05$) between the DVHs are displayed at the top of each figure using the symbol *.

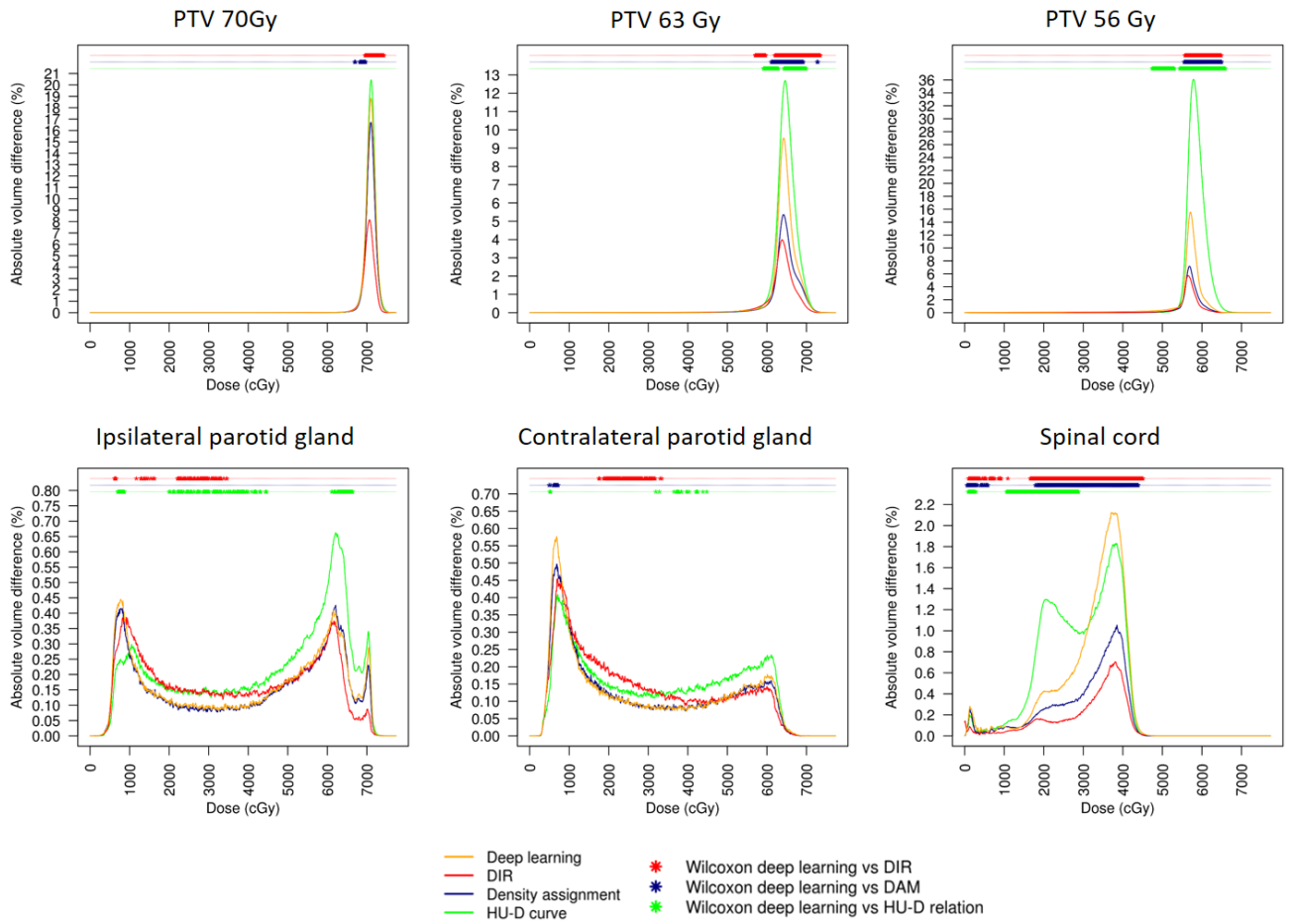


Fig. 4. Dose uncertainties for CBCT-based dose calculation methods along the entire DVH for the PTV, PGs, and spinal cord

The dose uncertainty is defined as the mean absolute DVH differences between the reference CT and the pCT corresponding to each method. Permutation tests were used to compare the absolute DVH differences of the deep learning method to those of the other methods. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed at the top of each figure with *.

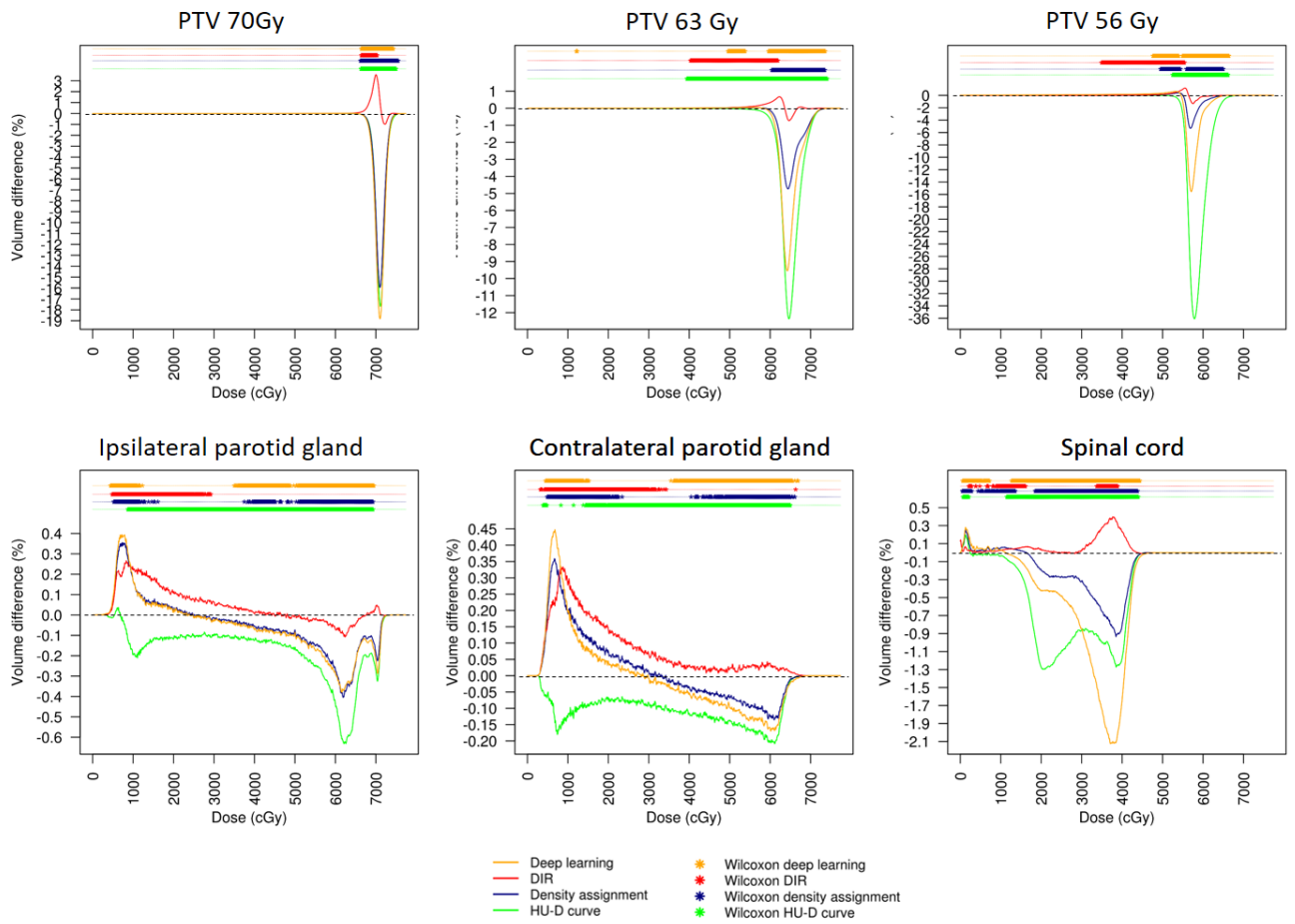


Fig. 5. Systematic dose uncertainty of each CBCT-based dose calculation method

The systematic dose uncertainty was defined as the mean DVH differences between the reference CT and the pCTs generated by each method. Permutation tests were used to compare the DVH differences of each method to a null distribution. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed at the top of each figure using the symbol *.

Appendix 1. Evaluation of Admire DIR accuracy

The evaluation of deformable image registration (DIR) was performed using both anatomical structures and landmarks.

a. DIR evaluation using anatomical structures

Fifteen patients having received a simultaneous integrated boost (70-63-56 Gy) by IMRT/VMAT for locally advanced head and neck cancer were included. These patients had a weekly replanning as described in Figure 1. Delineations were performed by a senior radiation oncologist on all CT images (initial and weekly CTs). A total of 102 CTs have been used in this work, 15 planning CTs and 87 weekly CTs. DIRs were performed with Admire Research v.3.3.1 (Elekta) with automatic process (without constraints on contours). The DICE is a similarity coefficient computed between two regions to express the volume overlap between them (= volume-based criterion). All DICE coefficients were computed with ADMIRE standalone software. The DICE evaluation was performed on the tumoral CTV and on several OARs (parotid and submandibular glands, spinal Cord, Brainstem, Mandible, Larynx and Thyroid) by comparing structures delineated by physician on CT1 and structures propagated from CT0 to weekly CT after DIR process.

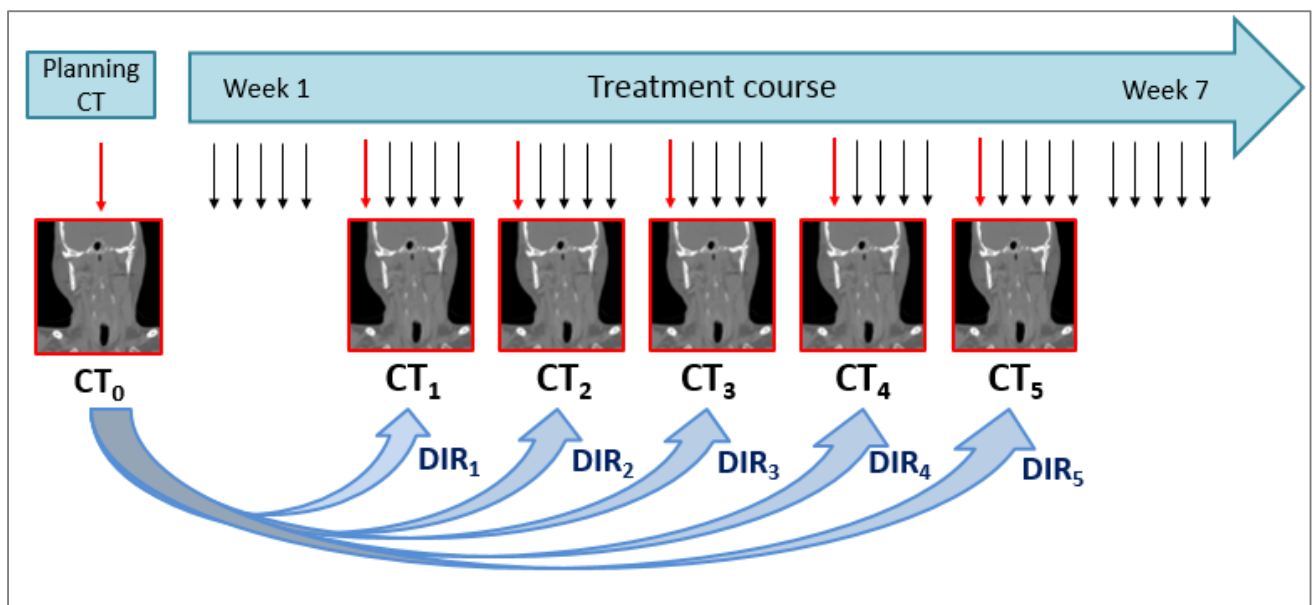


Figure 1. Data of the H&N study

The mean DICE value was 0.80 (\pm 0.06) for all the H&N structures. The results per structure are presented in Figure 2 and Table 2.

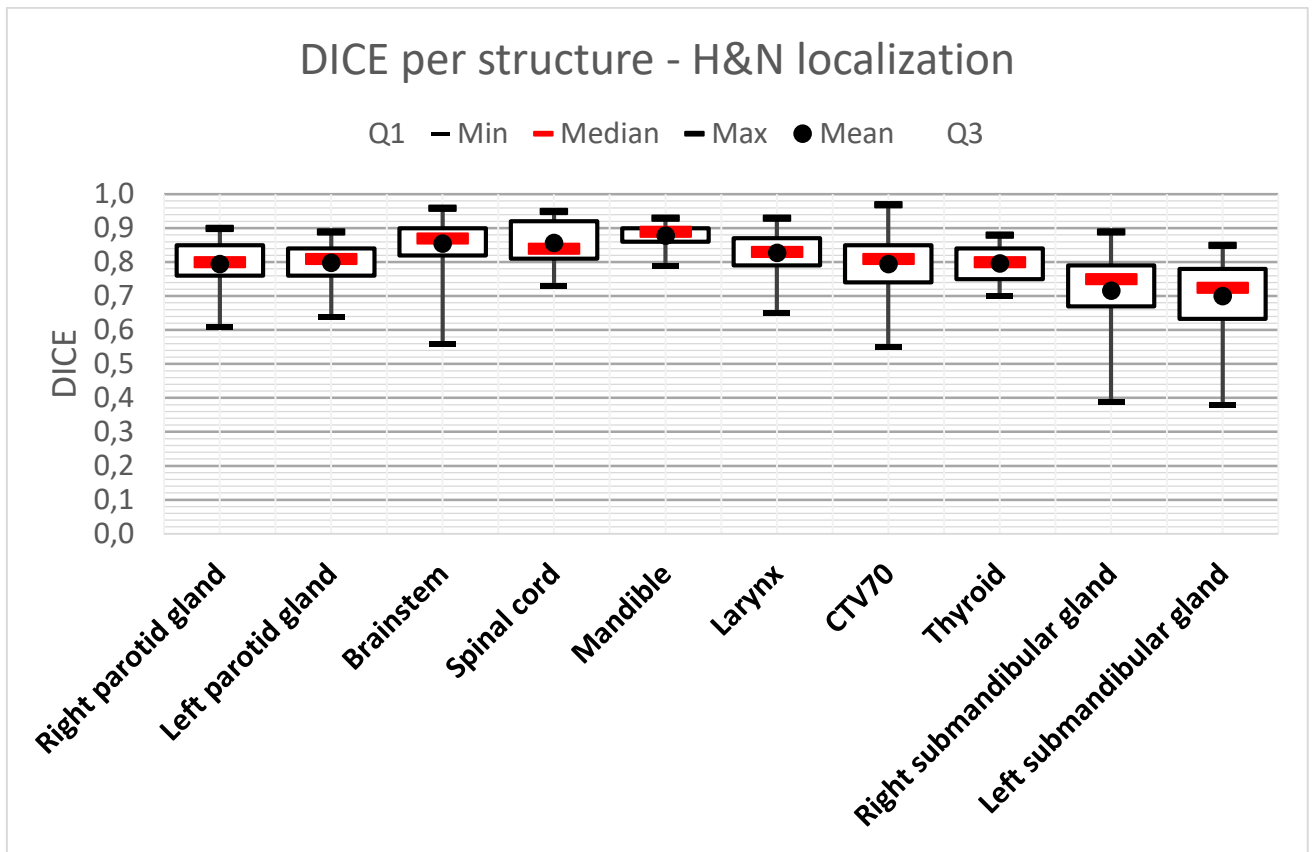


Figure 2. DICE results for the different delineated structures

	Admire
CTV	0.79 (0.09)
Larynx	0.83 (0.06)
Thyroid	0.80 (0.05)
Mandible	0.88 (0.04)
Spinal cord	0.86 (0.06)
Brainstem	0.85 (0.07)
Right PG	0.79 (0.06)
Left PG	0.80 (0.06)

Table 1. Mean DICE values

b. DIR evaluation using landmarks

Table 3 gathers data, which were the same as the Rigaud et al. study(51). Two radiation oncologists placed the landmarks in order to define an inter-observer variability (IOV). The IOV can be considered as the minimum achievable value. The target registration error (TRE) is the 3D Euclidean distance between the position of the landmark as assessed by expert and the position as propagated by DIR. Both the accuracy (average of the TRE) and the precision (average standard deviation of the TRE) were reported in this work.

For each DIR performed with Admire (without manual contour edit), deformable vector fields (DVF) in DICOM were exported for an analysis with Matlab. For each patient, each DVF was applied to the CT₀ landmarks to move them into the corresponding weekly CT. The TREs were then calculated on Matlab.


	H&N																																			
Secondary image	planning CT																																			
Primary image	Weekly CT																																			
Number of data	<ul style="list-style-type: none"> - 15 patients with 5 weekly CT - 14 landmarks per CT x 2 operators → inter-observer variability (IOV) <p>Landmarks positions (51):</p> 																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Landmark index</th> <th>Tissue landmark</th> <th>Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td></td> <td>The odontoid</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td></td> <td>The lower part of the mandible</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td></td> <td>The superior thyroid notch (part of the thyroid cartilage)</td> </tr> <tr> <td>4-5</td> <td>Bone</td> <td>The right (4) and left (5) lesser cornu of the hyoid bone</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td></td> <td>The superior and left part of the sternum (near the left sternoclavicular joint)</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td></td> <td>The posterior part of the intervertebral disk (C2-C3)</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td></td> <td>The vallecule</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td></td> <td>The philtrum</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td></td> <td>The lower part of the palatine uvula</td> </tr> <tr> <td>11-12</td> <td>Soft</td> <td>The right (11) and left (12) carotid bifurcation</td> </tr> <tr> <td>13-14</td> <td></td> <td>The right (13) and left (14) parotid gland (PG)</td> </tr> </tbody> </table>	Landmark index	Tissue landmark	Description	1		The odontoid	2		The lower part of the mandible	3		The superior thyroid notch (part of the thyroid cartilage)	4-5	Bone	The right (4) and left (5) lesser cornu of the hyoid bone	6		The superior and left part of the sternum (near the left sternoclavicular joint)	7		The posterior part of the intervertebral disk (C2-C3)	8		The vallecule	9		The philtrum	10		The lower part of the palatine uvula	11-12	Soft	The right (11) and left (12) carotid bifurcation	13-14	
Landmark index	Tissue landmark	Description																																		
1		The odontoid																																		
2		The lower part of the mandible																																		
3		The superior thyroid notch (part of the thyroid cartilage)																																		
4-5	Bone	The right (4) and left (5) lesser cornu of the hyoid bone																																		
6		The superior and left part of the sternum (near the left sternoclavicular joint)																																		
7		The posterior part of the intervertebral disk (C2-C3)																																		
8		The vallecule																																		
9		The philtrum																																		
10		The lower part of the palatine uvula																																		
11-12	Soft	The right (11) and left (12) carotid bifurcation																																		
13-14		The right (13) and left (14) parotid gland (PG)																																		
Geometric evaluation tool	Total registration error (TRE) = error distance in 3D (cf Figure 3)																																			

Table 3. Data geometric study using landmarks

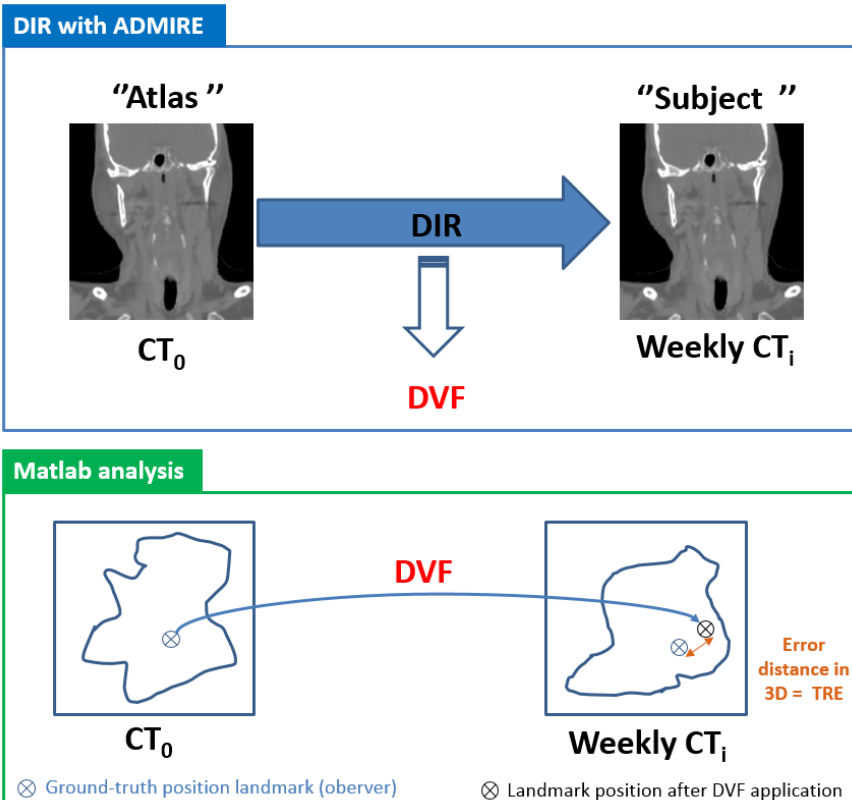


Figure 3. Method of DIR evaluation using landmarks

The mean registration error was $2.54 \text{ mm} \pm 1.95 \text{ mm}$ with Admire compared to a mean Inter operator Variation of $2.01 \text{ mm} \pm 1.29 \text{ mm}$. The results were described in Figure 4 per patient and Figure 5 per landmark. These figures gather minimum, maximum, mean and IOV data. The Figure 4 provides intra-patient and inter-patient variations. These variabilities could be explained by the anatomical variations during the treatment course (weight loss, tumor shrinkage or parotid gland shrinkage). Patients #3, #7 and #12 had a low variability and the lower mean TRE values ($< 2 \text{ mm}$).

Figure 5 displays TRE results per landmark. Bone landmarks, from #1 to #7, had a lower mean TRE (2.13 mm) than soft tissue landmarks (2.93 mm) from #7 to #14. Landmark #10 is a landmark located at the lower part of the palatine uvula and position from one CT to another could be very different (as for the patient #13).

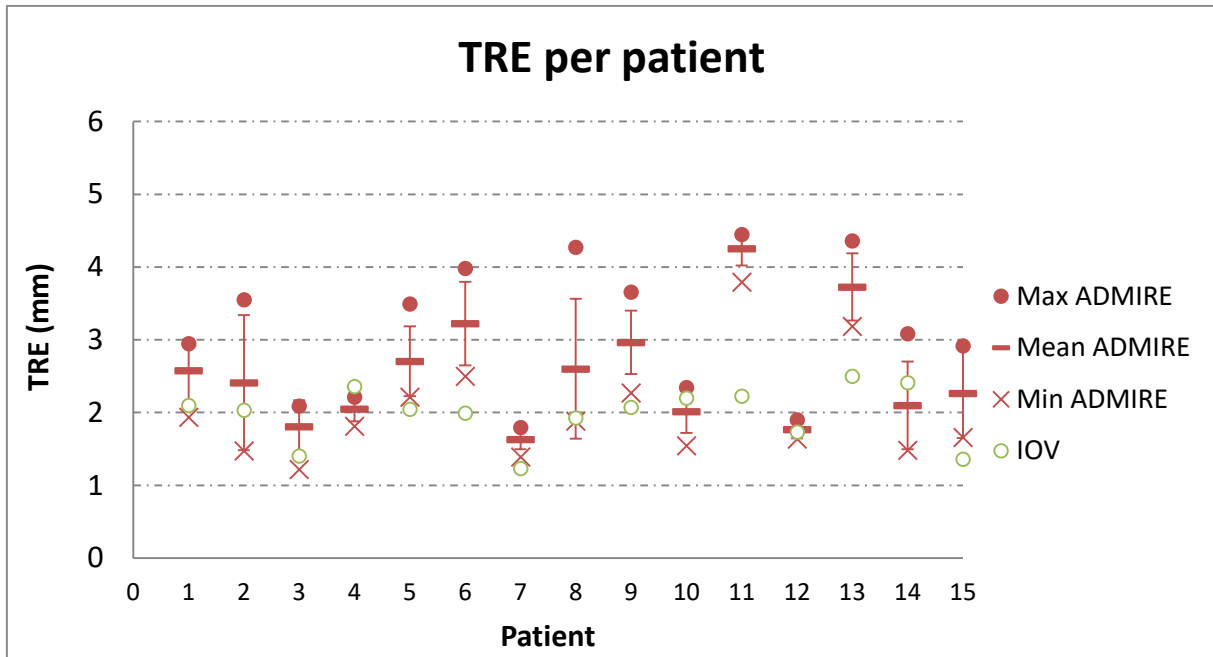


Figure 4. TRE values for each patient (from 5 to 7 CT-CT deformations)

Maximum and minimum values are the maximum and minimum mean TRE value for 1 CT (i.e. mean TRE of 14 landmarks). IOV=Inter-observer variability

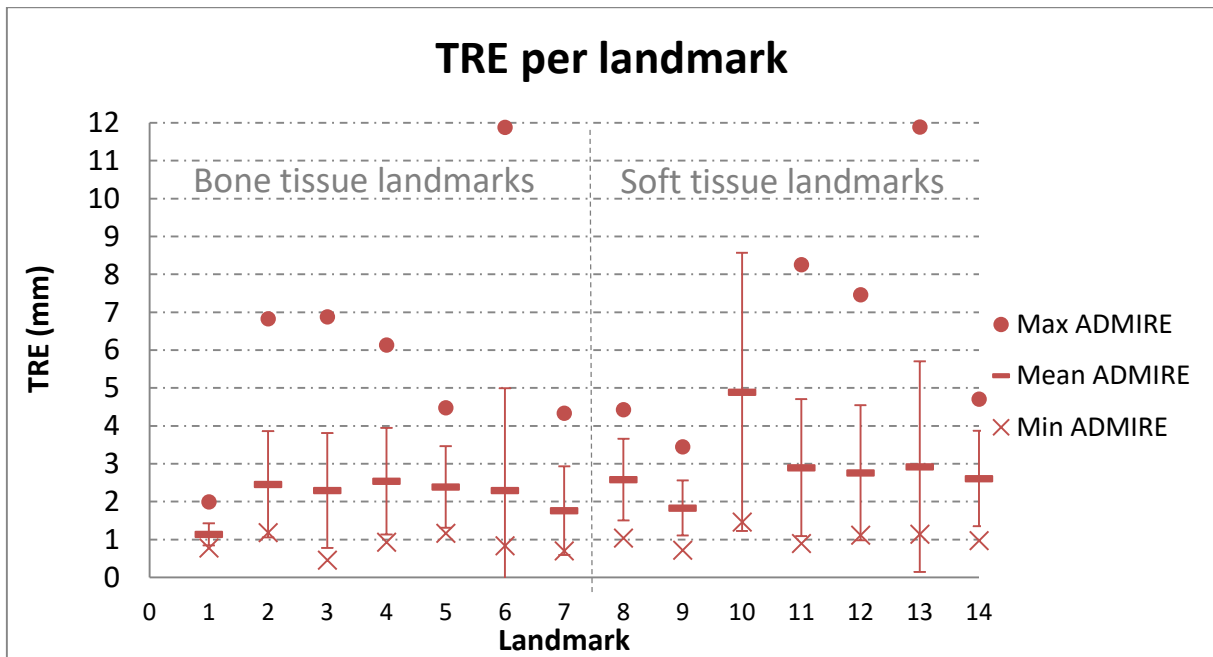


Figure 5. TRE values for landmark. Values are issue of 87 CT-CT registration for each landmark (15 patients with 5 to 7 CT-CT registration)

3.3.1.3 Conclusion au manuscrit

L'étude du manuscrit retranscrit ici a permis la comparaison de plusieurs méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT pour une radiothérapie de la sphère ORL. Une haute précision dosimétrique est requise pour permettre une estimation de la dose à la séance la plus fiable possible. Cette dose à la séance, voire le monitoring de la dose en cours de traitement permettra alors de décider d'une replanification en cours de traitement si les écarts avec la dose planifiée sont importants.

3.3.2 Radiothérapie pelvienne

Les patientes ayant une radiothérapie du col de l'utérus peuvent présenter des mouvements intrapelviens inter-fractions pouvant être pris en compte dans une stratégie de bibliothèque de plans de traitement. Elles peuvent également perdre du poids au cours du traitement. Dans ce contexte, l'estimation de la dose à la séance (\pm monitoring de dose) est une donnée primordiale. Nous commençons cette partie par une évaluation du recalage déformable, outil important pour une des méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT évaluée par la suite et pour le cumul de dose (52). Une comparaison de différentes méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT sera ensuite présentée.

3.3.2.1 Evaluation géométrique de la précision du recalage déformable

La précision géométrique de recalages déformables CT-CBCT et CT-CT a été évaluée pour des images du col de l'utérus. Cette étude fait partie du travail de Master 2 de Safaa Tahri, co-encadrée par Nicolas Perichon et moi-même. Ce travail a été présenté lors d'une communication orale par Safaa Tahri au congrès SFPM 2019.

Les images de 20 patientes ayant été traitées pour un cancer du col de l'utérus, en RCMI (45 Gy, 18 MV, 7 faisceaux) sur 25 séances ont été utilisées dans cette étude. Plusieurs CBCT hebdomadaires ont été acquis lors de la phase de traitement (12 par patiente en moyenne, soit 240 CBCT au total) avec l'imageur XVI (Elekta). Chaque patiente a eu trois CT de planification selon trois remplissages de vessie (vessie vide, vessie « intermédiaire », vessie pleine) correspondant à trois positions du volume cible. Les contours des OAR (vessie, rectum) et du CTV ont été délimités sur tous les CT et les CBCT par un radiothérapeute.

Le rapport TG-132 de l'AAPM (53) a établi des recommandations quant à l'évaluation géométrique du recalage déformable. Parmi ces recommandations, sont listées les métriques pouvant être utilisées.

Pour cette étude, le Dice Similarity Coefficient (DSC), et la Mean Distance to Agreement (MDA) ont été utilisés (Tableau 3.1).

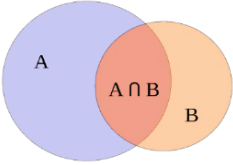

Dice Similary Coefficient (DSC)	Mean Distance to Agreement (MDA)
<p>Ratio de superposition entre deux volumes</p>  $DSC = 2 \frac{ A \cap B }{ A + B }$ <p>valeur idéale = 1</p>	<p>Distance moyenne d'éloignement entre deux structures</p>  $MDA = moy(d(A, B); d(B, A))$ <p>valeur idéale = 0 mm</p>

Tableau 3.1. Définitions et formules des métriques d'évaluation du recalage déformable

3.3.2.1.1 Evaluation géométrique du recalage déformable CT-CBCT

Pour cette évaluation, le logiciel Admire (version recherche, Elekta) a été utilisé. Des recalages d'image déformables (DIR) automatique (aucune contrainte) et aidé (recalage avec des contraintes sur les contours CTV, vessie et rectum) ont été réalisés. Un recalage d'image déformable a été réalisé entre chaque CBCT du jour et un des CT de planification (Figure 3.2). Les contours du CT ont ainsi été déformés sur le CBCT de sorte à ce que les contours déformés représentent l'anatomie du jour. Ces contours déformés ont ensuite été comparés aux contours délinés par le radiothérapeute (contours de référence) pour quantifier la précision.

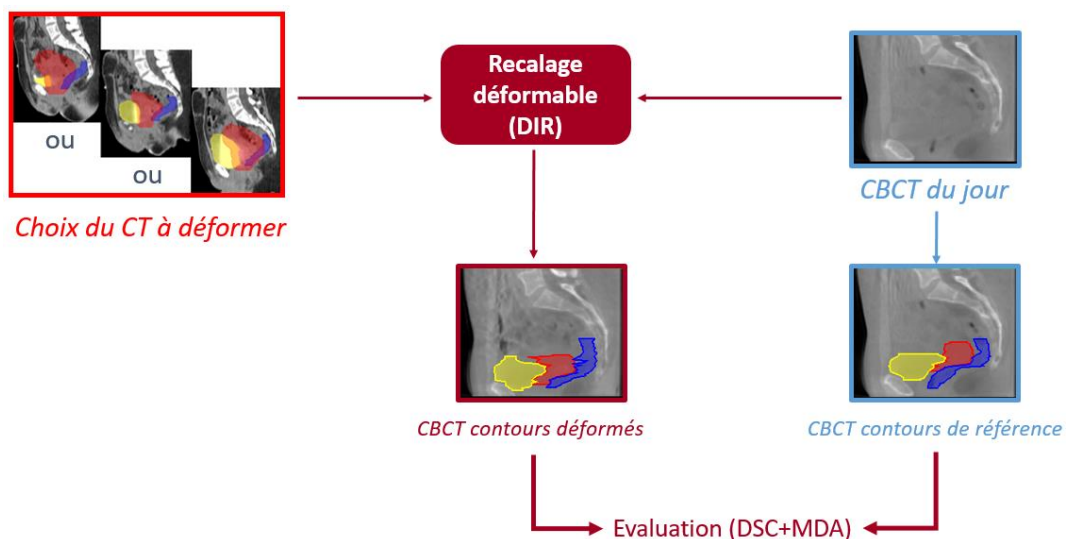


Figure 3.2. Méthode d'évaluation (DSC+MDA) géométrique du recalage déformable CT-CBCT

Les Figure 3.3 et Figure 3.4 représentent respectivement, le DSC et la MDA pour le DIR CT-CBCT. Ces figures permettent de comparer les méthodes de DIR (aidé ou automatique), pour les trois VOI (CTV, vessie, rectum) avec le logiciel ADMIRE.

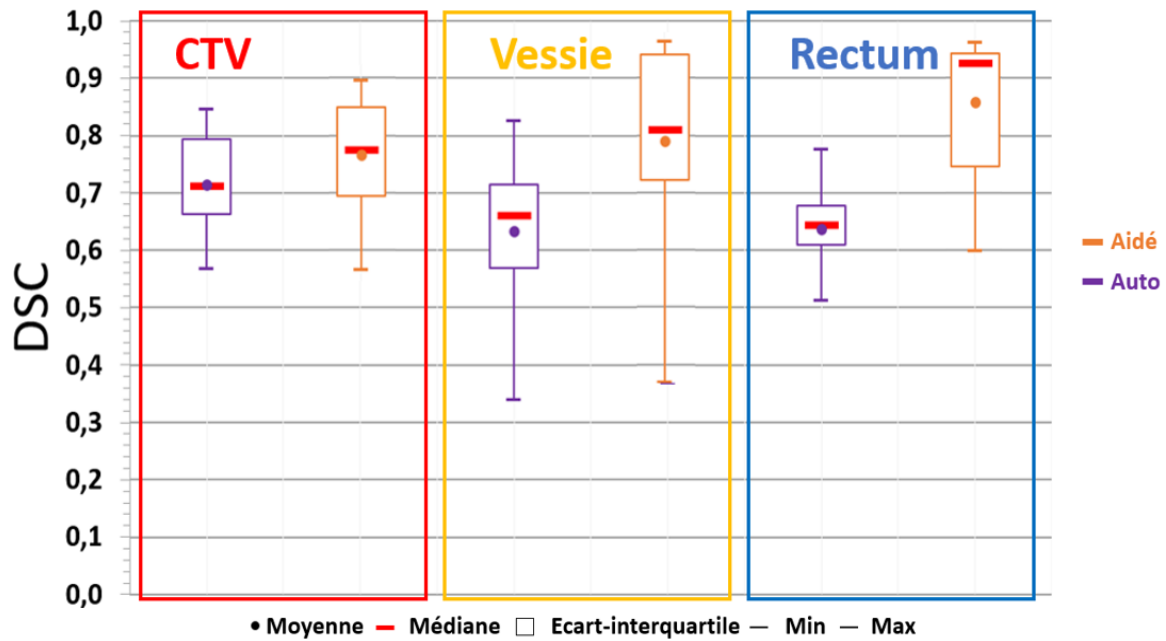


Figure 3.3. Boîtes à moustache du DSC en fonction des méthodes de DIR CT-CBCT pour 20 patientes

Pour le CTV, la vessie et le rectum, les valeurs de DSC avec un DIR aidé étaient plus élevées qu'en automatique (respectivement +7 %, +20 % et +26 %). Les résultats étaient significativement différents entre le DIR en automatique et le DIR aidé avec les contours ($p \leq 0,05$). Les valeurs moyennes de DSC pour la vessie étaient de 0,634 en automatique et 0,789 en aidé.

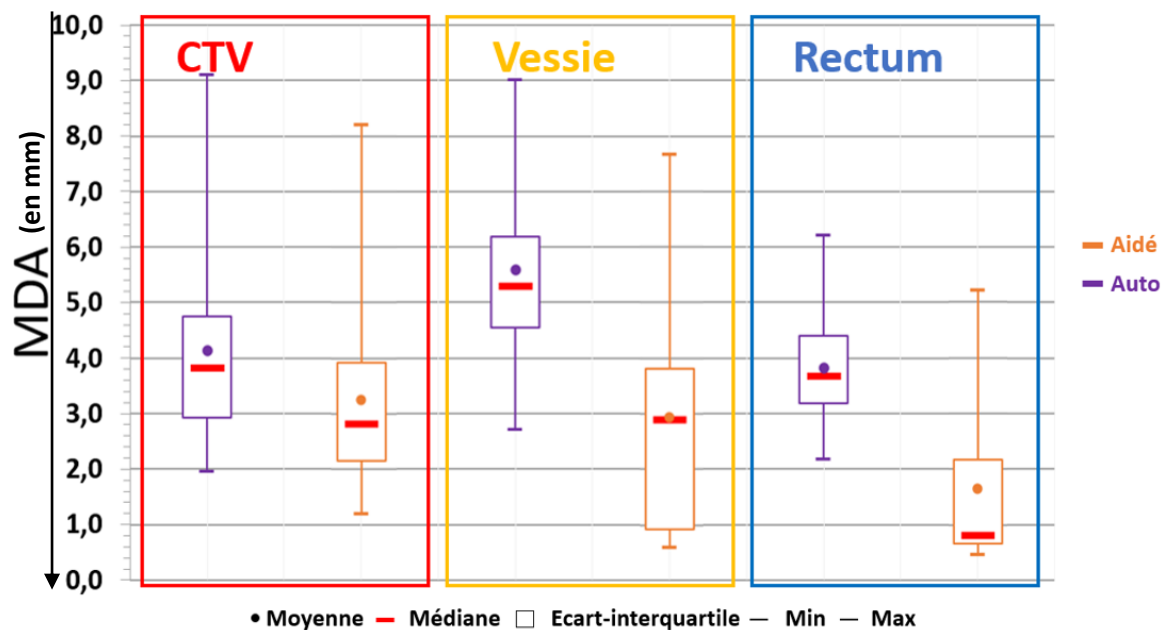


Figure 3.4. Boîtes à moustache de la MDA en fonction des méthodes de DIR CT-CBCT pour 20 patientes

Pour le CTV, la vessie et le rectum, les valeurs de MDA avec un DIR aidé étaient plus faibles qu'en automatique (respectivement -22 %, -47 % et -57 %). Les résultats étaient significativement différents entre le DIR en automatique et le DIR aidé avec les contours ($p \leq 0,05$). Les valeurs de MDA avec ADMIRE pour la vessie étaient de 5,6 mm en automatique et 2,9 mm en aidé.

3.3.2.1.2 Evaluation géométrique du recalage déformable CT-CT

Pour cette évaluation, le logiciel Admire (version recherche, Elekta) a été utilisé. Des recalages d'image déformables automatique et aidé (avec les contours) ont été réalisés. Sachant que chaque patiente a eu trois CT de planification, il y a six configurations possibles de recalage déformable CT-CT (Figure 3.5) :

- Du CT_v au CT_v : Les contours du CT_v ont été déformés sur le CT_v de sorte à ce que les contours déformés représentent l'anatomie du CT_v
- Du CT_v au CT_v, etc...

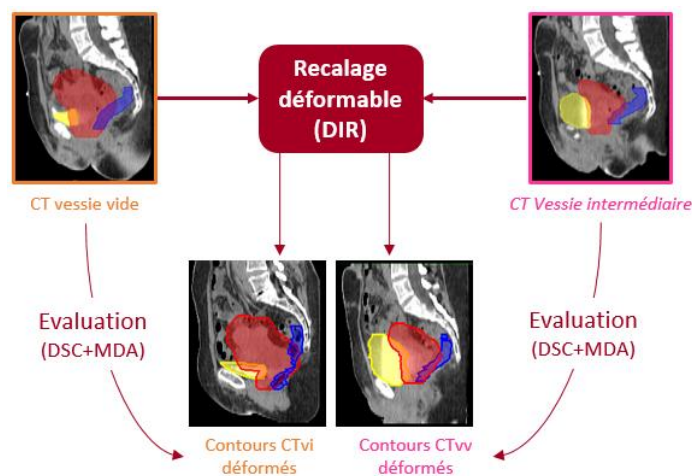


Figure 3.5. Méthode d'évaluation géométrique du recalage déformable CT_v-CT_v et CT_v-CT_v

Les Figure 3.6, Figure 3.7 et Figure 3.8 représentent, le coefficient DSC en fonction de la configuration du DIR CT-CT en automatique et aidé sur les contours pour, respectivement, le CTV, la vessie et le rectum. Les Tableau 3.2, Tableau 3.3 et Tableau 3.4 montrent les valeurs de MDA en fonction de la configuration du DIR CT-CT en automatique ou aidé pour, respectivement, le CTV, la vessie et le rectum.

Le DIR CT-CT a montré des résultats significativement meilleurs (DSC et MDA) en aidé qu'en automatique peu importe la configuration choisie pour les trois VOI ($p \leq 0,05$).

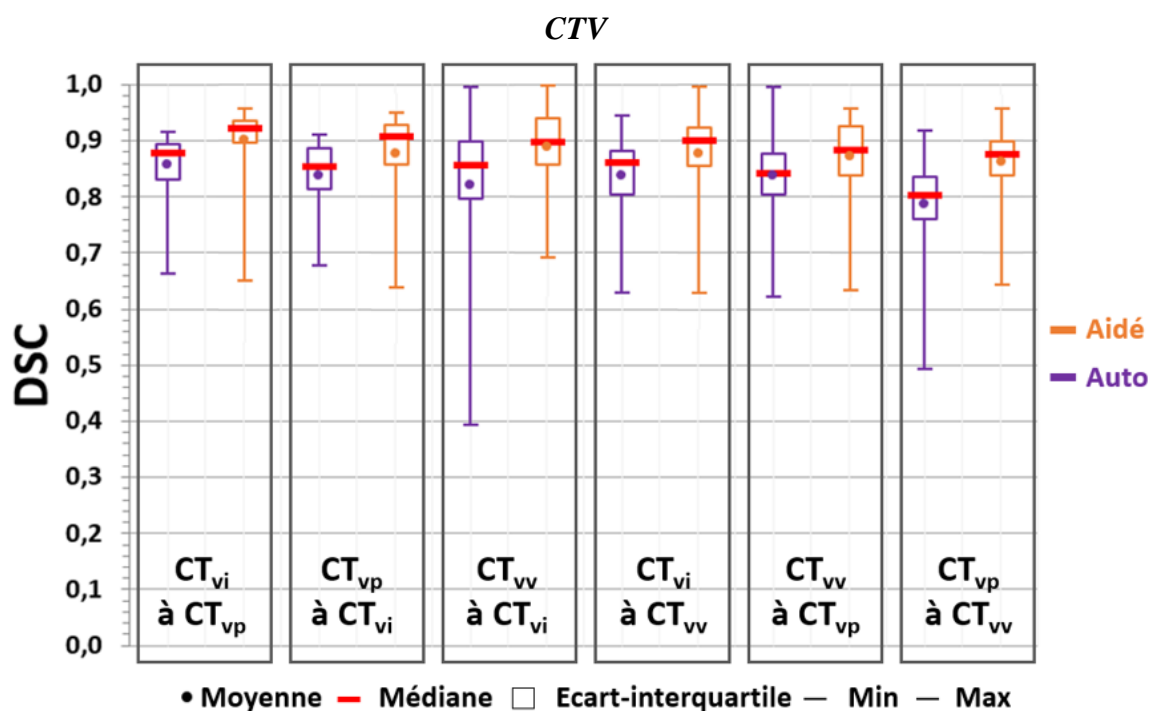


Figure 3.6. Boîtes à moustache du DSC du CTV en fonction de la configuration du DIR CT-CT en automatique et aidé (sur les contours)

	MDA (en mm)	
	Auto	Aidé
CT _{vi} à CT _{vp}	2,4 ± 1,1	1,7 ± 1,3
CT _{vp} à CT _{vi}	2,4 ± 1,0	1,5 ± 0,9
CT _{vv} à CT _{vi}	2,7 ± 1,3	1,7 ± 1,0
CT _{vi} à CT _{vv}	2,6 ± 1,5	1,6 ± 1,1
CT _{vv} à CT _{vp}	2,7 ± 1,4	1,7 ± 0,9
CT _{vp} à CT _{vv}	3,1 ± 1,5	1,6 ± 0,9

Tableau 3.2. MDA du CTV en fonction de la configuration du DIR CT-CT en automatique et aidé (sur les contours)

Une forte disparité entre les résultats de DSC a été observée. A titre d'exemple, pour le DIR CT_{vv} à CT_{vi} automatique, la valeur moyenne était de 0,821 avec une valeur minimale de 0,394 et une valeur maximale de 0,997. Cette disparité a également été observée pour la MDA. Aucune différence significative entre les résultats des différentes configurations de DIR CT-CT n'a été obtenue.

Les résultats les moins bons sont ceux obtenus pour les configurations CT_{vp} à CT_{vv} et CT_{vv} à CT_{vp}. Tandis que les meilleurs résultats sont obtenus pour les configurations CT_{vi} à CT_{vp} et CT_{vp} à CT_{vi}.

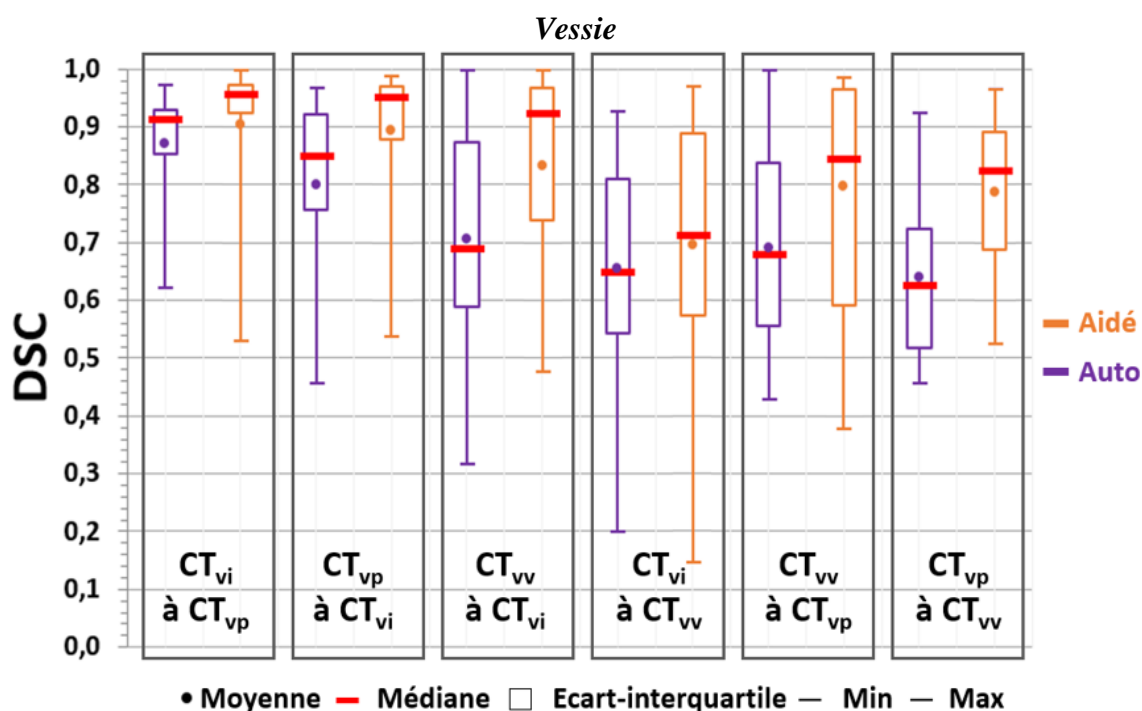


Figure 3.7. Boîtes à moustache du DSC de la vessie en fonction de la configuration du DIR CT-CT en automatique et aidé (sur les contours)

	MDA (en mm)	
	Auto	Aidé
CT _{vi} à CT _{vp}	2,6 ± 1,5	1,9 ± 1,7
CT _{vp} à CT _{vi}	2,9 ± 2,1	1,2 ± 1,0
CT _{vv} à CT _{vi}	6,1 ± 4,6	2,5 ± 3,0
CT _{vi} à CT _{vv}	4,1 ± 1,8	2,0 ± 1,0
CT _{vv} à CT _{vp}	5,9 ± 4,1	1,7 ± 1,3
CT _{vp} à CT _{vv}	5,1 ± 3,1	1,6 ± 1,2

Tableau 3.3. MDA de la vessie en fonction de la configuration du DIR CT-CT en automatique et aidé (sur les contours)

Une très forte disparité dans les résultats de DSC a été observée. Une des disparités les plus importante est celle pour le DIR aidé CT_{vi} à CT_{vv}, la valeur moyenne est de 0,712 avec une valeur minimale de 0,147 et une valeur maximale de 0,971.

En s'intéressant à la patiente qui a eu la valeur la plus faible, il apparaît que pour l'ensemble des configurations, ces valeurs de DSC étaient en moyenne 41 % plus faibles que pour l'ensemble des autres patientes. Une des raisons qui pourrait expliquer cette différence, est que cette patiente présentait des différences de volumes de vessie très importantes entre le CT_{vv} et le CT_{vi} (plus de 600 mL). Tandis que pour les autres patientes, la différence de volume de la vessie entre le CT_{vv} et le CT_{vi} était en moyenne de 127 mL. Pour les valeurs de MDA, le DIR de CT_{vv} à CT_{vi} présentait les valeurs les

plus élevées que ce soit en automatique ou en aidé. Pour le DIR automatique la valeur moyenne de MDA était de 6,1 mm (écart type = 4,6 mm).

Les résultats les moins bons ont été ceux obtenus pour les configurations CT_{vi} à CT_{vv}, CT_{vp} à CT_{vv} et CT_{vv} à CT_{vp}. Tandis que les meilleurs résultats ont été obtenus pour les configurations CT_{vi} à CT_{vp} et CT_{vp} à CT_{vi}.

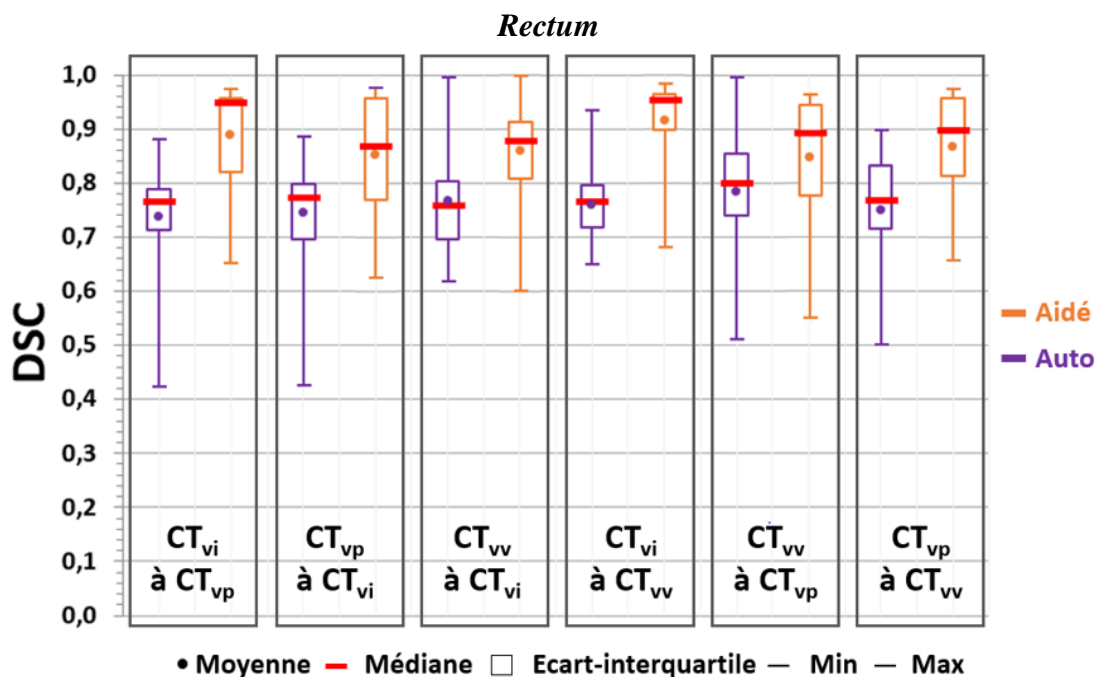


Figure 3.8. Boîtes à moustache du DSC du rectum en fonction de la configuration du DIR CT-CT en aidé et en automatique

	MDA (en mm)	
	Auto	Aidé
CT _{vi} à CT _{vp}	4,0 ± 2,3	2,1 ± 2,3
CT _{vp} à CT _{vi}	3,4 ± 3,1	2,2 ± 2,8
CT _{vv} à CT _{vi}	3,7 ± 3,7	2,0 ± 2,4
CT _{vi} à CT _{vv}	3,5 ± 2,0	1,9 ± 2,3
CT _{vv} à CT _{vp}	2,5 ± 1,8	2,1 ± 2,5
CT _{vp} à CT _{vv}	3,4 ± 2,9	1,9 ± 2,5

Tableau 3.4. MDA du rectum en fonction de la configuration du DIR CT-CT en aidé et en automatique

Pour le rectum, la dispersion des résultats était moins importante que pour la vessie. Par exemple pour la configuration CT_{vv} à CT_{vp}, la valeur moyenne était de 0,790 avec une valeur minimale à 0,511 et 0,998 pour la valeur maximale.

Pour les valeurs de MDA, la configuration CT_{vv} à CT_{vp} présentait les meilleures valeurs en DIR automatique. Pour le DIR aidé, les résultats obtenus ont été très homogènes, contrairement aux résultats pour la vessie et le CTV. Le DIR CT-CT pour le rectum ne semble pas être impacté par les variations de volume de vessie. En effet, le volume du rectum et sa position ne sont pas liés au volume de la vessie, contrairement au CTV. Enfin, le test Wilcoxon n'a pas montré de différences significatives entre les résultats des différentes configurations de DIR CT-CT ($p > 0,05$).

Les valeurs moyennes de DSC étaient de 0,829 et 0,880 pour le CTV, 0,757 et 0,871 pour le rectum, et 0,687 et 0,796 pour la vessie, pour les DIR CT-CT en automatique et aidé, respectivement.

3.3.2.1.3 Discussion à propos de l'évaluation géométrique du recalage déformable

L'étude précédente a montré que le logiciel utilisé était plus performant avec une aide sur les contours, qu'en utilisation automatique. Dans l'optique d'un contourage automatique des structures cela n'a pas d'intérêt, mais pour un recalage déformable utilisé pour déformer une image ou une distribution de dose, cela peut permettre d'améliorer la précision du recalage déformable.

Les valeurs de DICE obtenues pour l'évaluation géométrique du recalage déformable CT-CBCT étaient assez faibles ($< 0,8$ en automatique pour toutes les VOI et comprises entre 0,75 et 0,85 pour un recalage guidé par les contours). Aucune étude n'a évalué le recalage déformable CT-CBCT pour une radiothérapie du col de l'utérus mais des études ont évalué la précision géométrique d'un recalage déformable CT-CBCT pour une radiothérapie de la prostate. Thor et al. (54) par exemple ont obtenu un DICE moyen de 0,77 pour le rectum et 0,73 pour la vessie dans une étude incluant 5 patients (36 CBCT au total). Ces résultats sont comparables avec ceux que nous avons obtenus dans notre étude.

Les valeurs moyennes de DICE étaient plus élevées pour un recalage déformable CT-CT que CT-CBCT. Ceci est logique puisque les images CT offrent une meilleure qualité image que les images CBCT. Des études de la littérature ont évalué la précision du recalage déformable CT-CT dans le pelvis, les résultats obtenus sont présentés sous forme de tableau (Tableau 3.5).

Publication	Number of patients/data	Evaluated tool and method	DICE Score		
			Cervix	Bladder	Rectum
Buschmann et al. 2017 (55)	10 patients / 1 planning CT and 1-5 followup CTs	DIR based on image intensity information (ANACONDA DIR algorithm implemented in RayStation v5.0)	0.65	0.65	0.61
Abe et al. 2014 (56)	5 patients / 5 CT each (CT imaging for EBRT treatment planning and CT prior every ICBT sessions)	MIM Software v6.2 1st ICBCT CT using as fixed image. Rigid registration prior to DIR. RegRefine tool using to enhance DIR results.	0.78	0.87	0.76
Thörnqvist et al. 2010 (57)	4 patients / 9-11 CT each	2 diffusion-based "demon's" DIR algorithms (Aria with MIRS application, Varian Medical Systems) Rigid registration prior to DIR.		Algo A 0.89 (0.74-0.98)	Algo A 0.78 (0.70-0.86)
				Algo B 0.81(0.63-0.93)	Algo B 0.71 (0.59-0.79)

Tableau 3.5. Dice comparison with literature results

Par ailleurs, nous n'avons pas pris en compte la variabilité inter-opérateurs dans l'étude que nous avons réalisée. Un seul opérateur a réalisé les contours sur les images CT et les images CBCT. Une étude avait rapportée des variabilités inter-opérateur plus importantes pour une délimitation de la prostate sur des images CBCT, par rapport à des images CT ou IRM (58).

Pour une radiothérapie du col de l'utérus, la qualité image des images CBCT est parfois dégradée. En effet, la proportion de diffusé dans l'image augmente avec la corpulence de la patiente. Ainsi, la délimitation sur images CBCT peut parfois être imprécise.

3.3.2.2 Comparaison de méthodes calcul de dose à partir d'images CBCT pour une radiothérapie du col de l'utérus

Nous avons évalué et comparé trois méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT pour une radiothérapie du col de l'utérus. Cette étude a été présentée sous forme de poster à l'ESTRO 2019. Le résumé et les résultats principaux sont présentés ci-dessous.

Evaluation of three methods to calculate the dose on CBCT in case of IMRT for cervical cancer

A. Barateau (1), E. Trifard (1), N. Perichon (1), C. Hervé (1), D. Williaume (1), J. Leseur (1), A. Simon (1), R. De Crevoisier (1), C. Lafond (1)

1. Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France

Purpose/Objective

Anatomical variations occur during cervical IMRT such as intrapelvic movements or bladder and rectum fillings. Cone Beam CT (CBCT) images could be used for dose calculation in order to quantify the dose variations due to these anatomical changes. This study aims to evaluate and compare the dose uncertainties of three methods to calculate the dose on CBCT in case of cervix carcinoma IMRT.

Material/methods

A total of seven patients treated by IMRT for cervix carcinoma (45 Gy in 25 fractions) had 1 or 2 per-treatment couple(s) of CT and CBCT (corresponding to a total of 10 couples of images). The volumes of interests were delineated on CT. Reference dose distributions were calculated on the CTs, with Pinnacle v.9.10 (Philips) TPS. CBCT images were first enlarged with assignment of water equivalent density to match with the corresponding CT body contour. Three methods of dose calculation on CBCT were compared (Figure 3.9): i) use of HU to density (HU-D) curve from phantom CBCT image, ii) density assignment method of three structures (air, soft tissues and bones) and iii) deformable image registration (DIR) method deforming the CT on CBCT, creating a deformed-CT (Admire, Elekta). As anatomy on CBCT can differ from CT, air pockets from reference CT were applied on CBCT of each method and contours (tumor volume, bladder and rectum) were rigidly registered from CT to CBCT. The dose distributions calculated on the CBCT by each method were compared to the reference CT dose calculation with DVH differences and 3D gamma analysis (local, 3%/3mm, 2%/2mm and 1%/1mm with a 10% dose threshold). The Wilcoxon test was used to compare the dosimetric endpoints.

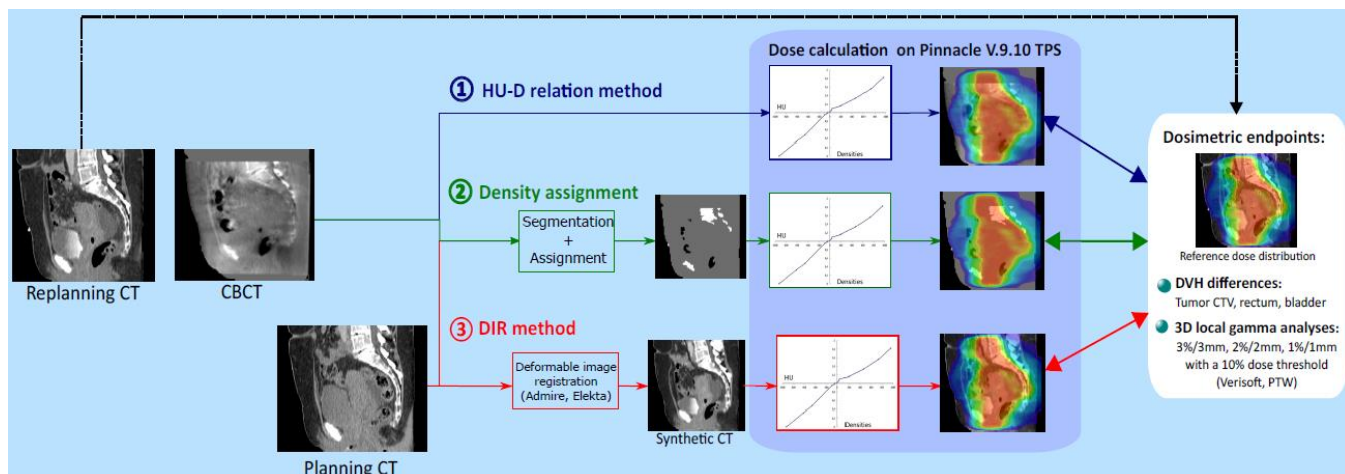


Figure 3.9. Workflow of the study

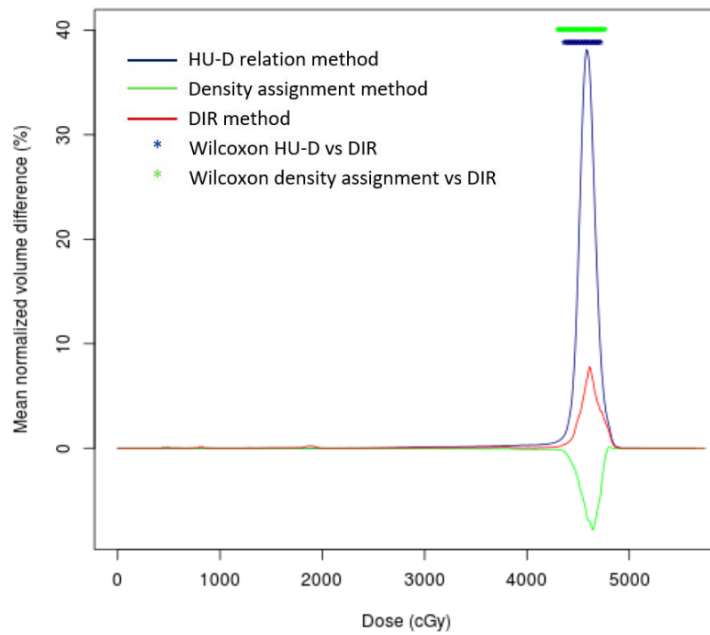
Results

The Figure 3.10 shows the DVH differences for the tumor volume, bladder and rectum between dose calculation from CT and from CBCT using each of the methods. DVH differences were significantly lower when using the density assignment method or the DIR method, than when using the HU-D method. The Tableau 3.6 shows the mean 3D gamma passrates (percentage of voxels with gamma <1) of each CBCT dose calculation method compared to the reference dose distribution on CT. Gamma passrates were significantly lower for the HU-D curve method than for the density assignment method or the DIR method.

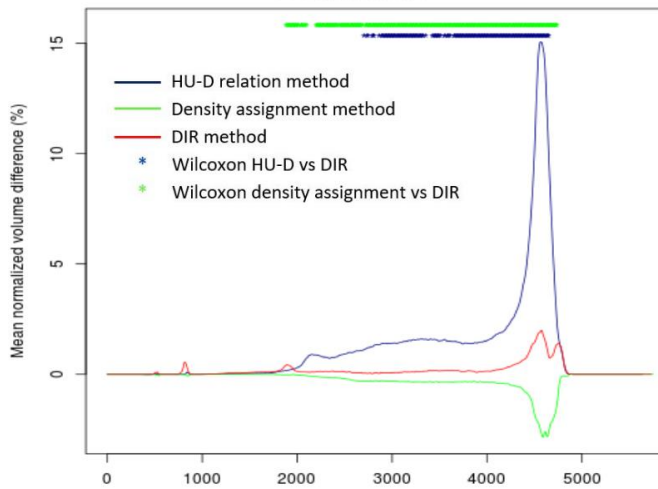
Conclusion

The density assignment and DIR methods are the most accurate methods for CBCT-based dose calculation. Recently, more sophisticated methods based on deep learning lead to interesting results in MRI-based dose calculation. These methods could be evaluated with CBCT images to generate pseudo-CT. The next step is the dose accumulation to quantify the delivered dose during treatment (considering replanning or plan treatment library, if any) for comparison with the planned dose.

Tumor CTV



Bladder



Rectum

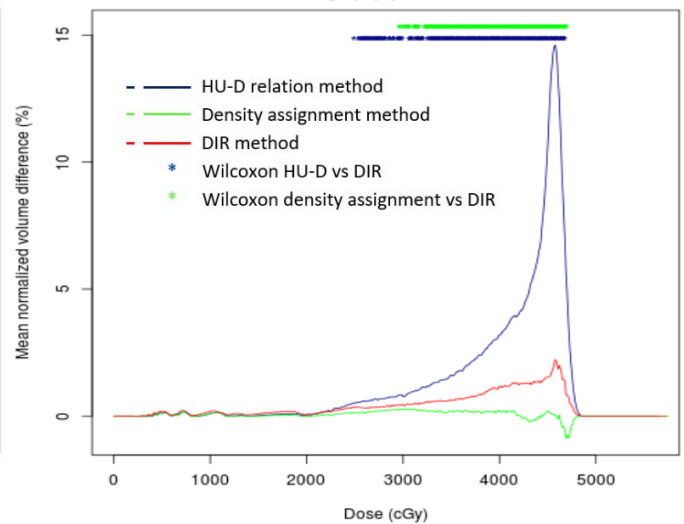


Figure 3.10. DVH differences of each CBCT dose calculation method compared to the reference CT for the tumor volume, bladder and rectum

		① HU-D method	② Density assignment method	③ DIR method
Mean gamma passrate ± SD Y _{3D} (%)	3%/3 mm	97 ± 2	100 ± 0.1	99.9 ± 0.1
	2%/2 mm	89 ± 5	99.3 ± 0.6	99.7 ± 0.3
	1%/1 mm	66 ± 11	94 ± 4	97 ± 2
Illustration of 2D gamma maps in sagittal plane (1%/1mm, 30% dose threshold)				

Tableau 3.6. Mean 3D gamma passrates ± SD (in percentage) for each CBCT dose calculation method

3.3.2.3 *Discussion à propos de l'étude comparative des méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT pour une radiothérapie du col de l'utérus*

L'étude précédente repose sur un faible nombre de données. En effet, un CT de replanification est nécessaire pour l'évaluation de la méthode si l'on veut s'affranchir de recalage déformable, car le CT de référence doit être acquis dans un laps de temps le plus court possible par rapport à l'acquisition CBCT.

Une autre problématique majeure est la taille du champ de vue de l'image CBCT. De nombreuses images CBCT sont tronquées. Dans cette étude nous nous sommes affranchis de cette problématique en ajoutant de la matière équivalent eau (0 UH) dans le contour externe du CT, s'il n'y avait pas d'image CBCT. Ceci a pu être réalisé car les images CT et CBCT avaient été acquises le même jour.

3.4 Conclusion

Pour les deux localisations anatomiques étudiées avec des images CBCT provenant de l'imageur XVI (Elekta) et sans correction préalable, la méthode basique d'utilisation de la courbe de conversion entre UH et densités par protocole CBCT, s'est avérée la moins précise. Pour la sphère ORL, les méthodes d'assignement de densité, de recalage déformable et de deep learning ont fourni des incertitudes dosimétriques équivalentes. Pour le col de l'utérus, l'étude a montré une précision dosimétrique équivalente entre les méthodes d'assignement de densité et de recalage déformable. La méthode de deep learning n'a pas encore été investiguée pour cette localisation anatomique.

Pour une mise en place en routine clinique, la méthode d'assignement de densité est la méthode la plus chronophage et opérateur-dépendante. La méthode de recalage déformable est plus rapide à utiliser puisqu'elle existe déjà dans certaines solutions commerciales. Cependant, une évaluation rigoureuse est requise puisque la qualité du recalage déformable dépend de la qualité des images CBCT. La méthode de deep learning permet de générer rapidement des pseudo-CT pour un calcul de dose, après une phase d'apprentissage de quelques jours. Cependant une cohorte d'entraînement est nécessaire. L'impact de l'utilisation d'une cohorte d'entraînement établi dans un autre centre n'a pas encore été quantifié.

Les images CBCT sont acquises dans le cadre de la radiothérapie adaptative guidée par l'image sur un accélérateur linéaire standard. Avec l'arrivée des IRM-linacs, des IRM seront quotidiennement acquises.

Références

1. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, *et al.* Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? *Radiother. Oncol.* 2015;115:285–294.
2. Castadot P, Lee JA, Geets X, *et al.* Adaptive Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2010;20:84–93.
3. Veiga C, McClelland J, Moinuddin S, *et al.* Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: Feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for “dose of the day” calculations. *Med. Phys.* 2014;41:031703.
4. Rührnschopf E-P, Klingenberg K. A general framework and review of scatter correction methods in x-ray cone-beam computerized tomography. Part 1: Scatter compensation approaches: Scatter compensation approaches. *Med. Phys.* 2011;38:4296–4311.
5. Richter A, Hu Q, Steglich D, *et al.* Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat. Oncol.* 2008;3:42.
6. Fotina I, Hopfgartner J, Stock M, *et al.* Feasibility of CBCT-based dose calculation: Comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiother. Oncol.* 2012;104:249–256.
7. Dunlop A, McQuaid D, Nill S, *et al.* Comparison of CT number calibration techniques for CBCT-based dose calculation. *Strahlenther. Onkol.* 2015;191:970–978.
8. Marchant TE, Joshi KD, Moore CJ. Accuracy of radiotherapy dose calculations based on cone-beam CT: comparison of deformable registration and image correction based methods. *Phys. Med. Biol.* 2018.
9. Giacometti V, King RB, Agnew CE, *et al.* An evaluation of techniques for dose calculation on cone beam computed tomography. *Br. J. Radiol.* 2019;92:20180383.
10. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521:436–444.
11. Meyer P, Noblet V, Mazzara C, *et al.* Survey on deep learning for radiotherapy. *Comput. Biol. Med.* 2018;98:126–146.
12. Higaki T, Nakamura Y, Tatsugami F, *et al.* Improvement of image quality at CT and MRI using deep learning. *Jpn. J. Radiol.* 2018.
13. Alkadi R, Taher F, El-baz A, *et al.* A Deep Learning-Based Approach for the Detection and Localization of Prostate Cancer in T2 Magnetic Resonance Images. *J. Digit. Imaging.* 2018.
14. Laukamp KR, Thiele F, Shakirin G, *et al.* Fully automated detection and segmentation of meningiomas using deep learning on routine multiparametric MRI. *Eur. Radiol.* 2019;29:124–132.
15. Liang S, Tang F, Huang X, *et al.* Deep-learning-based detection and segmentation of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma computed tomographic images for radiotherapy planning. *Eur. Radiol.* 2018.

16. Nyflot MJ, Thammasorn P, Wootton LS, *et al.* Deep learning for patient-specific quality assurance: Identifying errors in radiotherapy delivery by radiomic analysis of gamma images with convolutional neural networks. *Med. Phys.* 2018.
17. Sahiner B, Pezeshk A, Hadjiiski LM, *et al.* Deep learning in medical imaging and radiation therapy. *Med. Phys.* 2019;46:e1–e36.
18. Gong K, Yang J, Kim K, *et al.* Attenuation correction for brain PET imaging using deep neural network based on Dixon and ZTE MR images. *Phys. Med. Biol.* 2018;63:125011.
19. Ladefoged CN, Marner L, Hindsholm A, *et al.* Deep Learning Based Attenuation Correction of PET/MRI in Pediatric Brain Tumor Patients: Evaluation in a Clinical Setting. *Front. Neurosci.* 2019;12.
20. Leynes AP, Yang J, Wiesinger F, *et al.* Zero-Echo-Time and Dixon Deep Pseudo-CT (ZeDD CT): Direct Generation of Pseudo-CT Images for Pelvic PET/MRI Attenuation Correction Using Deep Convolutional Neural Networks with Multiparametric MRI. *J. Nucl. Med.* 2018;59:852–858.
21. Torrado-Carvajal A, Vera-Olmos J, Izquierdo-Garcia D, *et al.* Dixon-VIBE Deep Learning (DIVIDE) Pseudo-CT Synthesis for Pelvis PET/MR Attenuation Correction. *J. Nucl. Med.* 2019;60:429–435.
22. Kläser K, Markiewicz P, Ranzini M, *et al.* Deep Boosted Regression for MR to CT Synthesis. In: Gooya A, Goksel O, Oguz I, *et al.*, eds. *Simulation and Synthesis in Medical Imaging*. Vol 11037. Cham: Springer International Publishing; 2018:61–70.
23. Nyholm T, Svensson S, Andersson S, *et al.* MR and CT data with multiobserver delineations of organs in the pelvic area-Part of the Gold Atlas project. *Med. Phys.* 2018;45:1295–1300.
24. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, *et al.* CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother. Oncol.* 2015;117:83–90.
25. Toledano I, Graff P, Serre A, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiother. Oncol.* 2012;103:57–62.
26. Han X. MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method. *Med. Phys.* 2017;44:1408–1419.
27. Nie D, Trullo R, Lian J, *et al.* Medical Image Synthesis with Context-Aware Generative Adversarial Networks. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2017*. Lecture Notes in Computer Science. Springer, Cham; 2017:417–425.
28. Yang Q, Yan P, Zhang Y, *et al.* Low-Dose CT Image Denoising Using a Generative Adversarial Network With Wasserstein Distance and Perceptual Loss. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2018;37:1348–1357.
29. Simonyan K, Zisserman A. Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition. *ArXiv14091556 Cs.* 2014.
30. Kingma DP, Ba J. Adam: A Method for Stochastic Optimization. *ArXiv14126980 Cs.* 2014.
31. Anon. *Deep Learning for humans. Contribute to keras-team/keras development by creating an account on GitHub.* Keras; 2018.

32. Guan H, Dong H. Dose calculation accuracy using cone-beam CT (CBCT) for pelvic adaptive radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:6239–6250.
33. Ross SM. Nonparametric Hypotheses Tests. In: ; 2010.
34. Chen C, Witte M, Heemsbergen W, *et al.* Multiple comparisons permutation test for image based data mining in radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2013;8.
35. Edmund JM, Nyholm T. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy. *Radiat. Oncol.* 2017;12.
36. Johnstone E, Wyatt JJ, Henry AM, *et al.* Systematic Review of Synthetic Computed Tomography Generation Methodologies for Use in Magnetic Resonance Imaging–Only Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018;100:199–217.
37. Dinkla AM, Wolterink JM, Maspero M, *et al.* MR-only brain radiotherapy: Dosimetric evaluation of synthetic CTs generated by a dilated convolutional neural network. *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* 2018;0.
38. Maspero M, Savenije MHF, Dinkla AM, *et al.* Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2018;63:185001.
39. Chen L, Nguyen T-B, Jones É, *et al.* Magnetic Resonance–Based Treatment Planning for Prostate Intensity-Modulated Radiotherapy: Creation of Digitally Reconstructed Radiographs. *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* 2007;68:903–911.
40. Largent A, Barateau A, Nunes J-C, *et al.* Comparison of deep learning-based and patch-based methods for pseudo-CT generation in MRI-based prostate dose planning. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2019.
41. Dinkla AM, Florkow MC, Maspero M, *et al.* Dosimetric evaluation of synthetic CT for head and neck radiotherapy generated by a patch-based 3D convolutional neural network. *Med. Phys.* 2019.
42. Harms J, Lei Y, Wang T, *et al.* Paired cycle-GAN-based image correction for quantitative cone-beam computed tomography. *Med. Phys.* 2019.
43. Liang X, Chen L, Nguyen D, *et al.* Generating Synthesized Computed Tomography (CT) from Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) using CycleGAN for Adaptive Radiation Therapy. :21.
44. Li Y, Zhu J, Liu Z, *et al.* A preliminary study of using a deep convolution neural network to generate synthesized CT images based on CBCT for adaptive radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Phys. Med. Biol.* 2019.
45. Landry G, Hansen D, Kamp F, *et al.* Comparing Unet training with three different datasets to correct CBCT images for prostate radiotherapy dose calculations. *Phys. Med. Biol.* 2018.
46. Hansen DC, Landry G, Kamp F, *et al.* ScatterNet: A convolutional neural network for cone-beam CT intensity correction. *Med. Phys.* 2018;45:4916–4926.
47. Kida S, Kaji S, Nawa K, *et al.* Visual enhancement of Cone-beam CT by use of CycleGAN. *Med. Phys.* 2020.

48. Kurz C, Maspero M, Savenije MHF, *et al.* CBCT correction using a cycle-consistent generative adversarial network and unpaired training to enable photon and proton dose calculation. *Phys. Med. Biol.* 2019.
49. Schröder L, Stankovic U, Remeijer P, *et al.* Evaluating the impact of cone-beam computed tomography scatter mitigation strategies on radiotherapy dose calculation accuracy. *Phys. Imaging Radiat. Oncol.* 2019;10:35–40.
50. Schröder L, Stankovic U, Sonke J. Technical Note: Long-term stability of Hounsfield unit calibration for cone-beam computed tomography. *Med. Phys.* 2020.
51. Rigaud B, Simon A, Castelli J, *et al.* Evaluation of Deformable Image Registration Methods for Dose Monitoring in Head and Neck Radiotherapy. *BioMed Res. Int.* 2015;2015:1–16.
52. Rigaud B, Simon A, Castelli J, *et al.* Deformable image registration for radiation therapy: principle, methods, applications and evaluation. *Acta Oncol.* 2019:1–13.
53. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, *et al.* Use of Image Registration and Fusion Algorithms and Techniques in Radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Med. Phys.* 2017.
54. Thor M, Petersen JBB, Bentzen L, *et al.* Deformable image registration for contour propagation from CT to cone-beam CT scans in radiotherapy of prostate cancer. *Acta Oncol.* 2011;50:918–925.
55. M. Buschman *et al.* Validation of a novel hybrid deformable_image registration algorithm for cervix cancer. Abstract ESTRO36. 2017
56. Abe T, Tamaki T, Makino S, *et al.* Assessing cumulative dose distributions in combined radiotherapy for cervical cancer using deformable image registration with pre-imaging preparations. *Radiat. Oncol.* 2014;9.
57. Thörnqvist S, Petersen JBB, Høyer M, *et al.* Propagation of target and organ at risk contours in radiotherapy of prostate cancer using deformable image registration. *Acta Oncol.* 2010;49:1023–1032.
58. Lütgendorf-Caucig C, Fotina I, Stock M, *et al.* Feasibility of CBCT-based target and normal structure delineation in prostate cancer radiotherapy: Multi-observer and image multi-modality study. *Radiother. Oncol.* 2011;98:154–161.

4. Planification dosimétrique à partir d'IRM

4.	Planification dosimétrique à partir d'IRM	122
4.1.	Introduction.....	123
4.2.	Génération de pseudo-CT à partir d'IRM pour une planification dosimétrique	123
4.2.1.	Méthode basée patches	123
4.2.2.	Méthodes d'apprentissage profond (deep learning)	147
4.3.	Discussion à propos des deux études.....	182
4.4.	Exemple applicatif : Planification dosimétrique à partir d'IRM	187
4.5.	Conclusion	191

4.1. Introduction

Deux études de comparaison de méthodes de génération de pseudo-CT à partir d'IRM pour un calcul de dose en cas de radiothérapie prostatique sont présentées dans ce chapitre. La première étude propose l'évaluation d'une méthode de machine learning (basée patches) tandis que des méthodes de deep learning sont comparées dans la seconde. Un exemple applicatif du calcul de dose à partir d'IRM est ensuite présenté. Il porte sur l'épargne dosimétrique à la planification en cas de radiothérapie prostatique.

4.2. Génération de pseudo-CT à partir d'IRM pour une planification dosimétrique

4.2.1. Méthode basée patches

4.2.1.1. Introduction

Pour la génération de pseudo-CT à partir d'IRM, Axel Largent a développé une méthode basée patches durant sa thèse. J'ai participé à ce travail pour les parties d'évaluation dosimétrique, d'analyse et de rédaction. L'article suivant (1) propose une comparaison basée sur des critères « image » et dosimétriques de cette méthode avec des méthodes de la littérature (méthode atlas et assignement de densité).

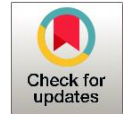
4.2.1.2. Article "Pseudo-CT generation for MRI-only radiotherapy treatment planning: Comparison between patch-based, atlas-based, and bulk density methods"

Pseudo-CT generation for MRI-only radiotherapy treatment planning: Comparison between patch-based, atlas-based, and bulk density methods

Axel Largent^{1,2}, MSc; Anaïs Barateau^{1,2}, MSc; Jean-Claude Nunes^{1,2}, PhD; Caroline Lafond^{1,2,3}, PhD; Peter B. Greer⁵, PhD; Jason A. Dowling⁶, PhD; Hervé Saint-Jalmes^{1,2,4}, PhD; Oscar Acosta^{1,2}, PhD; and Renaud de Crevoisier^{1,2,3}, MD

Physics Contribution

Pseudo-CT Generation for MRI-Only Radiation Therapy Treatment Planning: Comparison Among Patch-Based, Atlas-Based, and Bulk Density Methods



Axel Largent, MSc,^{*} Anaïs Barateau, MSc,^{*} Jean-Claude Nunes, PhD,^{*} Caroline Lafond, PhD,^{*} Peter B. Greer, PhD,^Y Jason A. Dowling, PhD,^Z Hervé Saint-Jalmes, PhD,^{*} Oscar Acosta, PhD,^{*} and Renaud de Crevoisier, MD^{*}

^{*}LTSI, University of Rennes, CLCC Eugène Marquis, Rennes, France; ^YSchool of Mathematical and Physical Sciences, University of Newcastle, Newcastle, Australia; and ^ZCSIRO Australian e-Health Research Centre, Herston, Queensland, Australia

Received Apr 20, 2018. Accepted for publication Oct 1, 2018.

Summary

Methods have been recently developed to generate pseudo-computed tomography images from magnetic resonance imaging for radiation therapy dose calculation. We propose an original nonlocal mean patch-based method to generate pseudo-computed tomography for prostate cancer radiation therapy. Our method provides low dose uncertainties from a clinical perspective. These uncertainties are lower than those of atlas-based and bulk density methods.

Purpose: Methods have been recently developed to generate pseudo-computed tomography (pCT) for dose calculation in magnetic resonance imaging (MRI)-only radiation therapy. This study aimed to propose an original nonlocal mean patch-based method (PBM) and to compare this PBM to an atlas-based method (ABM) and to a bulk density method (BDM) for prostate MRI-only radiation therapy.

Materials and Methods: Thirty-nine patients received a volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. In addition to the planning computed tomography (CT) scans, T2-weighted MRI scans were acquired. pCTs were generated from MRIs using 3 methods: an original nonlocal mean PBM, ABM, and BDM. The PBM was performed using feature extraction and approximate nearest neighbor search in a training cohort. The PBM accuracy was evaluated in a validation cohort by using imaging and dosimetric endpoints. Imaging endpoints included mean absolute error and mean error between Hounsfield units of the pCT and the reference CT (CT_{ref}). Dosimetric endpoints were based on dose-volume histograms calculated from the CT_{ref} and the pCTs for various volumes of interest and on 3-dimensional gamma analyses. The PBM uncertainties were compared with those of the ABM and BDM.

Results: The mean absolute error and mean error obtained from the PBM were 41.1 and -1.1 Hounsfield units. The PBM dose-volume histogram differences were 0.7%

Reprint requests to: Axel Largent, MSc, University of Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI-UMR 1099, Rennes F-35000 France.
Tel: 033658203783. E-mail: axel.largent@hotmail.fr
Conflicts of interest: none.

Supplementary material for this article can be found at <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.002>.

AcknowledgmentsThe authors thank Sandra Chomicki, radiation oncologist, for organ delineation. They thank the French research minister for granting Axel Largent his PhD degree.

for prostate planning target volume $V_{95\%}$, 0.5% for rectum $V_{70\text{Gy}}$, and 0.2% for bladder $V_{50\text{Gy}}$. Compared with ABM and BDM, PBM provided significantly lower dose uncertainties for the prostate planning target volume (70-78 Gy), the rectum (8.5-29 Gy, 40-48 Gy, and 61-73 Gy), and the bladder (12-78 Gy). The PBM mean gamma pass rate (99.5%) was significantly higher than that of ABM (94.9%) or BDM (96.1%).
Conclusions: The proposed PBM provides low uncertainties with dose planned on CT_{ref} . These uncertainties were smaller than those of ABM and BDM and are unlikely to be clinically significant.

Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) can be used (without the need for additional computed tomography [CT] acquisitions) for radiation therapy treatment planning or dose monitoring in view of the recent emergence of the MRI linear accelerator. However, MRI does not map electron densities, which are required for dose calculations. To address this issue, several methods have been developed to generate pseudo-CT (pCT) from MRI.¹⁻³³ The bulk density method (BDM) aims to assign homogeneous densities to volumes of interest (VOIs) defined on MRI.^{7,10,14,18,22}

Although the BDMs are simple, they are time consuming and user dependent. The atlas-based methods (ABMs) involve complex, nonrigid registrations of 1 or several coregistered MRI-CT atlases with a target MRI. This registration step is followed by a CT fusion step to generate the pCT.^{3,4,8,12,13,15,16,20} The ABM has the advantage of being fully automatic and using classical MRI sequences. The drawbacks of this method is the lack of robustness in the case of large anatomic variations and the need for computationally intensive pairwise registrations.¹ Deep-learning methods (DLMs) have been recently proposed for pCT generation.^{9,28,29,31-33} The DLMs do not use interpatient registrations and quickly provide pCTs with accurate imaging outcomes.^{9,29,31-33} Nevertheless, the dosimetric accuracy of DLMs has never been thoroughly evaluated. Moreover, DLMs are often performed in 2 dimensions and do not consider the 3-dimensional (3D) spatial relationships across the organs.⁹ The DLMs require also large databases and have high computational cost for training and may be sensitive to differences in acquisitions (equipment, sequence variations).⁹ The patch-based methods (PBMs), first developed for image segmentation,^{34,35} have also been used recently for pCT generation.⁵ PBMs can be divided in 2 categories: approaches with simple partitioning followed by modeling¹⁹ and nonlocal mean approaches.^{5,11,30} The latter used sliding windows to extract patches (using overlapping) in affine-registered CT-MRI, from the training cohort, and the target MRI. This patch extraction process was constrained by the neighborhood of the current target MRI voxel. For a specific target MRI patch, the k closest MRI patches from the training cohort were sought. The CT patches

corresponding to the k closest patches were then aggregated to generate the pCT patch (Fig. 1). PBM can be faster than ABM and does not require multiple and complex deformable registrations.¹ However, up to now, dosimetric uncertainties of PBM, ABM, and BDM, have never been compared. Moreover, the PBM could be improved in different ways by exploiting spatial information or by locally characterizing the MRI information by combining intensity with other image features.

The objective of this study was to propose an original PBM for prostate MRI-only radiation therapy and to evaluate its accuracy. Thus we statistically compared imaging and dosimetric results obtained from each of the studied methods (PBM, ABM, and BDM) with those of the planning CT and the uncertainties of the PBM with those of the ABM and BDM.

Other recent approaches, such as deep learning,^{9,28,29,31-33} were not considered in the comparative study.

Materials and Methods

Thirty-nine patients, aged between 58 and 78 years, received volumetric modulated arc therapy for localized prostate cancer. Ethics approval for the study protocol was provided by the local area health ethics committee, and informed consent was obtained from all patients.³ Additional Figure 1 shows the workflow of the entire study.

Image acquisition, delineation, and dose planning

Patients received both CT scan (CT_{initial}) and MRI in treatment position. CT scans were acquired with a GE LightSpeedRT large-bore scanner (2.5 mm slice thickness) or a Toshiba Aquilion (2.0 mm slice thickness). For MRI, 3D T2-weighted SPACE sequences were performed to cover the whole pelvis at a 3 T Siemens Skyra MRI scanner (TE, 102 ms; TR, 1200 ms; flip angle, 135°; field of view, 430 200 mm³; voxel size, 1.6 mm³). This MRI scanner was equipped with a dedicated radiation therapy flat couch and coil mounts supplied by CIVCO Medical Solutions and a laser bridge from LAP Laser. The manufacturer 3D distortion correction was used. MRI scans were

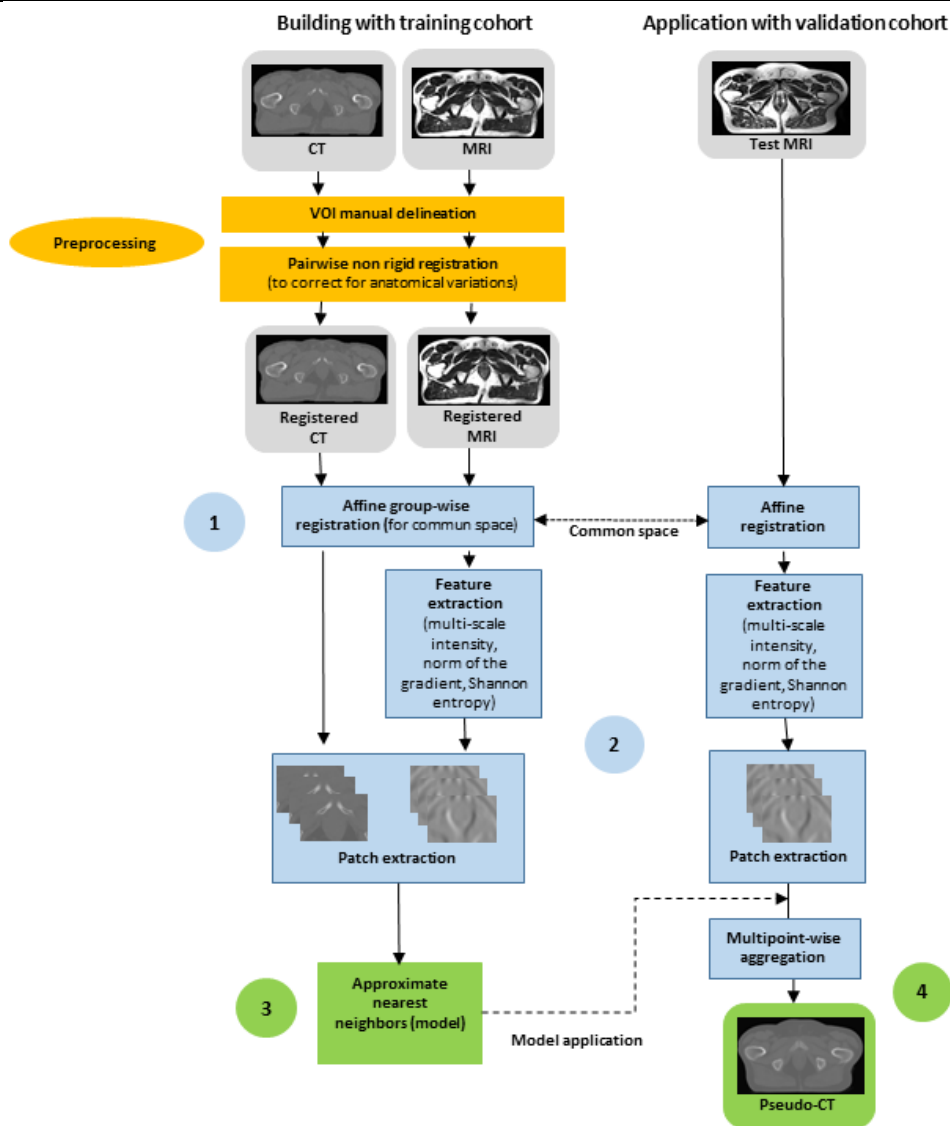


Fig. 1. Patch-based method workflow for pseudo-CT generation. The building part allows training of an approximate near-neighbor model using patches from training CT and MRI (steps 1-3). The application part applied the model to generate a pseudo-CT from a test MRI (step 4). Abbreviations: CT Z computed tomography; MRI Z magnetic resonance imaging.

acquired before treatment as close as possible to acquisition of the CT_{initial}.

Organ delineation was performed on both CT and MRI by a senior oncologist, in accordance to the GETUG/RECORAD group recommendation (Appendix).³⁶

Volumetric modulated arc therapy (1 arc per phase, 18 MV) was planned on the CT images with the Pinnacle v.9.10 (Philips) treatment planning system for prostate and seminal vesicles. The collapsed cone convolution algorithm was used for dose calculation. A sequential treatment was proposed, delivering first a total dose of 50 Gy to the prostate and the seminal vesicles, followed by a boost of 28 Gy in the prostate, at 2 Gy per fraction. The pelvic lymph nodes were not treated. GETUG dose-volume

constraints to the organs at risk were achieved (Appendix).³⁶

MRI preprocessing and inpatient CT to MRI registration

To correct MRI nonuniformity, the T2-weighted images were preprocessed by the following steps as proposed by Dowling et al^{3,16}: (1) N4 bias field correction (B-spline fitting: [160, 3, 0, 0.5]; convergence: [100 100 100, 0.001]; shrink factor: (3)³⁷; (2) histogram equalization (levels, 1024; match points, 7; threshold at mean intensity); and (3) filtering by gradient anisotropic diffusion (10 iterations; time step, 0.03; conductance, 1.0).

To generate the same pelvic anatomy in the CT images as that shown in the MRI scans,³ each $CT_{initial}$ was registered to its corresponding MRI with a symmetrical rigid registration (metric, normalized cross-correlation; geometric transform, rigid),³⁸ followed by structure-guided deformable registration to promote bone rigidity while allowing high-quality bladder and rectum deformable registration (metric, normalized mutual information with 64 bins; geometric transform, B-spline free-form deformation).³⁹ This registered CT was considered the reference (CT_{ref}) for the dose planning and the comparison study.

The MRI scans were used to generate pCTs using 3 methods, PBM, ABM, and BDM (additional figure 1), implemented in C++ with the Insight segmentation and registration ToolKit library.⁴⁰

PBM for pCT generation

The proposed PBM is detailed in the Appendix 2. In summary, the method can be divided into 4 steps (Fig. 1).

1. An interpatient affine group-wise registration (geometric transforms, rigid followed by affine) was performed to align all the preprocessed MRI scans into the same co-ordinate system. Then the obtained transformations were applied to the corresponding CT images to propagate them into the same coordinate system. This affine registration was used to spatially normalize the patient data.

2. A feature extraction was performed from the registered MRI to obtain spatial, textural, and gradient information, followed by patch partitioning with overlap.³⁴ The chosen features were the multiscale magnetic resonance intensities, the Shannon entropy, and the norm of the gradient as preconized by Wachinger et al.³⁴ The patch partitioning was conducted on each feature image and related CT image. The Cartesian coordinates of the centered location of the patches were used as spatial information.

3. An approximate nearest neighbor (ANN) search model⁴¹ was generated to select the closest training patches to the target MRI patches. Several randomized KD trees were trained on the full training feature patch set. These KD trees aimed to organize the feature patches in a data structure, thus establishing the nearest neighbor search more efficiently. The feature patches from the target MRI were iteratively placed as the input of the randomized KD trees. The 10 closest feature patches (from the training cohort) to the target feature patches were then successively selected. After each iteration, only the CT patches related to the 10 closest feature patches were stored.

4. A multipoint-wise aggregation scheme was conducted to generate the pCT patches. For each target feature patch centered at a location v , only the closest related CT patches in the neighborhood of v were fused by weighted means. The weights were obtained by computing normalized

Euclidian distances between the target feature patch and the closest feature patches. The weighted mean was used to estimate the pCT Hounsfield units (HU) value at location v .

The entire cohort (39 patients) was randomly divided into 2 cohorts. First, a training cohort was used for the first 3 steps of the method. Second, a validation cohort was used for the last step (pCT generation). To assess the impact of the number of patients used to generate the model 2 training cohort sizes were tested. These training cohorts included 13 and 25 patients. The validation cohort included 14 patients.

Examples of MRI, CT_{ref} , and pCT are illustrated in Additional Figure 2). The mean (range) computation time needed to generate one pCT (online process) using the PBM was 62 minutes (21-86) (without the use of cluster architecture or graphical processing unit parallelization).

ABM for pCT generation

The ABM has been published by Dowling et al.³ In summary, a set of preprocessed and coregistered CT and MRI scans (by nonrigid transformation) were used as atlases. A leave-one-out strategy was used to select a target MRI and a training set among the entire cohort (39 patients). Furthermore, all training MRI atlases were registered to the target MRI by symmetrical rigid registrations (metric, normalized cross-correlation; geometric transform, rigid), followed by diffeomorphic demon registrations (metric, sum-of-square differences). The obtained transformations were applied to the related CT atlases. To generate the pCT corresponding to the target MRI, the registered CT atlases were fused using local similarities between the target MRI and the training MRI atlases. The patch of the current voxel in the target MRI was compared (based on the sum-of-squared differences) with patches in the same location on the registered MRI atlases. Furthermore, the outcomes of the patch differences were considered as weights and were normalized to unity. Each voxel in the pCT was generated by applying the local weighting of the registered CT atlases in the same location.

The mean computation time needed to generate 1 pCT using the ABM was approximately 160 minutes (without the use of cluster architecture or graphical processing unit parallelization).

BDM for pCT generation

The BDM consisted of assigning homogeneous densities to 3 segmented classes (soft tissue, air, and bones). The 3 segmented classes were obtained from the MRI. Bones were manually delineated, and air was defined by manual thresholding the inner parts of the rectum. The whole-body contour was manually delineated on the MRI. The soft-tissue class was then obtained by subtracting the bone and

air classes from the whole-body contour. From these classes, we computed 3 density classes to generate pCTs. The assigned density was equal to 1 for soft tissue. The densities assigned to air and bone corresponded to the mean density values of the CTs of the training cohort (0.55 and 1.24, respectively).

Statistical analyses and endpoints

Imaging and dosimetric endpoints were defined and evaluated for the 14 patients of the validation cohort and did not include the 25 patients of the training cohort used in the PBM (additional figure 1). The patients were randomly selected.

Imaging endpoints

To compare the HU accuracy of the 3 pCT generation methods, a voxel-wise comparison between pCT and CT_{ref} was performed. To accomplish this aim, the mean absolute error (MAE) and the mean error (ME) were calculated between the pCT corresponding to each of the 3 methods and the CT_{ref}.¹ These endpoints were defined by the following formulas:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |HU_{pCT}(i) - HU_{CT}(i)| \text{ and}$$

$$ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n HU_{pCT}(i) - HU_{CT}(i)$$

They were computed for 3 types of volumes: the entire pelvis, the bones, and the soft tissue. The mean (\pm standard deviation) of the HU were also calculated in each volume in the CT_{ref} and each pCT.

Dosimetric endpoints

The manual CT_{ref} delineations were propagated to each corresponding pCT. The beam parameters used to calculate the dose on the CT_{ref} were used to compute the dose on pCT.

The accuracy of the PBM was first evaluated by computing the dose uncertainty and the systematic dose uncertainty. The dose uncertainty was defined by the mean absolute dose-volume histogram (DVH) differences between the CT_{ref} and the pCTs. The systematic dose uncertainty was defined by the mean DVH differences between the CT_{ref} and the pCT. These uncertainties were reported for the Radiation Therapy Oncology Group/GETUG reference DVH points^{36,42} and the entire DVH of the prostate (planning target volume [PTV]), the bladder, the rectum, and the femoral heads. A spatial dose evaluation was also conducted by performing 3D gamma analyses (local, 1%/1 mm, dose thresholds 10% and 30%) using CT_{ref} and pCT, with the VeriSoft software.

Second, the dose uncertainty, the systematic dose uncertainty, and the gamma values (gamma passrate and mean gamma) obtained from the PBM

were compared with those of the ABM and BDM.

Evaluation of the anatomic variations between the CT scan and MRI

The endpoints were generated from the CT_{ref} and pCTs. The pCTs are derived from the MRI. Even if the delay between the acquisition of CT_{initial} and MRI was kept as short as possible, the patient's anatomy was still subject to anatomic variations. To minimize the impact of such geometric variations, a nonrigid registration was performed between the 2 imaging modalities. To evaluate the registration accuracy, the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum were manually delineated on CT_{initial}, CT_{ref}, and MRI. Dice scores⁴³ were then calculated before registration (CT_{initial} vs MRI) and after registration (CT_{ref} vs MRI). To quantify the MRI geometric distortions, Dice scores of the external body contours between the MRI and the CT_{initial} were computed. However, these scores evaluate both geometric distortions and the difference in accuracy of setting up a patient at 2 time points. The Dice scores of external body contours between the MRI and the CT_{ref} were also computed.

A subanalysis was also performed for the rectum only. The rectal gas variations between CT_{ref} and MRI were only partially corrected by the nonrigid registration. To assess the impact of such variation, the gas inside the pCT was deleted and replaced by the gas from the CT_{ref}. Dose calculations were then performed with and without gas correction.

Statistical analysis

A first comparison was performed between the endpoints of each method and those of the CT_{ref}. Statistical tests were performed to compare the HU values and DVH points (bin size of 0.05 Gy) from the pCTs of each method with those of CT_{ref}, by using a Wilcoxon test. Second, a comparison was performed between the dose uncertainties (CT_{ref} vs pCTs) for all the compared methods and the PBM using a Wilcoxon test. Thus, for each test, P values that were smaller than 0.05 were considered significant. The statistical analyses were carried out using R software.⁴⁴

Results

Imaging endpoints

Table 1 shows the impact of the training cohort size on the imaging endpoints for the PBM (13 vs 25 patients). The training cohort of 25 patients significantly improved all the endpoints. The chosen sample size of 25 patients used for the training cohort was therefore considered for all subsequent results.

Tables 2 and 3 display the imaging endpoints that compare the CT_{ref} with the pCTs from the 3 methods, within the entire pelvis, the soft tissue, and the bones. The

Table 1 Imaging endpoints comparing the patch-based method, using cohort comprising 13 or 25 patients in the training step

Endpoints	Pseudo-CT generated by the patch-based method			P
	Training with 13 patients	Training with 25 patients		
Entire pelvis	MAE (HU)	44.5 (± 7.7)	41.1 (± 8.23)	<.001
	ME (HU)	3.4 (± 12.6)	-1.1 (± 12.9)	<.001
Soft tissue only	MAE (HU)	36.1 (± 6.2)	33.0 (± 6.0)	<.05
	ME (HU)	-1.4 (± 14.6)	-5.11 (± 14.9)	<.001
Bone only	MAE (HU)	149.6 (± 31.7)	142.1 (± 30.8)	<.001
	ME (HU)	62.17 (± 49.7)	47.9 (± 49.7)	<.001

Abbreviations: CT = computed tomography; HU = Hounsfield units; MAE = mean absolute error of HU values defined as the mean difference (in absolute value) of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT; ME = mean error, defined as the mean difference of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT.

The comparison between the imaging endpoint values was achieved with 2 patient cohorts in the training step, 13 and 25, respectively, and was performed with the Wilcoxon test.

imaging endpoints of the PBM were not statistically different from those of the CT_{ref}, except in the case of the bones. The PBM yielded significantly lower differences in MAE and ME compared with those of ABM and BDM.

Dosimetric endpoints

The dose obtained from the PBM was first compared with the dose planned from the CT_{ref}.

Table 3 shows the reference DVH point values calculated from the CT_{ref} and the pCTs. There are no statistical differences between the DVH point values from the CT_{ref} and those obtained by the PBM. Figure 2 displays the entire DVH of all the VOIs calculated from the CT_{ref} and the pCTs. The DVHs of the PBM were never significantly different from those calculated from the CT_{ref}, except for the femoral heads. Additional Figure 3 shows the PBM systematic dose uncertainty in the entire DVHs. The PBM underestimated the dose for all VOIs, except in the case of the rectum. Additional Table 1 shows the PBM dose

uncertainty for the considered DVH points. The PBM yielded low dose uncertainties for all considered DVH points (maximal value = 52 cGy). Additional Figure 4 describes the PBM dose uncertainty in the entire DVHs. The PBM dose uncertainty was lower than 0.5% for the bladder and the femoral heads, lower than 1% for the rectum, and lower than 15% for the prostate PTV. Additional Table 2 lists the mean values of the mean gamma values and gamma pass rate of the 3 methods. For the PBM, the mean values of the mean gamma and the gamma pass rate were equal to 0.46 and 98.7%, respectively.

The dose uncertainties of the PBM were also compared with those associated with the ABM and BDM.

Additional Table 1 shows the dose uncertainty of reference DVH points for the 3 methods. The PBM dose uncertainty appeared significantly lower than those of the ABM and BDM. Additional Figure 4 describes the dose uncertainty in the entire DVHs. The PBM yielded a

Table 2 Imaging endpoints comparing the reference CT with the pseudo-CT obtained by the 3 studied methods, covering the entire pelvis, the soft tissue, and the bone

Endpoints	Methods used to generate pseudo-CT			
	Patch-based method	Atlas-based method	Bulk density method	
Entire pelvis	MAE (HU)	41.1 (± 8.2)	43.0 (± 9.3)	98.7 (± 22.8)*
	ME (HU)	-1.1 (± 12.9)	-7.8 (± 13.1)*	-17.8 (± 29.8)*
Soft tissue only	MAE (HU)	33.0 (± 6.0)	39.4 (± 8.0)*	86.1 (± 23.6)*
	ME (HU)	-5.11 (± 14.9)	23.4 (± 16.0)*	-19.4 (± 31.0)*
Bone only	MAE (HU)	142.1 (± 30.8)	146.6 (± 31.6)	255.4 (± 35.7)*
	ME (HU)	47.9 (± 49.7)	17.3 (± 60.5)*	8.0 (± 64.0)*

Abbreviations: CT = computed tomography; HU = Hounsfield units; MAE = mean absolute error, defined as the mean difference (in absolute value) of HU values, between the pseudo-CT and the reference CT per voxel; ME = mean error, defined as the mean difference of HU values, per voxel, between the pseudo-CT of each method and the reference CT.

The imaging endpoint values are expressed as mean (± standard deviation). The Wilcoxon test was used to compare the MAE and ME of the patch-based method with those of the atlas-based and bulk density methods.

* Significant differences (P < .05).

Table 3 Imaging and dosimetric endpoint values (mean \pm SD) calculated from the reference CT and the pseudo-CTs corresponding to each method

		CT _{ref}	Patch-based method	Atlas-based method	Bulk density method	
Imaging endpoints	Whole pelvis	-17.7 \pm 18.3	-14.0 \pm 17.1	-1.7 \pm 30.3*	1.6 \pm 27.1*	
	Soft tissue only	-44.2 \pm 15.9	-37.8 \pm 14.7	-26.8 \pm 28.9*	-29.7 \pm 26.0	
	Bone only	336.7 \pm 65.4	285.1 \pm 55.0*	319.4 \pm 47.5	351.0 \pm 1.0	
Dosimetric endpoints	Prostate CTV	D99% (cGy)	7150 \pm 97	7179 \pm 92	7119 \pm 94	7110 \pm 92
	Prostate PTV	V95% (%)	96.4 \pm 0.9	96.5 \pm 1.3	95.4 \pm 1.7*	95.4 \pm 1.6*
	Rectum	V70Gy (%)	5.9 \pm 1.2	6.2 \pm 1.7	5.7 \pm 1.7	5.6 \pm 1.7
		D _{max} (cGy)	7298 \pm 91.2	7323 \pm 151	7263 \pm 154	7256 \pm 145
	Bladder	V50Gy (%)	20.1 \pm 10.5	20.1 \pm 10.5	19.7 \pm 10.5*	19.6 \pm 10.6*
		D _{max} (cGy)	7770 \pm 108	7761 \pm 119	7705 \pm 117*	7705 \pm 136*

Abbreviations: CT = computed tomography; CTV = clinical target volume; D99% = dose received in 99% of the considered organ; D_{max} = dose received in 1.8 cm³ of the considered organ; PTV = planning target volume.

The Wilcoxon test was used to compare the endpoint values from reference CT to each value calculated using the patch-based, atlas-based, and bulk density methods.

* Significant differences (P < .05).

significantly lower dose uncertainty than the ABM for the prostate PTV (between 70 and 78 Gy), the bladder (between 12 and 78 Gy), the rectum (between 8.5 and 29 Gy, between 40 and 48 Gy, and between 61 and 73 Gy), and the femoral heads (between 11.5 and 41 Gy). Additional Figure 3 shows the systematic dose uncertainty for the entire DVHs. The systematic uncertainties of the ABM and BDM appeared significantly superior to that of the PBM. Additional Table 2 shows the mean values of mean gamma and gamma pass rates of the 3 methods. All mean gamma values of the PBM were significantly lower than those of the ABM and BDM. All gamma pass rate values were significantly higher for the PBM. Figure 3 displays an example of dose differences and gamma analyses and the corresponding dose uncertainties.

Study uncertainties: MRI distortion, nonrigid registration uncertainty, and anatomic variations

MRI distortion and difference in patient positioning were quantified by the Dice score of the external body contours. Before registration, the mean Dice score from the MRI and the CT scans (CT_{initial}) was 0.98 (\pm 0.003). After the elastic registration (to correct the deformation), the mean Dice score from the MRI and the CT scans (CT_{ref}) was 0.99 (\pm 0.001). The Dice scores before and after registration were found to be significantly different (P < .05).

The accuracy of the multimodal inpatient elastic registration was quantified by the Dice score of the VOIs. The mean Dice scores before registration (CT_{initial} vs MRI) were 0.86 for the prostate, 0.53 for the seminal vesicles, 0.78 for the bladder, and 0.77 for the rectum. Mean Dice scores after registration (CT_{ref} vs MRI) were 0.99 for the prostate, 0.94 for the seminal vesicles, 0.98 for the bladder, and

0.99 for the rectum. All Dice scores were significantly improved by the nonrigid registration (P < .05).

The dosimetric impact of the rectal gas between dose calculated on the CT_{ref} and dose calculated on pCT using the PBM for the rectum was quantified by comparing the dose uncertainties from pCTs with and without gas correction. The gas correction yielded a significant lowest dose uncertainty for the rectum between V15 Gy and V25 Gy.

Discussion

An original PBM was proposed to generate pCTs from MRIs for prostate MRI-only radiation therapy treatment planning. The uncertainties of this PBM (regarding the CT_{ref}) were evaluated based on imaging endpoints (MAE and ME) and dosimetric endpoints (mean absolute and mean DVH differences, and gamma analysis). The PBM outcomes were compared with those of ABM and BDM. The pCTs generated by the PBM yielded low HU value differences compared with the CT_{ref} (MAE = 41.1 HU). This small imaging uncertainty was translated into small dosimetric differences in all the VOIs, which were likely insignificant from a clinical perspective. The uncertainties obtained by the PBM appeared significantly lower than those of the ABM and BDM. The dosimetric evaluation was therefore thoroughly investigated, considering the DVH (including reference clinical points) and gamma analysis.

The originality of the proposed PBM, compared with standard nonlocal mean PBM,^{5,30} relied on the combined use of magnetic resonance intensities and features. The features provided additional contextual information, such as texture and contour, and allowed a better discrimination of the patches during the nearest neighbor search. Moreover, using Shannon entropy as a textural feature made our

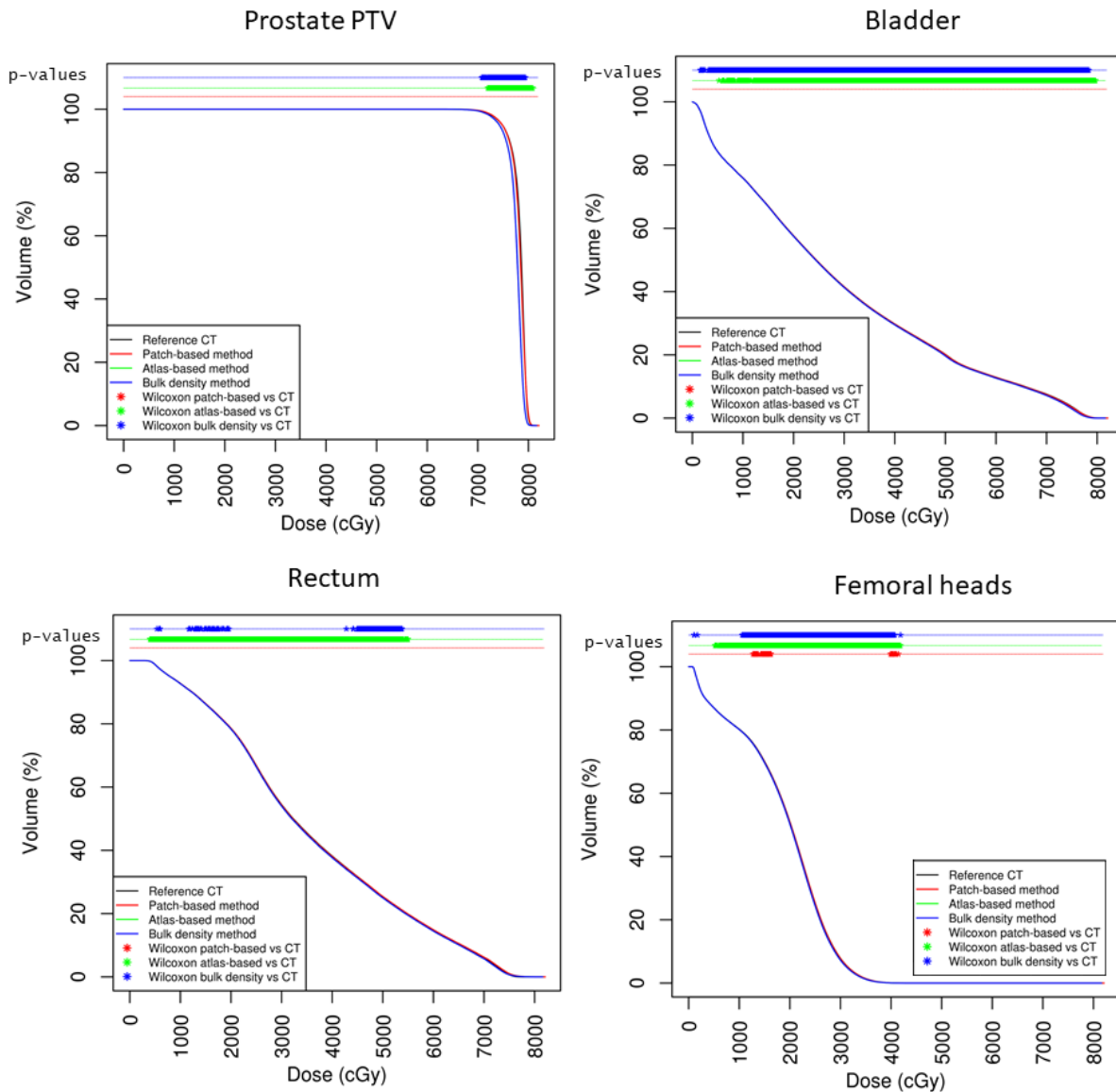


Fig. 2. Mean DVH for prostate PTV, bladder, rectum, and femoral heads. The Wilcoxon test was used to compare the DVHs from the reference CT to those of the patch-based, atlas-based, and bulk-density methods. *Significant differences ($P < .05$) between the DVHs are displayed in the top of each figure. Abbreviations: CT = computed tomography; DVH = dose-volume histogram; PTV = planning target volume.

nonlocal-mean PBM more robust to variations of the MRI sequence parameters. Notice that the 3D patches ensured also that the spatial relationships were generally preserved. An addition novelty was the combination of spatial information and the ANN search, which improved the robustness of the method to anatomic variabilities and potential misalignments. The spatial information allowed a nearest neighbor search in the entire image domain. In comparison, in standard nonlocal-mean PBM, this search was reduced to the neighborhood of the current voxel. Finally, to the best of our knowledge, a thorough dosimetric comparison of a nonlocal-mean PBM with an ABM and a BDM has not been performed previously.

Evaluation of PBM in radiation therapy was previously reported in a limited number of studies, in the pelvis^{5,19} and in the brain.^{11,17,19,30} In the case of the pelvis, Andreassen et al⁵ proposed a standard nonlocal mean PBM, in a series of 10 patients, based on a leave-one-out strategy. Compared with our method, the authors of this study performed several affine registrations (on-line) to map all the training MRI scans to the target MRI scans. The number of online affine registrations required was thus equal to the training cohort size, a time-consuming process. Moreover, the authors only considered the magnetic resonance intensities for the nearest neighbor search. They also imposed a hard constraint on

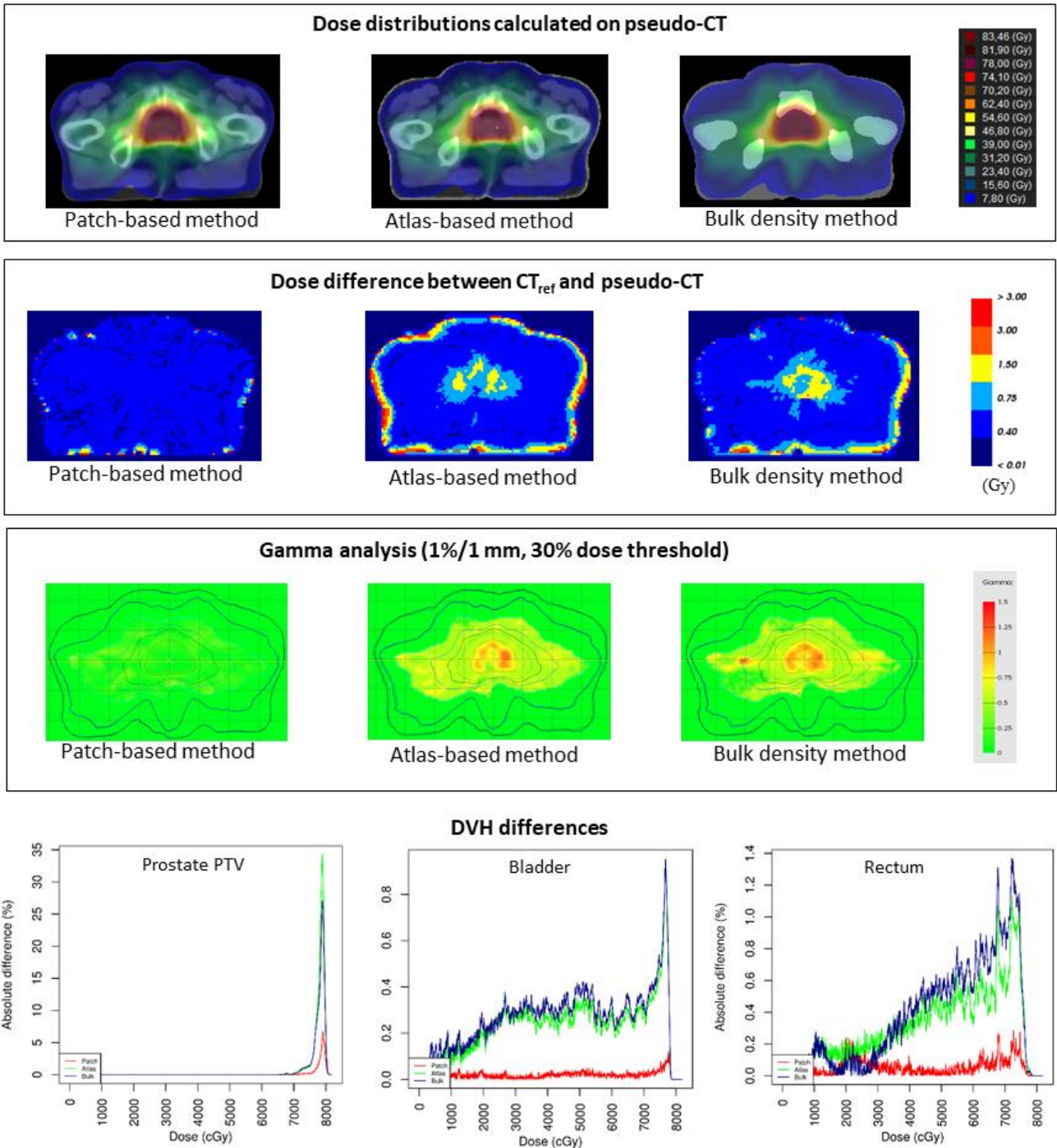


Fig. 3. Illustration of the dose difference between the reference CT and the pseudo-CT in accordance with each of the 3 pseudo-CT generation methods for a representative patient. The 3D dose distributions are displayed for each of the 3 tested methods. The dose differences are illustrated in terms of 3D dose distribution, gamma analysis, and DVH. Abbreviations: 3D = 3-dimensional; CT = computed tomography; DVH = dose-volume histogram; PTV = planning target volume.

an ANN search by considering only the neighborhood of the current voxel. As mentioned before, this constraint may not be flexible enough to handle patients with large anatomic variations. Considering the imaging endpoints

of the entire pelvis, even if the comparison was only indirect, the MAEs reported by Andreasen et al were higher than those obtained by the proposed PBM (54 vs 41 HU).

At the prostate sites, Huynh et al¹⁹ performed a PBM using a simple partitioning and modeling approach with structured random forests. Compared with our method, the authors carried out a partitioning of the images without overlap (ie, without the use of sliding windows). The k-closest patches to a given target MRI patch were not searched, thus leading to a decrease in the robustness as a result of the anatomic variations. Finally, pCTs were only generated for a small part of the pelvis, whereas the entire pelvis volume is required for consistent dose planning. Our results outperformed their results regarding the MAE (41.1 HU vs 48.1 HU). In the brain, Huynh et al¹⁹ applied the same simple partitioning and modeling approach. Aouadi et al³⁰ used a standard nonlocal mean PBM performed using multiscale intensities from T1 and T2 MRI. The mean MAEs were very close in these 2 publications. We compared the uncertainties of our PBM with those of the ABM and BDM. The ABM for dose calculation has been investigated more extensively than the PBM, mainly in the pelvis.^{3,13,16,20} Dose deviation was typically less than 1%.¹ The mean MAE was typically between 40 and 50 HU, as reported in the literature.¹ ABM has the advantage of being fully automatic and provides delineations of the target and organs at risk. Moreover, the ABM can be carried out with a single MRI sequence and generate pCTs with heterogeneous HU values. The main drawback of ABM is the inability to handle patients with atypical anatomies. Finally, the computation time was smaller for the PBM than the duration reported for ABM.¹

BDM, often used for comparison with other pCT generation methods, has been extensively studied in the pelvis.^{7,10,14,22} The dose uncertainty appears inferior to 2% and is typically reported when 2 classes are considered (soft tissues and bones). We used 3 classes for density assignment, although most of the studies used only 1 or 2 classes.^{7,10,14,22} Moreover, methods based on machine learning can be used to generate pCTs in the pelvis, thus allowing the prediction of the HU values of the pCTs from MRI.^{6,24-26,28,29} The PTV mean dose difference was reported to be 0.6%.²⁶ Overall, dosimetric comparisons between studies are difficult to perform because of the inconsistencies of the adopted criteria.¹

We did take into account the anatomic pelvic variations between the CT_{ref} and the MRI. The nonrigid registration improved the volume variations significantly and dramatically, as indicated by the Dice scores. Moreover, by correcting the impact of the rectal gas in the 2 images, we quantified the overestimation of the dose uncertainty linked to the rectal distension. Prior studies of the pelvis reported this bias in their dosimetric evaluations, although without any quantification.¹

The differences between the DVH calculated from the CT_{ref} and the DVH calculated from the pCTs of each method were very small and are unlikely to be clinically relevant in terms of local control and toxicity. For the PBM, these differences appeared statistically nonsignificant, except for bone. The uncertainties of the ABM and the

BDM were slightly higher compared with the PBM uncertainty. The PBM has the advantage of being fully automatic, faster, and more robust to interpatient registration errors (by using an ANN search in the entire image domain) compared with the ABM. Moreover, the BDM requires manual segmentation of the 3 class density structures, which is tedious, time consuming, and user dependent. Overall, this study suggests that the 3 methods are acceptable for clinical use. However, the most accurate and robust method is PBM.

Although the results of the PBM used herein compare favorably with other methods, our study has some limitations. Compared with the ABM, a leave-one-out scheme was not performed for the PBM as a result of the long computation time of the training step. Moreover, the number of the patients in the study was relatively small, even if this number is in line with other publications.¹ We found that a significant improvement was achieved by increasing the number of patients in the training cohort from 13 to 25 (Table 1). The optimal sample size was not thoroughly explored because of the limiting amount of available data and the required computational cost. Further work may investigate additional improvement by increasing the size of the training cohort to reach an optimal number, given a larger number of patients. To a larger extent, increasing the number of patients may contribute to considering larger interindividual variability.

A second limitation of the study was linked to the inpatient anatomic variations between the CT and MRI acquisitions, which may lead to dosimetric differences. Nevertheless, these uncertainties were small, as indicated by the high Dice score values (CT_{ref} vs MRI). By excluding this source of error, the dosimetric differences between the methods may decrease. However, significant differences between the methods still remain, particularly in reference to the ABM, which is more dependent on the quality of the deformable interpatient registration.

A third limitation of the study was the lack of the evaluation of the dosimetric impact according to the MRI geometric distortions. The high values of the Dice scores between the body contours from the MRI and the CT_{initial} (mean Z 0.98) indicated small variations before registration. These small variations can be related to geometric distortions and patient anatomic variations (breathing, patient positioning/contraction, and others). However, these variations have been almost fully corrected by the deformable CT-MRI registration (increasing the mean Dice score to 0.99).

An additional limitation of our study is that the original PBM was only compared with 2 other methods (ABM and BDM), but not to the recently proposed DLMs. To the best of our knowledge, 2 previous studies used DLMs to generate pCTs from MRI for prostate radiation therapy^{28,29} and 4 for brain radiation therapy.^{9,31-33} These DLMs have been compared with ABM and BDM but never with PBM. Because DLMs do not use interpatient registrations, these methods are likely to be more robust to anatomic variability

compared with ABM. After a computational costly training step, they can generate the resulting images very quickly with accurate imaging endpoint outcomes.^{9,29,31-33} Nevertheless, these DLMs were performed without a dosimetric evaluation, except in the case of Dinkla et al³² in the brain. In this study, dose calculation on the pCT appeared particularly accurate, with very low mean deviations inside the PTV and the body contour. The mean gamma pass rate (1%/1 mm, 50% dose threshold) was equal to 98.8%. DLM still required an accurate intraindividual registration to produce an anatomically meaningful learning. This task was more easily performed in rigid structures, such as the head. This was the case in the studies by Dinkla et al³² and Wolterink et al,³¹ where rigid registration offered an acceptable spatial normalization. In the pelvis, this can be cumbersome as a result of larger intraindividual de-formations that require nonrigid registration. In Nie et al,²⁹ the alignment was manually performed across the patients, and only a small region of interest around the prostate was considered. This region did not cover the entire pelvis. DLM approaches are often performed only in 2 dimensions and do not take into consideration the spatial relationships across organs because of the discontinuity between slices.⁹ For Dinkla et al³² this issue was addressed by performing learning in 2.5 dimensions, which considered 3 different directions in the training step and averaged them in the testing step. This resulted in blurred pCT images. More-over, the DLM required larger databases for training and fine tuning of the networks. The DLM may also be sensitive to differences in acquisitions (equipment, sequence variations) and may require further data preprocessing.⁹

Finally, our study only exploited 1 MRI sequence (T2 weighted). However, PBM can exploit multiparametric MRI sequences³⁰ by using data fusion strategies. The workflow may be completed by the introduction of new magnetic resonance sequences, such as the ultrashort pulse, so that bones can also be highlighted.

Conclusions

To generate pCT for prostate MRI-only radiation therapy treatment planning, our original nonlocal-mean PBM provided clinically low dosimetric differences in the VOIs (<1%), compared with the reference CT. Moreover, our method presented lower imaging and dosimetric uncertainties than did ABM and BDM. Such an approach thus could be useful for MRI-based dose calculations at offline radiation therapy planning.

References

- Johnstone E, Wyatt JJ, Henry AM, et al. Systematic review of synthetic computed tomography generation methodologies for use in magnetic resonance imaging-only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2018;100:199-217.

- Largent A, Nunes JC, Saint-Jalmes H, et al. Pseudo-CT generation by conditional inference random forest for MRI-based radiation therapy treatment planning. Proceedings of the 2017 25th European Signal Processing Conference. EUSIPCO; 2017;46-50.
- Dowling JA, Sun J, Pichler P, et al. Automatic substitute computed tomography generation and contouring for magnetic resonance imaging (MRI)-alone external beam radiation therapy from standard MRI sequences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:1144-1153.
- Burgos N, Cardoso MJ, Guerreiro F, et al. Robust CT synthesis for radiation therapy planning: Application to the head and neck region. *Medical Image Computing and Computer-Assisted InterventionMICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science*. New York, NY: Springer International Publishing; 2015;476-484.
- Andreasen D, Van Leemput K, Edmund JM. A patch-based pseudo-CT approach for MRI-only radiation therapy in the pelvis. *Med Phys* 2016;43:4742.
- Ghose S, Greer PB, Sun J, et al. Regression and statistical shape model based substitute CT generation for MRI alone external beam radiation therapy from standard clinical MRI sequences. *Phys Med Biol* 2017; 62:8566.
- Lambert J, Greer PB, Menk F, et al. MRI-guided prostate radiation therapy planning: Investigation of dosimetric accuracy of MRI-based dose planning. *Radiother Oncol* 2011;98:330-334.
- Uh J, Merchant TE, Li Y, et al. MRI-based treatment planning with pseudo CT generated through atlas registration. *Med Phys* 2014;41: 051711.
- Han X. MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method. *Med Phys* 2017;44:1408-1419.
- Chen L, Price RA, Wang L, et al. MRI-based treatment planning for radiation therapy: Dosimetric verification for prostate IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:636-647.
- Edmund JM, Andreasen D, Mahmood F, et al. Cone beam computed tomography guided treatment delivery and planning verification for magnetic resonance imaging only radiation therapy of the brain. *Acta Oncol* 2015;54:1496-1500.
- Demol B, Boydev C, Korhonen J, et al. Dosimetric characterization of MRI-only treatment planning for brain tumors in atlas-based pseudo-CT images generated from standard T1-weighted MR images. *Med Phys* 2016;43:6557-6568.
- Siversson C, Nordström F, Nilsson T, et al. Technical Note: MRI only prostate radiation therapy planning using the statistical decomposition algorithm. *Med Phys* 2015;42:6090-6097.
- Lee YK, Bollet M, Charles-Edwards G, et al. Radiation therapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother Oncol* 2003;66:203-216.
- Sjölund J, Forsberg D, Andersson M, et al. Generating patient specific pseudo-CT of the head from MR using atlas-based regression. *Phys Med Biol* 2015;60:825-839.
- Dowling JA, Lambert J, Parker J, et al. An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (MRI)-alone treatment planning and adaptive MRI-based prostate radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e5-e11.
- Andreasen D, Van Leemput K, Hansen RH, et al. Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiation therapy of the brain. *Med Phys* 2015;42:1596-1605.
- Chin AL, Lin A, Anamalayil S, et al. Feasibility and limitations of bulk density assignment in MRI for head and neck IMRT treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15.
- Huynh T, Gao Y, Kang J, et al. Estimating CT image from MRI data using structured random forest and auto-context model. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35:174-183.
- Greer PB, Dowling JA, Lambert JA, et al. A magnetic resonance imaging-based workflow for planning radiation therapy for prostate cancer. *Med J Aust* 2011;194:S24-27.
- Burgos N, Guerreiro F, McClelland J, et al. Joint segmentation and CT synthesis for MRI-only radiotherapy treatment planning. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted InterventionMICCAI*

2016. Lecture Notes in Computer Science. Heidelberg, Germany: Springer; 2016;547-555.
22. Korsholm ME, Waring LW, Edmund JM. A criterion for the reliable use of MRI-only radiation therapy. *Radiat Oncol* 2014;9:1.
 23. Jonsson JH, Karlsson MG, Karlsson M, et al. Treatment planning using MRI data: An analysis of the dose calculation accuracy for different treatment regions. *Radiat Oncol* 2010;5:62.
 24. Kapanen M, Tenhunen M. T1/T2*-weighted MRI provides clinically relevant pseudo-CT density data for the pelvic bones in MRI-only based radiation therapy treatment planning. *Acta Oncol* 2013;52:612-618.
 25. Korhonen J, Kapanen M, Keyriläinen J, et al. A dual model HU conversion from MRI intensity values within and outside of bone segment for MRI-based radiation therapy treatment planning of prostate cancer. *Med Phys* 2014;41:011704.
 26. Koivula L, Kapanen M, Seppälä T, et al. Intensity-based dual model method for generation of synthetic CT images from standard T2-weighted MR images: a generalized technique for 4 different MR scanners. *Radiother Oncol* 2017;125:411-419.
 27. Stanescu T, Jans H-S, Pervez N, et al. A study on the magnetic resonance imaging (MRI)-based radiation treatment planning of intracranial lesions. *Phys Med Biol* 2008;53:3579.
 28. Nie D, Cao X, Gao Y, et al. Estimating CT image from MRI data using 3D fully convolutional networks. *Deep Learning and Data Labeling for Medical Applications. Lecture Notes in Computer Science. Heidelberg, Germany: Springer, Cham; 2016;170-178.*
 29. Nie D, Trullo R, Lian J, et al. Medical image synthesis with context-aware generative adversarial networks. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI 2017. Lecture Notes in Computer Science. Heidelberg, Germany: Springer, Cham; 2017;417-425.*
 30. Aouadi S, Vasic A, Paloor S, et al. Generation of synthetic CT using multiscale and dual-contrast patches for brain MRI-only external beam radiation therapy. *Phys Med* 2017;42:174-184.
 31. Wolterink JM, Dinkla AM, Savenije MHF, et al. Deep MR to CT synthesis using unpaired data. *Simulation and Synthesis in Medical Imaging. Lecture Notes in Computer Science. Heidelberg, Germany: Springer, Cham; 2017;14-23.*
 32. Dinkla AM, Wolterink JM, Maspero M, et al. MR-only brain radiation therapy: Dosimetric evaluation of synthetic CTs generated by a dilated convolutional neural network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:801-813.
 33. Emami H, Dong M, Nejad-Davarani SP, et al. Generating synthetic CTs from magnetic resonance images using generative adversarial networks. *Med Phys* 2018. <https://doi.org/10.1002/mp.13047> [Epub ahead of print].
 34. Wachinger C, Brennan M, Sharp GC, et al. Efficient descriptor-based segmentation of parotid glands with nonlocal means. *IEEE Trans Biomed. Eng* 2017;64:1492-1502.
 35. Wang Z, Donoghue C, Rueckert D. Patch-based segmentation without registration: Application to knee MRI. In: Wu G, Zhang D, Shen D, Yan P, Suzuki K, Wang F, editors. *International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging. Heidelberg, Germany: Springer, Cham; 2013. p. 98-105.*
 36. Beckendorf V, Guerif S, Prise EL, et al. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-1063.
 37. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: Improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:1310-1320.
 38. Rivest-Hénault D, Dowson N, Greer PB, et al. Robust inverse-consistent affine CT-MR registration in MRI-assisted and MRI-alone prostate radiation therapy. *Med Image Anal* 2015;23:56-69.
 39. Rivest-Hénault D, Greer P, Fripp J, et al. Structure-guided nonrigid registration of CT-MR pelvis scans with large deformations in MR-based image guided radiation therapy. In: Erdt M, Linguraru MG, Laura CO, editors. *Clinical Image-Based Procedures. Translational Research in Medical Imaging. Lecture Notes in Computer Science. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing; 2013. p. 65-73.*
 40. Ibanez L, Schroeder W, Ng L, et al. *The ITK Software Guide. 2nd ed. Clifton Park, NY: Kitware; 2005.*
 41. Silpa-Anan C, Hartley R. Optimised KD-trees for fast image descriptor matching. In: 2008 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition; 2008:1-8.
 42. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-S19.
 43. Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* 1945;26:297-302.
 44. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013.*
 45. de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, et al. Radiothérapie externe des cancers prostatiques. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S200-S209.
 46. Modat M, Cash DM, Daga P, et al. Global image registration using a symmetrical block-matching approach. *J Med Imaging* 2014;1:024003.
 47. Tsai D-Y, Lee Y, Matsuyama E. Information entropy measure for evaluation of image quality. *J Digit Imaging* 2008;21:338-347.
 48. Woodard JP, Carley-Spencer MP. No-reference image quality metrics for structural MRI. *Neuroinformatics* 2006;4:243-262.

Volumes of interest		Prostate CTV	Prostate PTV	Rectum		Bladder	
Dosimetric endpoints		D _{99%} (cGy)	V _{95%} (%)	V _{70Gy} (%)	D _{max} (cGy)	V _{50Gy} (%)	D _{max} (cGy)
CT _{ref} values		7150	96.4	5.9	7298	20.1	7770
Absolute difference between the dose calculated on the reference CT and the pseudo-CT	Patch-based method	51	0.7	0.5	52	0.2	25
	Atlas-based method	79*	1.3*	0.8*	81*	0.5*	61*
	Bulk density method	79	1.3*	0.8	80	0.5*	67*

Additional Table 1. Dose uncertainty for each pseudo-CT generation method (mean absolute DVH differences between the reference CT and the pseudo-CT) for all the volumes-of-interest

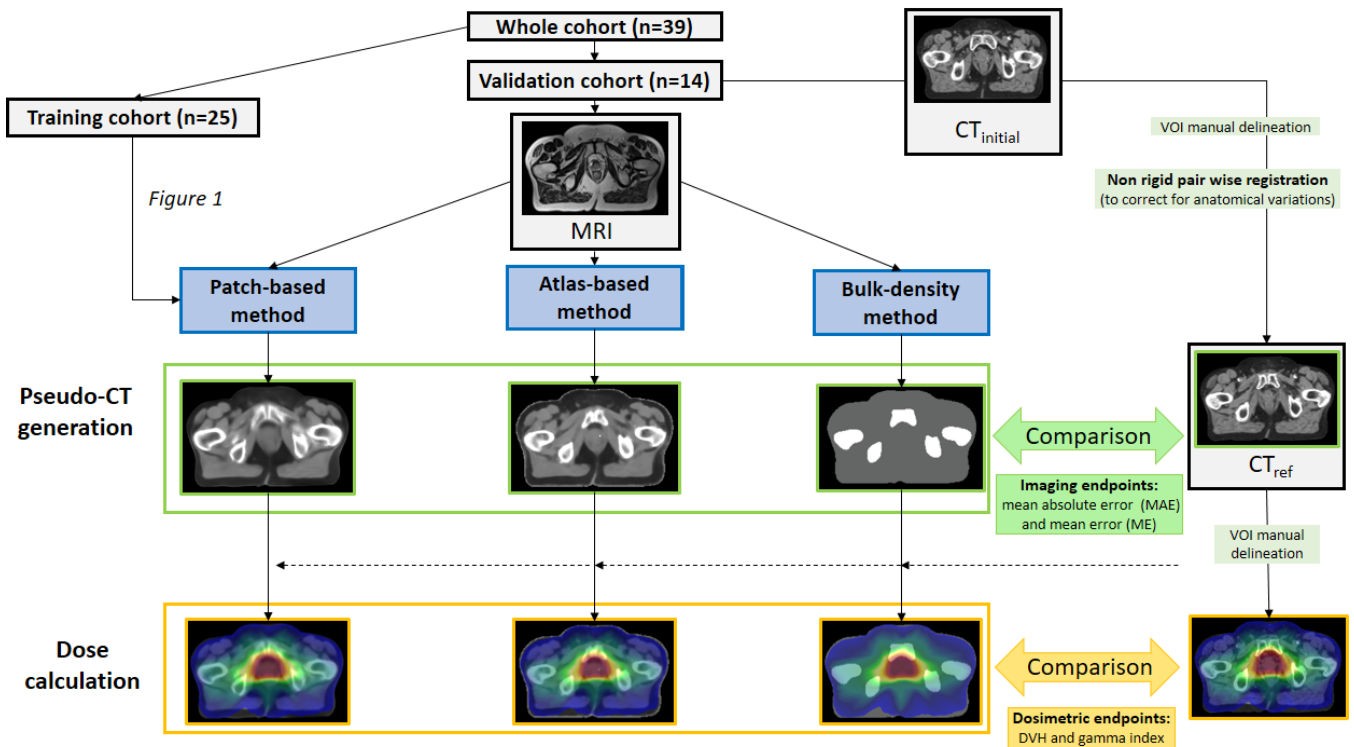
The mean values are reported for the reference CT. The mean absolute differences are also reported for the patch-based, atlas-based, and bulk density methods. The Wilcoxon test was used to compare the uncertainty of the patch-based method to those of the two other methods. Significant differences ($p < 0.05$) are displayed with the use of the symbol *.

		Patch-based method	Atlas-based method	Bulk density method
1%/1 mm, 10% low dose threshold	Gamma pass-rate (%)	98.7 ± 1.3	93.1 ± 3.0*	96.9 ± 1.5*
	Mean gamma	0.46 ± 0.19	0.89 ± 0.39*	0.65 ± 0.13*
1%/1 mm, 30% low dose threshold	Gamma pass-rate (%)	99.5 ± 1.0	94.9 ± 5.6*	96.1 ± 4.1*
	Mean gamma	0.36 ± 0.15	0.66 ± 0.22*	0.59 ± 0.15*

Additional Table 2. Mean gamma and gamma pass-rate (mean ± SD) calculated from the reference CT and pseudo-CT dose distributions

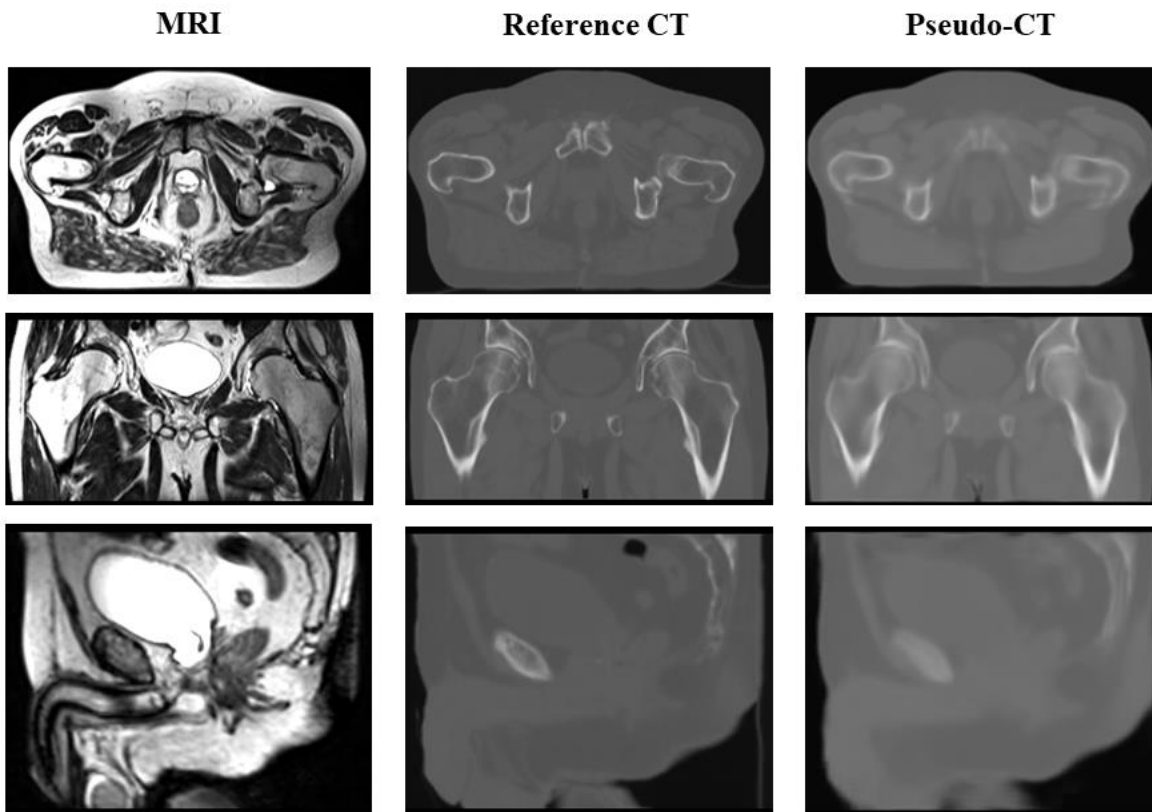
The comparison between the gamma results of the patch-based method and those of the atlas-based and bulk density methods was performed with the Wilcoxon test. Significant differences ($p < 0.05$) are displayed with the symbol *.

The gamma index analysis combines both dose difference and distance-to-agreement criteria to evaluate two dose distributions (reference versus evaluated). A mean gamma value and a gamma pass-rate were obtained for each gamma analysis. The gamma pass-rate translates the percentage of pixels/voxels with a gamma value lower than 1 given specific criteria. A low value of mean gamma and a gamma pass-rate close to 100% reflects a good agreement between the reference and evaluated dose distributions. Additionally, the differences between the two dose distributions (reference CT minus pseudo-CT) were also calculated to illustrate the DVH dose differences.

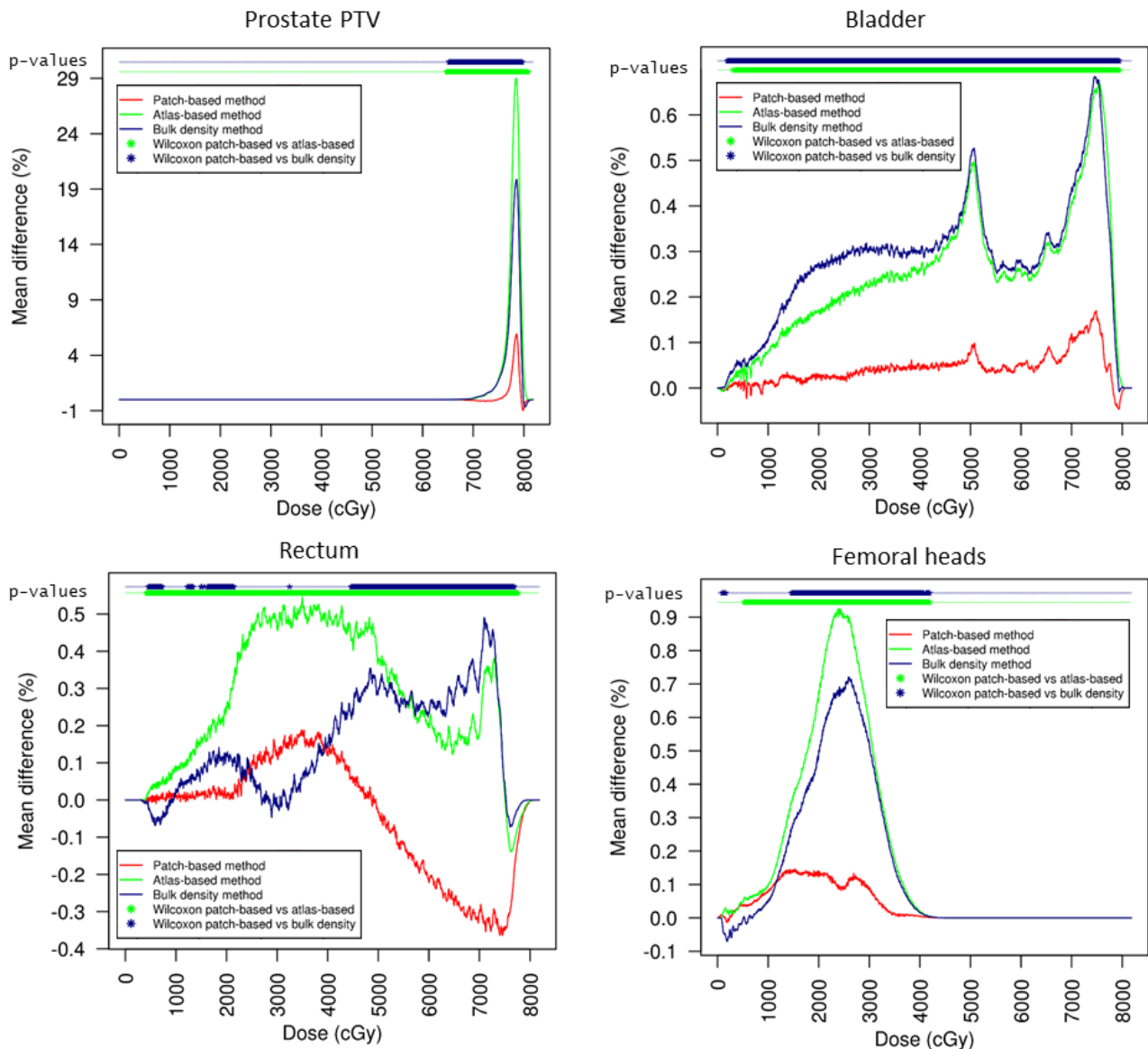


Additional Fig. 1. Workflow of the entire study, comparing the pseudo-CT generation methods

The entire cohort was divided into a training cohort and a validation cohort to compare the pseudo-CT generation methods (patch-based, atlas-based, and bulk density methods). MR images from the validation cohort were used to generate pseudo-CTs based on the three studied methods. Each pseudo-CT was compared to the reference CT according to image and dosimetric endpoints. Non-rigid pair-wise registration (intra-patients) was performed to take into account organ deformation differences between the MRI and the CT.

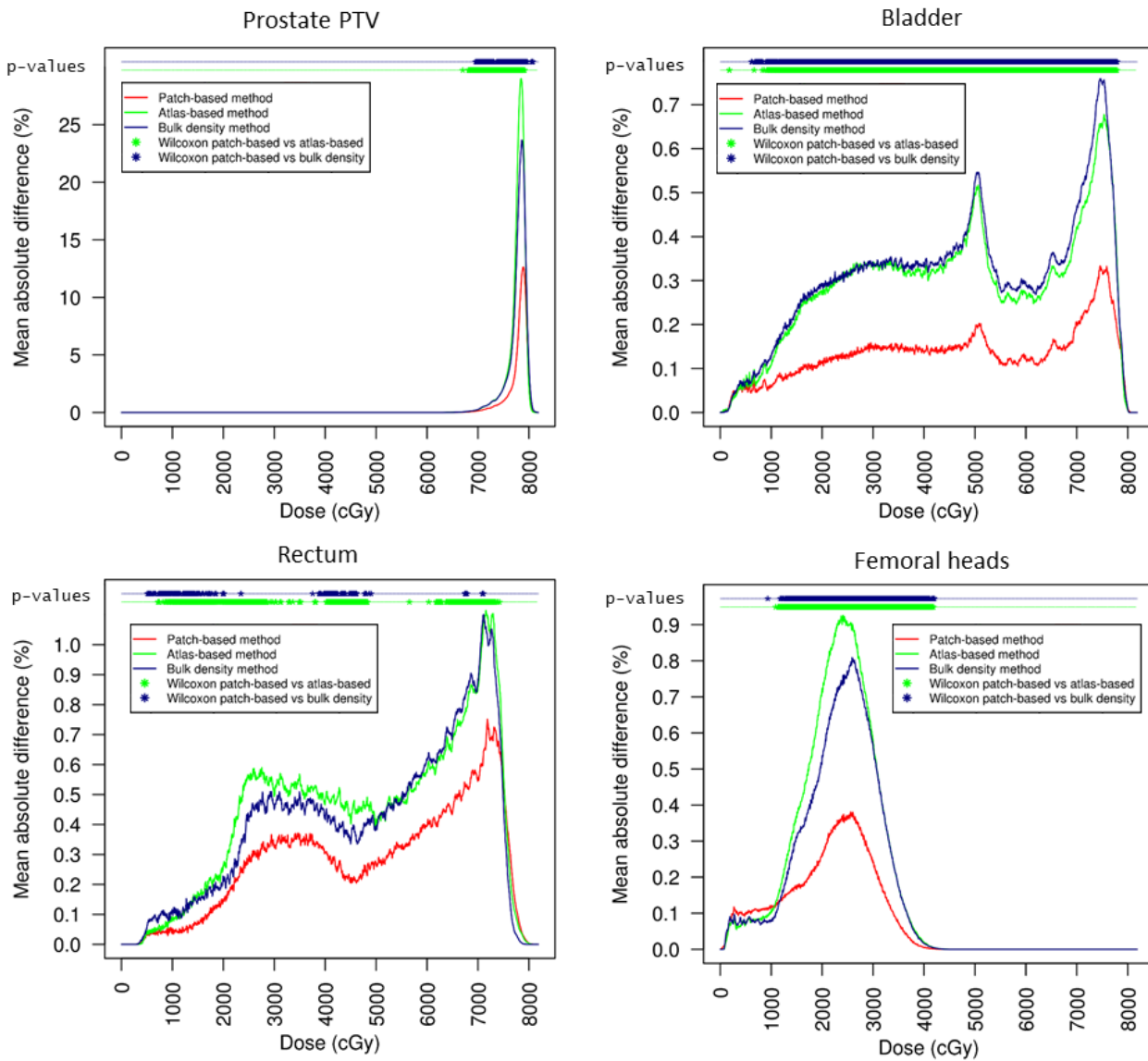


Additional Fig. 2. MRI (T_2 weighted), reference CT, and pseudo-CT, generated by the patch-based method (axial, coronal, and sagittal views)



Additional Fig. 3. Systematic dose uncertainty of each pseudo-CT generation method (mean DVH differences between the reference CT and the pseudo-CT) for the volumes-of-interest

The mean DVH differences show the systematic error of each method relative to the reference CT (under or over dose estimation). The Wilcoxon test was used to compare the DVH differences of the patch-based method to those of the atlas-based and bulk-density methods. Significant differences ($p < 0.05$) between DVHs, from pseudo-CTs of the patch-based method and those of the atlas-based and bulk-density methods, are displayed in the top of each figure using the symbol *.



Additional Fig. 4. Dose uncertainty of each pseudo-CT generation method (mean absolute DVH differences between the reference CT and the pseudo-CT) for all volumes-of-interest

Wilcoxon test was used to compare the absolute DVH differences of the patch-based method to those of the atlas-based and bulk-density methods. Significant differences ($p < 0.05$) are displayed on the top of each figure using the symbol *.

Additional appendix: GETUG recommendations for delineation and dose constraints in cases of prostate cancer radiotherapy

The external contours of the bladder and rectum were manually delineated. The rectal length was defined at 2 cm below the clinical target volume (CTV). Two clinical target volumes (CTVs) were delineated: CTV1 included the prostate and seminal vesicles, and CTV2 corresponded to the prostate only. Planning target volumes (PTVs) were generated from the CTVs by adding a 0.5 cm margin in all directions in this study (instead of 1 cm in each direction, except 0.5 cm posteriorly).

The dose constraints were $V_{50\text{Gy}} < 50\%$, $V_{72\text{Gy}} < 25\%$, and $D_{\text{max}} < 76$ Gy for the rectum; $V_{70\text{Gy}} < 50\%$ and $D_{\text{max}} < 80$ Gy for the bladder; and $D_{55\text{Gy}} < 5\%$ for the femoral heads (2, 3). The maximum dose (D_{max}) was calculated for 1.8 cc of the considered structure. The dose–volume constraints to the target volumes were $V_{95\%} > 95\%$ and $D_{\text{max}} < 107\%$ for the prostate PTV.

Additional appendix: Patch-based method to generate pseudo-CT

The patch-based method can be divided into four steps (Fig. 1): (1) an affine group-wise registration to place all the CT and MR images in the same space; (2) a feature extraction to obtain textural and gradient information from MRI, followed by a 3D patch partitioning with overlap, (3) an approximate near-neighbor search model to select the closest training patches to the target MRI patches, and (4) an aggregation scheme to generate the HU values of the pCT. The entire cohort was randomly divided into two cohorts. A training cohort was used for the first three steps of the method. A validation cohort was used for the last step.

Affine group-wise registration

An affine group-wise registration was performed to place all the training images in the same space. To accomplish this aim, a reference MR image was randomly selected from the training set, and all the training MR images were mapped to this reference using affine registrations (4). The average image of the registered training MRI was then computed. This average image was considered, and was used as the reference to which all training MRI were registered. This process was iterated five times. The final affine transforms were applied to the training CT, thereby placing all the training images in the same coordinate system.

Feature and patch extraction

To obtain textural and gradient information, three types of features were calculated from the registered training MRI: multiscale intensities, Shannon entropy, and the norm of the gradients.

Multiscale intensities: To carry out multiscale MR intensity features, Gaussian pyramids of the registered MR images were computed with three distinct levels. The shrink factor of these pyramids was $2^{(\text{Number of level} - 1)}$ and the variance of the Gaussian function was $(\frac{\text{shrink factor}}{2})^2$. Intensities of the Gaussian pyramids were then used as scale-invariant features.

Norm of the gradients: To distinguish tissue interfaces (edges) inside the MRI, gradient information was calculated by applying two derivative filters to the images. Thus, the gradients in the x and y-directions were obtained. The norm of the gradient, defined as the Euclidian distance between the gradient images, was finally calculated.

Shannon entropy: Shannon entropy describes the quantity of uncertainty in a signal (5, 6). This feature was used to obtain 3D MRI textural information. The analytical expression of Shannon entropy is the following:

$$H(X) = - \sum_{i=1}^n P_i \log_2(P_i)$$

where H is the entropy value, X is a random variable with n realizations (x_1, \dots, x_n) , and P_i is the probability of x_i . This feature was computed for each voxel using a $9 \times 9 \times 9$ mm³ sliding window.

After feature calculations, a patch extraction was conducted on the multiscale intensity (MI), norm of the gradients (G), and Shannon entropy (E), images with a sliding window. The window size was $8 \times 8 \times 8$ voxels, and the window sliding step included three voxels to reduce the calculation time.

Patch-based method building

Let $T = (M, C)$ be a training set composed of MRI $M = \{M^1, \dots, M^n\}$ and their related CT $C = \{C^1, \dots, C^n\}$ over a common image domain Ω . The purpose of the method was to compute the corresponding pCT for a new MRI M_{new} . The patch-based methods were based on the hypothesis that areas with similar MRI contents should have similar HU values in the same location. Currently, these areas are represented by MRI patches centered at each current voxel. For a patch $P_{M_{new}}(v)$ from M_{new} at location $v \in \Omega$, the k closest patches $P_{M_{knn}}^1(v), \dots, P_{M_{knn}}^k(v)$ inside the training patch set P_M were searched. These MRI patches were associated with their corresponding CT patches $P_{C_{knn}}^1(v), \dots, P_{C_{knn}}^k(v)$. The CT patches were then aggregated to estimate the patch $P_{pCT}(v)$ from the pCT. One way to aggregate the CT patches was to carry out a point-wise aggregation expressed by the following formula:

$$P_{pCT}(v) = \frac{\sum_{i=1}^k w(P_{M_{new}}(v), P_{M_{knn}}^i(v)) P_{C_{knn}}^i(v)}{\sum_{i=1}^k w(P_{M_{new}}(v), P_{M_{knn}}^i(v))}$$

when the weight function $w(P, P')$ between patches is $w(P, P') = e^{-\frac{\|P - P'\|_2^2}{2\sigma^2}}$, where σ is the standard deviation computed from the MRI training patches.

In our study, the k nearest-neighbor search was performed by using an approximated near neighbor method (ANN), the randomized KD-trees (7). As preconized by Wachinger et al. (8) the intensity patch $P(v)$ was replaced by a feature vector $D(v)$ to consider textural, gradient, and spatial information. This vector was the concatenation of a multiscale intensity patch $MI(v)$, the norm of the gradient patch $G(v)$, the Shannon entropy patch $E(v)$, and the xyz -Cartesian coordinates of v . Each component of $D(v)$ was normalized to ensure that its contributions were independent of their magnitudes and depended only on some given weights (g , e , and c). The analytical expression of $D(v)$ becomes

$$D(x) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma_{MI}|MI(v)|^{1/2}} MI(v) \\ \frac{g^{1/2}}{\sigma_G|G(v)|^{1/2}} G(v) \\ \frac{e^{1/2}}{\sigma_E|E(v)|^{1/2}} E(v) \\ \frac{c^{1/2}}{\sigma_x} x \\ \frac{c^{1/2}}{\sigma_y} y \\ \frac{c^{1/2}}{\sigma_z} z \end{pmatrix}$$

where g , e , and c , are the positive weights, $| \cdot |$ denotes the number of voxels inside patches, and σ denotes the standard deviation of the patch. The randomized KD-trees parameters and the weight values are the following: number of KD-trees = 20, number of checks = 3000, $g = 0.3$, $e = 0.5$, $c = 0.6$ (g , e , and c , were chosen based on experiments).

Patch-based method application

The validation MR images were registered into the same coordinate space as the training set based on affine transforms. Feature images were computed from the registered MRI, and patch extraction was carried out. The randomized KD-trees were applied to the feature patches. A multipoint-wise aggregation was then performed on the CT training patches, selected by the KD-trees, to build the pCTs. The multipoint-wise aggregation is defined by the following formula,

$$P_{pCT}(v) = \frac{1}{n} \sum_{y=1}^n \frac{\sum_{i=1}^k w(P_{(y)Mnew}(v), P_{(y)Mknn}^i(v)) P_{(y)Cknn}^i(v)}{\sum_{i=1}^k w(P_{(y)Mnew}(v), P_{(y)Mknn}^i(v))}$$

where n is the number of times the patches meet the location v .

Subsequently, the inverse affine transforms were applied to the pCTs to return them to their native space.

Compared to the patch-based method published by Andreasen et al.(9), an affine group-wise registration was performed to place the CT and MR images in the same space (only for the training step), and the ANN search was carried out with randomized KD-trees. MR intensities and features were jointly used to improve the efficiency of the randomized KD-trees. The ANN search was not constrained by a neighborhood but was performed by using spatial information, thus improving the robustness of anatomical variability.

4.2.1.3. Conclusion suite à l'article

La différence d'anatomie entre les images CT et IRM est une problématique importante dans la région pelvienne. Elle est peu discutée dans la littérature. Dans cette étude, l'impact des gaz dans le rectum sur la précision dosimétrique a été évalué. Maspero et al. (10) ont proposé d'évaluer ce biais en termes de MAE et de ME.

La méthode basée patches, développée en 2018, a montré une précision dosimétrique acceptable ($< 1\%$), cependant son temps de génération d'un pseudo-CT (162 min sans GPU) est un frein pour une mise en œuvre clinique. Nous avons ensuite évalué des méthodes de deep learning, qui ont l'avantage d'être plus rapide pour générer un pseudo-CT.

4.2.2. Méthodes d'apprentissage profond (deep learning)

4.2.2.1. Introduction

Nous avons évalué les précisions image et dosimétrique de plusieurs méthodes de deep learning pour la génération de pseudo-CT à partir d'IRM, avec la même cohorte de patients que l'étude présentée précédemment. Deux réseaux ont été évalués et comparés, U-Net et GAN, avec différents paramètres et fonctions de coût. Six méthodes de deep learning ont ainsi été comparées. Celles-ci ont également été comparées à la méthode basée patches (méthode la plus précise dans l'étude précédente). L'étude comparative est présentée dans l'article suivant, qui a été accepté dans le journal IJROP (11).

4.2.2.2. Article "Comparison of deep learning-based and patch-based methods for pseudo-CT generation in MRI-based prostate dose planning"

Comparison of deep learning-based and patch-based methods for pseudo-CT generation in MRI-based prostate dose planning

Axel Largent¹, PhD; Anaïs Barateau¹, MSc; Jean-Claude Nunes¹, PhD; Eugenia Mylona¹, MSc; Joël Castelli¹, MD; Caroline Lafond¹, PhD; Peter B. Greer^{2, 3}, PhD; Jason A. Dowling⁴, PhD; John Baxter¹, PhD; Hervé Saint-Jalmes¹, PhD; Oscar Acosta¹, PhD; Renaud de Crevoisier¹, MD

Comparison of Deep Learning-Based and Patch-Based Methods for Pseudo-CT Generation in MRI-Based Prostate Dose Planning

Axel Largent, PhD,* Anaïs Barateau, MSc,* Jean-Claude Nunes, PhD,* Eugenia Mylona, MSc,* Joël Castelli, MD,* Caroline Lafond, PhD,* Peter B. Greer, PhD,^{Y,Z} Jason A. Dowling, PhD,^X John Baxter, PhD,* Herve´ Saint-Jalmes, PhD,* Oscar Acosta, PhD,* and Renaud de Crevoisier, MD*

*Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France;

^YSchool of Mathematical and Physical Sciences, University of Newcastle, Newcastle, Australia;

^ZDepartment of Radiation Oncology, Calvary Mater, Newcastle, Australia; and ^XCSIRO Australian e-Health Research Centre, Herston, Queensland, Australia

Received Feb 14, 2019, and in revised form Aug 16, 2019. Accepted for publication Aug 22, 2019.

Summary

Various methods have recently been developed to generate pseudo-CT images for magnetic resonance imaging-based prostate dose planning. Several generative adversarial networks and U-Net deep learning methods with different loss functions and parameters were investigated in this study. In comparison with the patch-based method, these methods appear particularly promising for clinical use, owing to their low image and dose

Purpose: Deep learning methods (DLMs) have recently been proposed to generate pseudo-CT (pCT) for magnetic resonance imaging (MRI) based dose planning. This study aims to evaluate and compare DLMs (U-Net and generative adversarial network [GAN]) using various loss functions (L2, single-scale perceptual loss [PL], multiscale PL, weighted multiscale PL) and a patch-based method (PBM).

Methods and Materials: Thirty-nine patients received a volumetric modulated arc therapy for prostate cancer (78 Gy). T₂-weighted MRIs were acquired in addition to planning CTs. The pCTs were generated from the MRIs using 7 configurations: 4 GANs (L2, single-scale PL, multiscale PL, weighted multiscale PL), 2 U-Net (L2 and single-scale PL), and the PBM. The imaging endpoints were mean absolute error and mean error, in Hounsfield units, between the reference CT (CT_{ref}) and the pCT. Dose uncertainties were quantified as mean absolute differences between the dose volume histograms (DVHs) calculated from the CT_{ref} and pCT obtained by each method. Three-dimensional gamma indexes were analyzed.

Results: Considering the image uncertainties in the whole pelvis, GAN L2 and U-Net L2 showed the lowest mean absolute error (≤ 34.4 Hounsfield units). The mean errors were not different than 0 ($P \leq .05$). The PBM provided the highest uncertainties. Very

Corresponding author: Axel Largent, PhD; E-mail: axel.largent@hotmail.fr

This work was supported by Cancer Council New South Wales research grant rg11-05, the Prostate Cancer Foundation of Australia (Movember Young Investigator grant yi2011), and Cure Cancer Australia.

Disclosures: none

Supplementary material for this article can be found at available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>.

Acknowledgments The authors thank Eugenia Mylona for her contribution to statistical analyses, especially her strong expertise in permutation tests.

uncertainties, as well as fast calculation time.

few DVH points differed when comparing GAN L2 or U-Net L2 DVHs and CT_{ref} DVHs ($P \leq 0.05$). Their dose uncertainties were 0.6% for the prostate planning target Volume V_{95%}, 0.5% for the rectum V_{70Gy}, and 0.1% for the bladder V_{50Gy}. The PBM, U-Net PL, and GAN PL presented the highest systematic dose uncertainties. The gamma pass rates were >99% for all DLMs. The mean calculation time to generate 1 pCT was 15 s for the DLMs and 62 min for the PBM.

Conclusions: Generating pCT for MRI dose planning with DLMs and PBM provided low-dose uncertainties. In particular, the GAN L2 and U-Net L2 provided the lowest dose uncertainties together with a low computation time. Crown Copyright 2019 Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) is clearly superior to computed tomography (CT) for organ delineation and could therefore improve tumor targeting in dose planning.¹ However, MRI does not provide electron density information that is necessary for dose calculation. To overcome this issue, several methods have been developed to generate pseudo-CTs (pCTs) for MRI-based dose planning.^{2,3} These methods can be divided into 4 categories: bulk density methods (BDM)⁴⁻⁸; probabilistic methods⁹; atlas-based methods (ABM)¹⁰⁻¹⁷; and more recently, machine learning methods such as patch-based methods (PBM), including random forest modeling¹⁸⁻²² and deep learning methods (DLMs).²³⁻²⁹ The BDMs assign homogeneous densities to the volumes of interest (VOIs) that are manually delineated from the patient's MRI. Probabilistic methods use a probability density function to determine the corresponding Hounsfield Unit (HU) of each voxel of the patient's MRI. The ABMs involve complex nonrigid registrations of CT-MRI atlases with the patient's MRI, followed by a CT fusion step to obtain the pCT. The PBMs select the k closest CT patches from a training cohort for a given MRI patch from the patient. The selected CT patches are then fused to generate the corresponding pCT patch. This process is reiterated for each patient's MRI patch to obtain the whole pCT.

DLMs enable the computational models that are composed of multiple processing layers to learn representations of data with multiple levels of abstraction.³⁰ Deep learning has recently been introduced in radiation therapy for multiple applications, such as image segmentation, image processing and reconstruction, image registration, treatment planning, and radiomics.³¹⁻³⁷ DLMs have been more recently proposed for pCT generation from MRI.³⁸⁻⁴³ They are particularly appealing because of their fast computation time. These methods model relations between the HU values of the CTs and the intensities of the MRIs by training neural networks. Once the optimal network parameters are estimated, the model can be finally applied to a test patient MRI to generate its corresponding pCT. One of the first DLMs for pCT generation from MRI was based on the U-Net architecture (U-Net DLM).²³ More

recently, DLMs that use a generative adversarial network (GAN DLM) architecture have also been proposed (Fig. 1).^{24,25,27,29,44} with the theoretical advantage of GAN compared with U-Net to provide more realistic pCTs by obtaining an adversarial feedback from a discriminator network. Although GAN and U-Net DLMs provide promising preliminary results, they most often use a standard loss function (L2 and L1 norms), which may also produce blurring and loss of details.²⁹ Perceptual loss could overcome this issue by mimicking human visual perception using similar features (such as multiscale features), but it has never been investigated in this pCT generation application.⁴⁵⁻⁴⁷ Network hyperparameters such as layer level, the number and weight associated with each level (for perceptual loss), and the discriminator weight compared with the generator weight can also affect the image accuracy. Overall, all these DLM configurations lack a thorough dose evaluation for pCT generation from MRI.

We previously showed that PBM provided lower imaging and dose uncertainties in the pelvis compared with ABM and BDM.²⁰ PBM was found to be faster than ABM. In another study, the U-Net DLM with L2 loss function has been shown to provide better imaging results than the ABM, similar dosimetric results as the ABM, and fewer uncertainties than BDM.⁴⁸ However, even though the PBMs and DLMs can be considered the most suitable methods for MRI-based dose planning, they have never been compared. Finally, U-Net and GAN DLMs have never been dosimetrically compared in the literature.

This study aims to evaluate and compare the U-Net and GAN DLMs using various hyperparameters and loss functions (L2, single-scale PL, multiscale PL, weighted multiscale PL), in addition to PBM, for prostate cancer MRI-only dose planning.

Methods and Materials

Thirty-nine patients received a volumetric modulated arc therapy for localized prostate cancer. The ethics approval for the study protocol was provided by the local area health ethics committee, and informed consent was obtained from

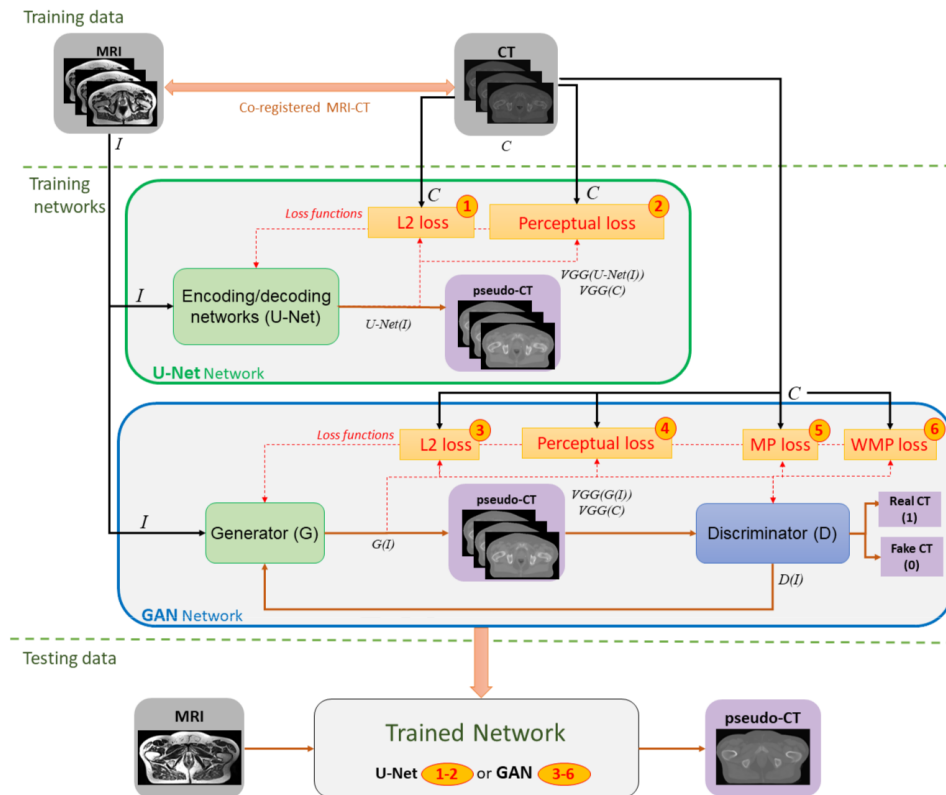


Fig. 1. U-Net and generative adversarial network (GAN) deep learning trained architectures with different implemented loss functions. I corresponds to the training MRI and C to the corresponding training CT. Two deep learning neural networks (U-Net and GAN) were trained with 4 loss functions (L2 loss, single-scale perceptual loss, multiscale perceptual [MP] loss, and weighted multiscale perceptual [WMP] loss) yielding 6 different deep learning training strategies: U-Net with L2 loss (U-Net L2), U-Net with single-scale perceptual loss (U-Net PL), GAN with L2 loss (GAN L2), GAN with single-scale perceptual loss (GAN PL), GAN with multiscale perceptual loss (GAN MPL), and GAN with weighted multiscale perceptual loss (GAN WMPL). For each patient from the training database, the CT and MRI training images were first nonrigidly coregistered. The deep learning method (DLM) architecture of the U-Net was symmetrical, with N encoding and decoding units each. The contracting path consisted of 12, 3x3 convolution layers with stride 2 for down-sampling, each followed by batch normalization and ReLU activation function. To train the U-Net DLM, 2 different loss functions were implemented: L2 loss and single-scale perceptual loss. The VGG16 network was used to compute the features inside the CT and pseudo-CT (pCT) images. The training of the GAN consists of 2 competing multilayer networks: the generator and the discriminator. The generator is used as a regression model to provide pCTs from magnetic resonance images (MRIs). The generator employed in this study has the same architecture than the previously described U-Net. The discriminator aims to distinguish the real image (ground truth) from the realistic fake image (pCT) produced by the generator. The GANs are formulated mathematically as a minimax game between these 2 networks, which is solved by alternating gradient optimization. The input data of the generator are MRI and registered CT images that provide pCTs. Then, the discriminator classifies these pCTs as real or fake CTs until the discriminator cannot determine whether the pCT looks like a real CT or not. In the testing step, for a new given test patient, the MRI goes through the trained network to obtain the corresponding pCT.

all patients.¹⁰ The study follows the same workflow described in our previous study.²⁰

Image acquisition

Patients had both an initial CT ($CT_{initial}$) and 3T MRI in the treatment position (Appendix 1, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).²⁰ The CT scans were acquired with a GE LightSpeedRT large-bore scanner or a Toshiba Aquilion. The MRI was acquired with a 3T Siemens Skyra MRI scanner. For MRI acquisition, 3D T_2 -weighted SPACE sequences were considered with the following

parameters: TE = 102 ms, TR = 1200 ms, flip angle = 35°, field-of-view = 430 x 430 x 200 mm³, and voxel size = 1.6 mm³.

MRI preprocessing and inpatient CT to MRI registration

The T_2 -weighted images were preprocessed for normalization and correction of image nonuniformity (Appendix 2, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). Even if the delay between the acquisition of $CT_{initial}$ and MRI was kept as short as possible, the patient

anatomy could still be different between acquisitions. To minimize these pelvic anatomy variations between CT and MRI,¹⁰ each CT_{initial} was registered to its corresponding MRI by using a rigid registration⁴⁹ followed by a nonrigid registration.⁵⁰ This registered CT was considered as the reference (CT_{ref}).

For all pCT generation methods, the entire cohort (39 patients) was randomly split 3 times with nonrepeated patients between training (n = 25) and validation cohorts. For validation, the model was trained independently on each of the 3 different training cohorts. The patients in the validation cohorts were all different (14 | 14 | 11 patients, respectively). Thus, the number of patients in the training/validation cohorts were 25/14, 25/14, and 25/11.

PBM for pseudo-CT generation

The PBM is detailed in reference 20 and Appendix 3 (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). To summarize, this method can be divided into the 4 following steps.

1. An interpatient rigid and affine group-wise registration was performed to match all preprocessed MR images into the same coordinate system. Then, the obtained transformations were applied to the corresponding CT images to propagate them into the same coordinate system.

2. A feature extraction step was performed to obtain spatial, textural, and gradient information from the registered MRI, followed by patch partitioning with overlap.⁵¹ The selected features were the multiscale MR intensities, Shannon entropy, and the norm of the gradient.⁵¹ The patch partitioning was conducted on each feature image and the related CT image. The Cartesian coordinates of the centered location of the patches were used as the spatial information.

3. An approximate nearest neighbor search model⁵² was generated to select the training patches closest to the target MRI patches. Several randomized KD-trees were trained on the full training feature patch set. These KD-trees aimed to organize the feature patches in a data structure, thereby performing the nearest neighbor search more efficiently. The feature patches from the target MRI were iteratively given as the input of the randomized KD-trees. Ten feature patches (from the training cohort) closest to the target feature patches were then successively selected. After each iteration, only the CT patches related to the 10 closest feature patches were stored.

4. A multipoint-wise aggregation scheme was conducted to generate the pCT patches. For each target feature patch centered at a location v , only the closest related CT patches near v were fused by weighted means. The weights were obtained by computing the normalized Euclidian distances between the target feature patch

and the closest feature patches. The weighted mean was used to estimate the pCT HU value at location v .

The PBM was implemented in C++ using the Insight ToolKit library.⁵³ The training computation time was approximately 24 hours (without GPU and cluster architecture).

DLMs for pseudo-CT generation

Figure 1 depicts the overall workflow of the compared DLMs with distinct implemented loss functions. As illustrated, 2 different networks (U-Net and GAN) trained with different loss functions constituted a set of training strategies: (1) U-Net with L2 loss (U-Net L2); (2) U-Net with single-scale perceptual loss (U-Net PL); (3) GAN with L2 loss (GAN L2); (4) GAN with single-scale perceptual loss (GAN PL); (5) GAN with multiscale perceptual loss; and (6) GAN with weighted multiscale perceptual loss.

U-Net DLM

The U-Net DLM was implemented based upon a 2D architecture similar to the one proposed by Han.²³ This architecture was composed of 2 networks called encoding and decoding parts. The encoding part aimed to extract the multiscale features from the target MRI. This network was composed of 12 convolutional layers, followed by batch normalization and ReLu activation functions.⁵⁴ The filter numbers of these layers were 64, 64, 128, 128, 256, 256, 256, 512, 512, 512, 512, and 512, and the filter size was 3 x 3 (stride = 1). To obtain multiscale information, some of the features were down-sampled using convolutional layers with a filter size of 2 x 2 and stride = 2.

The decoding part aimed to gradually reconstruct the pCT using the features computed in the encoding part. This network was a mirror version of the encoding part. For feature up-sampling, transposed 2D convolutional layers were used with a filter size of 2 x 2 and stride = 2. To obtain the pCT, the last layer of the decoding part was a convolution layer with 1 filter (size = 1 x 1).

One of the differences between our U-Net DLM and the one proposed by Han²³ is how feature map down-sampling and up-sampling were performed. We used 2D convolutional filters (with stride = 2 x 2) and 2D transpose convolutional filters, instead of max pooling and up pooling as suggest by Han.²³ The advantage of using these convolutional filters is that their related weights can be optimized during the training process, allowing computation of new features for better data representation. Conversely, the max pooling is a fixed operation where no new feature is computed. Additionally, we added batch normalization after some convolutional layers to improve the convergence of the loss function during the gradient

descent. Finally, the number of convolutional layers linking the encoding and decoding parts was decreased. The aim of

this change was to reduce the blur effect in pCTs, which arises when applying too many convolution filters to the low resolution feature maps.

As shown in Figure 1, to train our U-Net DLM, 2 different loss functions were implemented: L2 loss^{23,29} and single-scale perceptual loss.⁴⁵ The L1 loss function was not considered in this study because it was used as an evaluation metric (see imaging endpoints section). The L2 loss aimed to minimize the differences between the CT and pCT voxels. This loss function was defined as:

$$L_{U-Net}(I, C) = \|C - U-Net(I)\|_2^2$$

Where I is the MRI, C is the corresponding CT, $U-Net(I)$ is the pCT generated by the U-Net, and $\| \cdot \|_2^2$ is the L2 norm.

The single-scale perceptual loss mimics the human visual system to compare CT and pCT images using similar features as opposed to only the intensities.^{24,45} The VGG16 network was pretrained from the ImageNet data set, available in Keras,⁵⁵ and used to compute the features inside the CT and pCT images. The choice of VGG16 was justified because this network is often used for perceptual loss computation in the literature and appears relevant for different tasks (image deblurring, super resolution, etc)^{45,55} The perceptual loss function was defined as:

$$L_{U-Net}(I, C) = \|VGG(C) - VGG(U-Net(I))\|_2^2$$

where VGG is the output of the 7th VGG16 convolutional layer. The choice 7th VGG layer is justified in Appendix 4.1 (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).

GAN DLM

The GAN DLM architecture was composed of 2 networks: a generator (G) and a discriminator (D), which were trained in competition with each other and illustrated in Figure 1.

Generator network

The generator network aimed to provide pCTs from the patient MRIs. The generator network used a 2D architecture identical to the previously described U-Net DLM. Besides the previously defined L2⁵⁶ and single-scale perceptual loss functions, two multiscale versions of perceptual losses were implemented, including a weighted multiscale implementation.

The evenly weighted multiscale perceptual loss aimed to first compute the L2 norm between the CT and pCTs feature for some VGG layers. These layers correspond to each scale change in the VGG architecture. Then, the obtained L2 norms integrated in the perceptual loss were averaged considering the multiscale information of each layer (Appendix 4.2, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).

1016/j.ijrobp.2019.08.049). This multi-scale perceptual loss was described as:

$$L_G(I, C) = \frac{1}{card(S)} \sum_{i \in S} \|VGG_i(C) - VGG_i(G(I))\|_2^2$$

Where $S = \{2, 5, 7, 10, 13\}$, I is the MRI, C is the corresponding CT, $G(I)$ is the pCT produced by the generator, VGG_i is the i^{th} VGG16 convolutional layer, and $\| \cdot \|_2^2$ is the L2 norm.

The weighted version of multiscale perceptual loss follows the same principle as the loss described previously. However, the L2 norms obtained from the VGG layers were weighted to give more importance to the layers yielding the lowest mean absolute error (MAE) (Appendix 4.2, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). The weighted multi-scale perceptual loss was described as follows:

$$L_G(I, C) = \frac{1}{card(S)} \sum_{i \in S} w_i \|VGG_i(C) - VGG_i(G(I))\|_2^2$$

Where $w_i = e^{-MAE_i(C, G(I))}$ with MAE_i is the mean absolute error between CTs and pCTs generated by the GAN using the i^{th} VGG16 convolutional layer for perceptual loss computation. The considered MAEs were computed inside the whole pelvis.

Discriminator network

The discriminator network aimed to classify the generated pCT image as real or fake CT. Thus, the output of this network is a probability value ranging between 0 and 1 depending on whether the generated pCT seems to be fake or real, respectively. The architecture was composed of 6 convolutional layers and 1 fully connected layer. Each convolutional layer was followed by batch normalization and Leaky-ReLu activation functions. The number of filters for these layers were 8, 16, 32, 64, 64, and 64.

The filter size was 3x3 (stride = 2) for the first 4 layers and 1x1 (stride = 1) for the remaining layers. The fully connected layer had 1 filter followed by a sigmoid activation function. The loss function of the discriminator was a binary cross entropy^{29, 45, 57} defined as:

$L_D(G(I), C) = - \sum_{i=1}^n C_i \log(G(I)_i) + (1 - C_i) \log(1 - G(I)_i)$, where $G(I)$ is the pCT computed by the generator from the target MRI I, C is the corresponding CT, and n is the number of voxels inside the C and I images. The generator and discriminator losses were combined to form the following adversarial loss:

$L_{adversarial}(I, C) = \lambda_1 L_D(I, C) + \lambda_2 L_G(I, C)$, where I is the MRI, C is the corresponding CT, $L_D(I, C)$ is the discriminator loss, $L_G(I, C)$ is the generator loss, and λ_1 and λ_2 are the weights for the discriminator and generator losses, respectively. The discriminator was first trained using the discriminator loss, followed by the generator training using the fully adversarial loss. These training steps were performed iteratively and stopped when the discriminator could not accurately

determine whether the pCTs provided by the generator looked like true or false CTs.

Training of the U-Net and GAN methods

The U-Net and GAN DLMs were trained using anatomically paired data: axial 2D slices of the training CT and MR images (3600 slices). Data augmentation was performed to increase the size of the training cohort. It was conducted by randomly applying affine registrations on the slices (translated by -5% to 5% per axis, rotated by -10 to 10°, sheared by -10 to 10°). A minibatch size of 5 slices and 300 epochs was considered. The choice of this minibatch size is detailed in [Appendix 4.3](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049) (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). The network parameters were optimized using the Adam algorithm.⁵⁸ The parameters of this algorithm were $\beta_1 = 0.9$, and $\beta_2 = 0.999$. For the GAN, the weights of the discriminator and generator loss functions were $l_1 = 5$ and $l_2 = 1$, respectively. The convergence curves of the GAN with perceptual loss (generator and discriminator) are pre-sented in [Appendix 4.4](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049) (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).

The U-Net and GAN DLMs were implemented in Python using Keras.⁵⁹ The training computation time of each network was approximately 24 hours with a GPU Nvidia GTX 1070 TI 8 GB.

The stochastic effect on the training of each pCT generation method (U-Net, GAN, and PBM) was assessed by repeating 3 pCT generations (training and validation) for each group (25/14, 25/14, and 25/11) and for each method ([Appendix 5](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049), available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).

Delineation and dose calculation on reference CT and pseudo-CT

Organ delineation was performed on CT_{ref} by a senior oncologist in agreement with the GETUG/RECORD group recommendation ([Appendix 6](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049), available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).⁶⁰ The contours were rigidly propagated from CT_{ref} to pCT.

A volumetric modulated arc therapy was planned on the CT_{ref} images with the Pinnacle v.9.10 (Philips) treatment planning system for prostate and seminal vesicles. The collapsed cone convolution algorithm was used for dose calculation. A sequential treatment was delivered with a total dose of 50 Gy to the prostate and seminal vesicles, followed by a boost of 28 Gy in the prostate (at 2 Gy per fraction). GETUG dose-volume constraints were applied to the organs-at-risk ([Appendix 6](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049), available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).⁶⁰ The beam parameters used to compute the dose from CT_{ref} were used to calculate the dose from pCT.

Endpoints and statistical analyses

Imaging and dosimetric endpoints were considered for the 39 patients in a cross validation, using the 7 pCT generation configurations: PBM, U-Net with L2 loss (U-Net L2), U-Net with single-scale perceptual loss (U-Net PL), GAN with L2 loss (GAN L2), GAN with single-scale perceptual loss (GAN PL), GAN with multiscale perceptual loss, and GAN with weighted multiscale perceptual loss.

Imaging endpoints

To compare the imaging accuracy of different pCT generation methods, a voxel-wise comparison of the HU between CT_{ref} and pCT was performed. To accomplish this, the MAE and the mean error (ME) were calculated between the CT_{ref} and pCT obtained from the 7 configurations. These endpoints were defined as:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |HU_{CTref}(i) - HU_{pCT}(i)| \text{ and } ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n HU_{CTref}(i) - HU_{pCT}(i).$$

They were calculated in the entire body, soft tissues (prostate, rectum, and bladder) and pelvic bones (femoral heads). [Table E1](#) lists the mean HU values of the CT_{ref} inside each VOI.

Dosimetric endpoints

The accuracy of the methods was first evaluated by computing the dose uncertainty (MAE) and systematic dose uncertainty (ME). The dose uncertainty was defined by the differences in mean absolute values across dose volume histograms (DVHs) calculated from the dose on the CT_{ref} and the pCTs. The systematic dose uncertainty was computed as the mean DVH differences between the CT_{ref} and pCT. These uncertainties were reported for the RTOG/GETUG reference DVH points^{60,61} and the entire DVH of the VOI (prostate planning target volume, bladder, rectum, and femoral heads). The DVH bin size was 5 cGy. The mean dose (D_{mean}) was also considered. A spatial dose evaluation was finally conducted by performing 3D gamma analyses (local, 1%/1 mm, dose thresholds 10% and 30%) using the dose distributions from CT_{ref} and pCTs.

Statistical analysis

Wilcoxon signed-rank tests were performed to compare the endpoints. For the MAE (image and dose), these tests were used to compare the lowest MAE among all the methods to the MAE of each other method and also to compare MAE of the GAN PL method to the MAE of the U-Net PL. For the ME (image and dose), these tests were used to compare the ME of each method to 0 (null distribution). For the DVH comparisons across the pCT generation methods, a nonparametric permutation test was performed⁶² to control the presence of false positives in case of multiple statistical tests (5 cGy DVH bin-wise). In

Table 1 Imaging endpoints comparing the reference CT with the pseudo-CTs obtained by each method for the entire pelvis, soft tissue, and bone

Endpoints (HU)		Methods used to generate pseudo-CT							
		Patch-based method	U-Net methods			GAN methods			
			L2	PL	L2	PL	MPL	WMPL	
Entire pelvis	MAE	44.7 ± 11.4*	34.4 ± 7.7	36.8 ± 6.0* ^Y	34.1 ± 7.5	34.9 ± 6.4*	35.6 ± 6.2*	35.1 ± 6.8*	
	ME	9.9 ± 18.1*	-1.0 ± 14.2	3.3 ± 13.6	-1.1 ± 13.7	4.1 ± 13.9	1.9 ± 13.3	1.2 ± 14.0	
Soft tissue only	Entire soft tissues	MAE	36.4 ± 11.3*	26.7 ± 6.4	29.2 ± 5.2* ^Y	26.5 ± 6.4	27.1 ± 5.3*	27.8 ± 5.0*	27.4 ± 5.6*
		ME	6.0 ± 19.0	-2.6 ± 14.7	0.9 ± 14.0	-2.8 ± 14.3	1.3 ± 14.8	-0.6 ± 14.1	-1.2 ± 14.8
	Prostate (CTV)	MAE	20.6 ± 6.0*	18.1 ± 5.2	22.2 ± 4.9* ^Y	17.7 ± 4.49	23.3 ± 5.9*	21.6 ± 3.7*	22.9 ± 5.8*
		ME	8.2 ± 15.0*	0.8 ± 12.9	14.4 ± 11.5*	0.3 ± 12.0	16.8 ± 11.5*	12.3 ± 11.2*	13.9 ± 13.8*
	Bladder	MAE	21.1 ± 9.0*	18.6 ± 7.4	19.3 ± 10.0	18.8 ± 8.9	19.6 ± 9.3	20.2 ± 10.0	19.9 ± 9.3*
		ME	10.7 ± 14.0*	3.4 ± 13.6	5.3 ± 16.6*	3.7 ± 14.6	7.7 ± 15.5*	3.4 ± 16.4	5.7 ± 16.4*
	Rectum	MAE	78.0 ± 60.5*	65.0 ± 65.7	68.6 ± 66.1 ^Y	68.3 ± 64.4	72.9 ± 68.6	69.2 ± 65.5	71.3 ± 68.5
		ME	7.0 ± 73.2*	-24.0 ± 72.5	-17.5 ± 74.1	-20.5 ± 73.6	-11.3 ± 78.9	-16.6 ± 76.3	-16.0 ± 77.2
Bone only	Whole pelvic bone	MAE	143.6 ± 27.8*	125.3 ± 22.0*	126.3 ± 22.1*	123.9 ± 20.6	127.9 ± 22.3*	127.1 ± 21.1*	126.7 ± 21.2*
		ME	58.3 ± 45.5*	20.2 ± 42.3*	32.7 ± 41.8*	19.4 ± 41.4*	39.7 ± 40.8*	31.8 ± 41.4*	28.8 ± 41.3*
	Femoral heads	MAE	109.3 ± 27.0*	102.0 ± 24.4*	103.8 ± 22.5*	100.2 ± 20.4	104.7 ± 21.5*	104.9 ± 19.2*	104.6 ± 20.9*
		ME	36.5 ± 49.9*	5.0 ± 49.5	21.9 ± 48.8*	5.1 ± 47.2	29.8 ± 48.0*	16.9 ± 48.1*	19.6 ± 48.0*

Abbreviations: CTV: clinical target volume; MAE: mean absolute error; ME: mean error; GAN: generative adversarial network; U-Net L2: U-Net using a L2 loss; U-Net PL: U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN L2: generative adversarial network using a L2 loss; GAN PL: generative adversarial network using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN MPL: generative adversarial network using a multiscale perceptual loss; GAN WMPL: generative adversarial network using a weighted multiscale perceptual loss.

The imaging endpoint values are expressed as mean ± standard deviation.

34. The Wilcoxon test was used, first to compare the MAE of the GAN with L2 loss to those of the other methods, and second to compare the ME of the methods to a null distribution. Significant differences were considered at $P \leq 0.05$.

^Y The Wilcoxon test was also used to compare the MAE of the GAN with perceptual loss to those of the U-Net with perceptual loss. Significant differences were considered at $P \leq 0.05$.

this case, 1000 permutations were performed where for each permutation i , randomly selected DVHs were swapped (CT_{ref} to pCT, and vice versa) and the average difference was computed for each dose-bin. For each permuted sample and the original sample, the average difference was then normalized to the standard deviation computed over all the 1000 permutations and the maximum observed difference was selected as test-statistic (TS). A distribution of TS across all the permuted samples (TS _{i ,max}) was obtained and compared with the one from the observed sample (TS_{max}). The adjusted P value was therefore computed as the probability of having a TS_{max} greater than the TS _{i ,max} compared with a significance level of 5% ($P \leq 0.05$). The corresponding percentile over the distribution of all the TS _{i ,max} gives a threshold value that determines the dose DVH bins where statistically significant dose difference arises. Unlike bin-wise tests, the permutation test gives a single number that summarizes the discrepancy of the DVHs between the 2 groups, rather than the discrepancy of a particular bin and, therefore, it accounts for multiple comparisons. The mathematical formulation of the permutation test can be found in Chen et al.⁶³ The test allowed us to report a robust bin-wise comparison across the DVH value of each method, but also to compare the lowest MAE among all the methods to the MAE of each method and the ME of each method to 0.

The Friedman test was used to compare the MAE or the ME of each pCT method between the three different trainings (1, 2, and 3; Appendix 5, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). Results were considered as significant when $P \leq 0.05$.

Results

Imaging endpoints and calculation time

Examples of MRI, CT_{ref}, and pCTs generated by each method are illustrated in Figure E1 (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).

Table 1 lists the imaging endpoints corresponding to each pCT generation method for the VOIs. The GAN L2 and U-Net L2 showed the lowest MAE and ME (in absolute value) for soft tissue and bone. The GAN PL showed significantly lower MAE for the whole pelvis and the soft tissue than the U-Net PL. The PBM provided the highest corresponding values. Except for the bone, the MEs of GAN L2 and U-Net L2 were not significantly different from a null distribution. Assessing the stochastic effect, the 3 measurements by method confirmed that GAN L2 and U-Net L2 provided the lowest image uncertainties (Appendix 5, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).

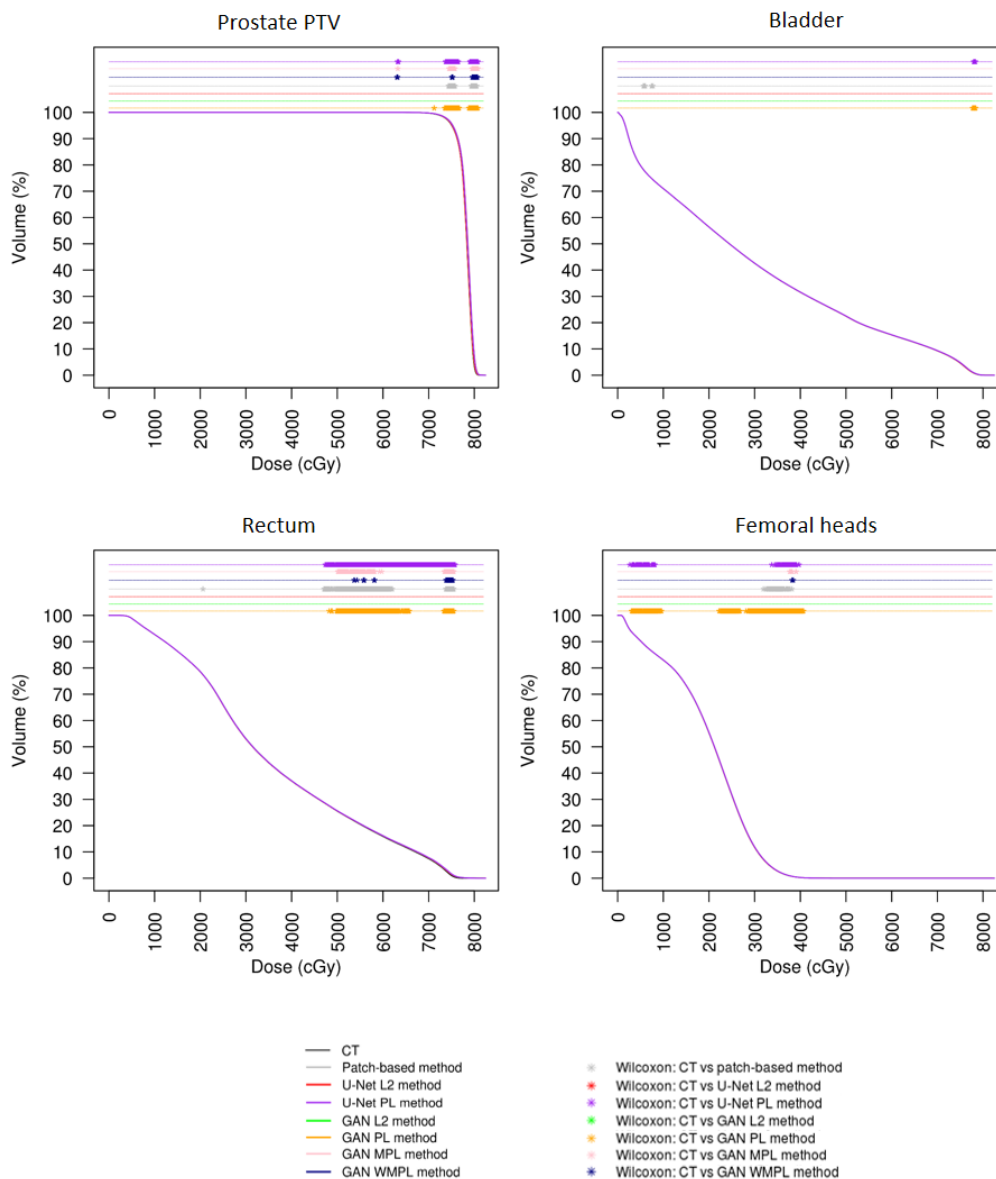


Fig. 2. Mean dose-volume histograms (DVHs) for prostate planning target volume (PTV), bladder, rectum, and femoral heads from the reference computed tomography (CT) and pseudo-CTs generated by each method. Permutation tests were used to compare the DVHs from the reference CT to those of the pseudo-CT generation methods. *Significant differences ($P \leq 0.05$) between the DVHs. Abbreviations: U-Net L2 = U-Net using a L2 loss; U-Net PL = U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN L2 = generative adversarial network using a L2 loss; GAN PL = generative adversarial network using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN MPL = generative adversarial network using a multiscale perceptual loss; GAN WMPL = generative adversarial network using a weighted multiscale perceptual loss.

The mean calculation time to generate 1 pCT was 15 seconds for the DLMS and 62 minutes for the PBM (without using cluster architecture or GPU parallelization).

Dosimetric endpoints

Figure 2 shows the mean DVHs for the CT_{ref} and each method by VOI. No DVH points significantly differed when comparing GAN L2 or U-Net L2 DVHs and CT_{ref} DVHs. Most of the points with significant differences were observed for the PBM, GAN PL, and U-Net PL.

Figure 3 displays the dose uncertainties (MAE) of each method along the DVHs by VOI. GAN L2 provided the lowest dose uncertainties compared with the other methods. The PBM presented the highest dose uncertainties. Figure E2 (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>) displays the systematic dose uncertainties (ME) of each method along the DVHs by VOI. The GAN L2 and U-Net L2 presented the lowest ME (in absolute value). The MEs of these methods were not significantly different from a null distribution along the DVH. The PBM, GAN PL, and U-Net PL provided the

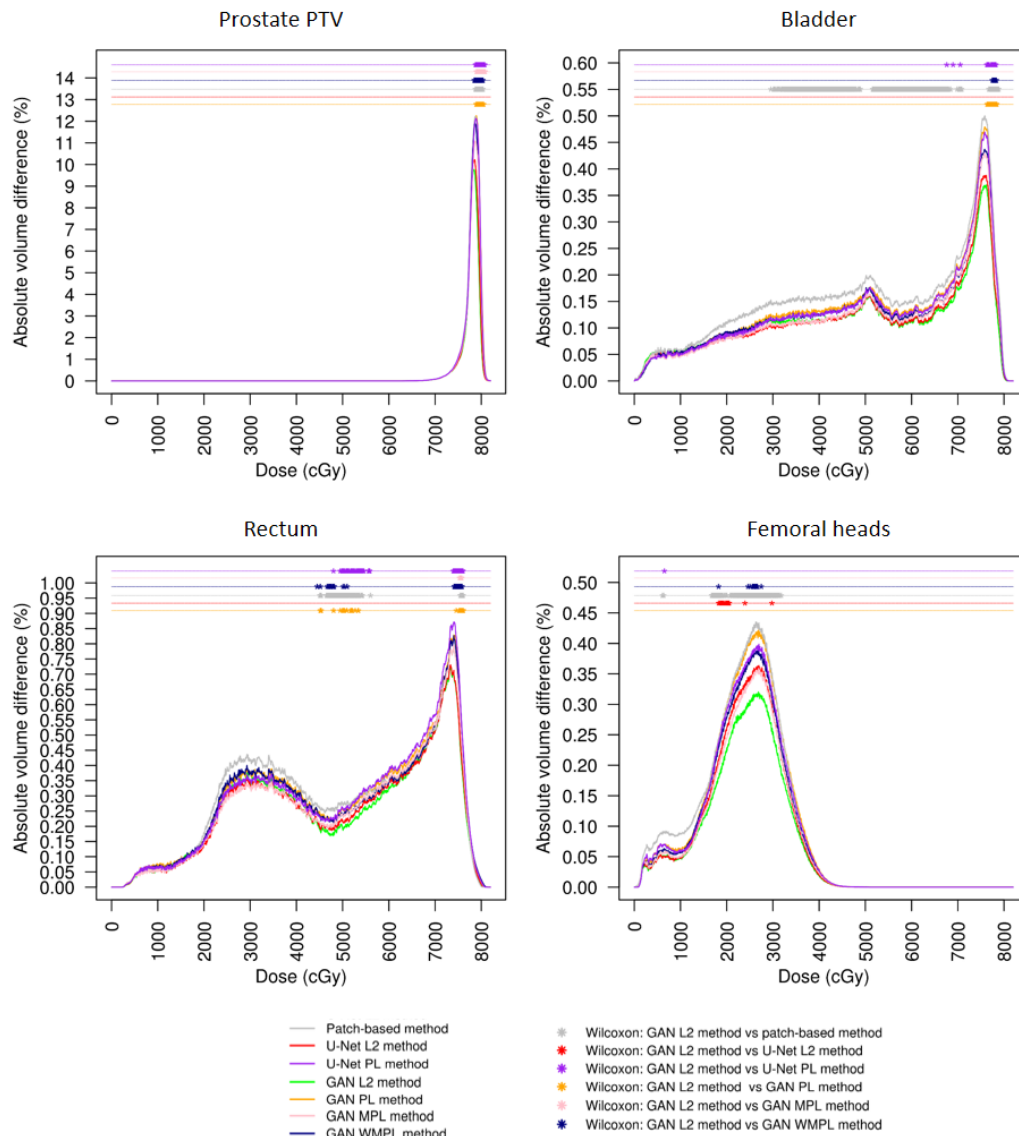


Fig. 3. Dose uncertainties (mean absolute error) for all pseudo-CT generation methods along the entire dose volume histogram (DVH) for the prostate Planning Target Volume (PTV), bladder, rectum, and femoral heads. The dose uncertainty is defined as the mean absolute DVH differences between the reference CT and the pCT corresponding to each method. Permutation tests were used to compare the absolute DVH differences of the generative adversarial network (GAN) L2 method to those of the other methods. *Significant differences ($P \leq .05$). Abbreviations: U-Net L2 = U-Net using a L2 loss; U-Net PL = U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN L2 = generative adversarial network using a L2 loss; GAN PL = generative adversarial network using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN MPL = generative adversarial network using a multiscale perceptual loss; GAN WMPL = generative adversarial network using a weighted multi-scale perceptual loss.

highest ME (in absolute value). Table 2 lists the mean doses to target volume and organs-at-risk and dose uncertainties (MAE) and systematic dose uncertainties (ME) for specific DVH points. The GAN L2 and U-Net L2 showed the lowest MAE and ME. No statistically significant differences were found between MAE of GAN PL and U-Net PL.

Table 3 displays the mean gamma and gamma pass rate values calculated from the CT_{ref} and pCT dose distributions for each method. The highest mean gamma values were found for the U-Net L2 and GAN L2. The

lowest gamma-pass rate and highest mean gamma values were found for the PBM.

Figure E3 (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>) illustrates the pCTs, dose distributions, and gamma maps obtained from a patient.

Discussion

A total of 6 DLMs for pelvis pCT generation from MRI were investigated and compared with a PBM. Several

Table 2. Reference dose values, dose uncertainties (MAE), and systematic dose uncertainties (ME) for each pseudo-CT generation method for each volume of interest

Volumes of interest	Prostate CTV		Prostate PTV			Rectum		Bladder			Femoral heads	
	D _{99%} (cGy)	D _{mean} (cGy)	V _{95%} (%)	D _{mean} (cGy)	V _{70Gy} (%)	D _{max} (cGy)	D _{mean} (cGy)	V _{50Gy} (%)	D _{max} (cGy)	D _{mean} (cGy)	V _{30Gy} (%)	D _{mean} (cGy)
Reference CT values	7628± 50	7869± 52	97.1± 1.4	7816± 47	7.5± 3.0	7331± 166	3603± 277	22.4± 11.5	7784± 101	2951± 981	11.8± 6.5	1992± 249
Dose uncertainties (MAE)												
Patch-based method	39± 24*	36± 22*	0.6± 0.6	35± 20*	0.5± 0.9	48± 58	19± 15*	0.2± 0.1	32± 22*	12± 10*	0.3± 0.3*	7± 6*
U-Net method												
L2	31± 31*	29± 24*	0.6± 0.5	28± 23	0.5± 0.5	45± 45	15± 14	0.1± 0.1	26± 26	9± 10	0.3± 0.3*	6± 5*
PL	38± 23*	35± 19*	0.6± 0.6	35± 17*	0.6± 0.8	53± 65*	18± 14*	0.2± 0.1	30± 19	10± 9	0.3± 0.2	7± 5*
GAN method												
L2	28± 26	26± 24	0.6± 0.5	26± 22	0.5± 0.8	45± 59	15± 13	0.1± 0.1	25± 23	9± 9	0.2± 0.2	5± 5
PL	38± 24*	36± 21*	0.6± 0.6	35± 19*	0.5± 0.8	50± 65	18± 15*	0.2± 0.1	31± 19	11± 9*	0.3± 0.2	7± 5
MPL	34± 22*	32± 19	0.6± 0.6	32± 17	0.5± 0.8	48± 63	16± 13	0.1± 0.1	28± 19	10± 8	0.3± 0.2	6± 5
WMPL	36± 22*	34± 20*	0.6± 0.5	33± 18*	0.5± 0.8	50± 64	18± 14*	0.2± 0.1	29± 19	10± 9	0.3± 0.2	7± 5*
Systematic dose uncertainty (ME)												
Patch-based method	-16± 43*	-12± 41	-0.3± 0.8*	-13± 39*	-0.3± 0.8*	-31± 69*	-12± 21*	-0.1± 0.2	-11± 37	-5± 15*	-0.1± 0.4	-2± 9*
U-Net method												
L2	1± 40	5± 38	-0.1± 0.8	3± 36	-0.2± 0.9	-17± 73.3	-3± 21	0.0± 0.2	5.4± 36	1± 13	0.0± 0.3	1± 8
PL	-20± 40*	-15± 37*	-0.3± 0.8*	-16± 36*	-0.4± 0.9*	-36± 76*	-11± 21*	0.0± 0.2*	-9.6± 34	-3± 13*	-0.1± 0.3	-3± 8*
GAN method												
L2	1± 38	6± 35	-0.1± 0.8	4± 34	-0.2± 0.9	-16± 73	-3± 20	0.0± 0.2	6± 34	0± 13	0.0± 0.3	1± 7
PL	-22± 40*	-17± 38*	-0.3± 0.8*	-17± 36*	-0.4± 0.9*	-36± 74*	-11± 21*	-0.1± 0.2*	-12± 34*	-4± 14*	-0.2± 0.4*	-4± 8*
MPL	-14± 39*	-10± 36	-0.3± 0.8*	-11± 35	-0.3± 0.9*	-29± 74*	-8± 20*	-0.0± 0.2	-7± 33	-2± 13	-0.1± 0.3	-2± 7
WMPL	-13± 40	-9± 39	-0.2± 0.8	-9± 37	-0.3± 0.9*	-31± 75*	-8± 21*	0.0± 0.2	-5± 35	-2± 14	-0.1± 0.3	-2± 8

Abbreviations: CTV = clinical target volume; PTV = planning target volume; ME = mean error; MAE = mean absolute error; GAN = generative adversarial network; CT = computed tomography; pCT = pseudo computed tomography; DVH: dose-volume histogram; U-Net L2: U-Net using a L2 loss; U-Net PL = U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN L2 = generative adversarial network using a L2 loss; GAN PL = generative adversarial network using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN MPL: generative adversarial network using a multiscale perceptual loss; GAN WMPL = generative adversarial network using a weighted multiscale perceptual loss.

The mean values of DHV points are reported for the reference CT. The dose uncertainty is defined as the mean absolute DVH differences between the DVH calculated from the reference CT and those obtained from the pCTs. The systematic dose uncertainty is defined as the mean DVH differences between the DVH calculated from the reference CT and those obtained from the pCTs.

64) The Wilcoxon test was used, first to compare the dose uncertainty (MAE) of the GAN with L2 loss to those of the other methods, and second, to compare the systematic dose uncertainty (ME) of the methods to a null distribution. Significant differences were considered at $P \leq 0.05$.

^yThe Wilcoxon test was also used to compare the dose uncertainties (MAE) of the GAN with perceptual loss to those of the U-Net with perceptual loss. Significant differences were considered at $P \leq 0.05$. Notice no significant differences were found between MAE from the GAN with perceptual loss to those from the U-Net with perceptual loss.

hyperparameters of the DLMs were optimized according to imaging endpoints (Appendix 4, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). Compared with the CT_{ref}, the pCTs generated by DLMs and PBM provided overall low dose uncertainties, thereby making them clinically acceptable for MRI-based prostate dose planning (Fig. 2). Regarding dose accuracy and calculation time, in comparison with PBM, DLMs appear particularly promising for clinical use. Among DLMs, the most accurate methods are GAN L2 and U-Net L2 (Table 2, Figs. 2 and 3, and Fig. E2, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>).

Deep learning has been used for pCT generation from MRI exclusively in the brain^{23,25,26,57} and pelvis.^{27,29,48,64-66} In the pelvis, 4 deep learning architectures have been used: fully convolutional network,⁶⁵ deep embedding convolutional neural network,⁶⁶ U-Net,^{48,64} and GAN architecture without perceptual loss.^{27,29} Imaging and dose endpoints have been considered to evaluate these methods within the scope of radiation therapy. All 6 studies evaluated the imaging endpoints in cohorts ranging from 15 to 39 patients, among which Arabi et al⁴⁸ used the same cohort of patients than used in the present study. In the entire pelvis, the MAEs were 42.4 HU⁶⁵ and 42.5 HU⁶⁶

when fully convolutional network and deep embedding convolutional neural network architectures were used, respectively. Using a U-Net architecture, the MAEs were 30 HU⁶⁴ and 32.7 HU.⁴⁸ Using a GAN architecture, the MAEs were 60 HU²⁷ and 39.0 HU.²⁹ Although the comparison can only be indirect, our proposed GAN L2 and U-Net L2 DLM compared favorably with an MAE value of 34.1 HU and 34.4 HU, respectively.

Only 4 studies in the literature evaluated the dose uncertainties: 3 in the pelvis^{27,48,64} and 1 in the brain,²⁶ considering various dosimetric endpoints. In the pelvis, the mean dose uncertainties reported using U-Net and GAN DLMs were lower than 0.2% and 0.5% in all the VOIs.^{27,48,64} Our mean dose uncertainties with GAN DLMs appear comparable (Table 2). In the literature, the reported mean gamma pass-rates were 98%⁶⁴ and 95%⁴⁸ with a 1%/1 mm criteria (in 2D), and 95% with a 2%/2 mm criteria (in 3D).²⁷ In comparison, we obtained a higher gamma pass-rate (99%) with our GAN and U-Net DLMs (Table 3).

In our study, compared with the PBM, our GAN and U-Net DLMs provided lower imaging uncertainties, with the lowest for GAN L2 and U-Net L2 (Table 1). The perceptual loss in U-Net and GAN did not decrease the HU

Table 3. Mean gamma and gamma pass-rate calculated from the reference CT and pseudo-CT dose distributions according to each method

Methods used to generate pseudo-CT	Patch-based method		Gamma pass-rate (%)		Mean gamma		Gamma pass-rate (%)		Mean gamma	
			1%/1 mm, 10% low dose threshold		1%/1 mm, 30% low dose threshold		1%/1 mm, 10% low dose threshold		1%/1 mm, 30% low dose threshold	
			Gamma pass-rate (%)	Mean gamma	Gamma pass-rate (%)	Mean gamma	Gamma pass-rate (%)	Mean gamma	Gamma pass-rate (%)	Mean gamma
			98.7 ± 1.4*	0.47 ± 0.20*			99.5 ± 1.3	0.40 ± 0.16*		
	U-Net methods	L2	99.2 ± 1.0	0.39 ± 0.17			99.5 ± 1.5	0.33 ± 0.19		
	GAN methods	PL	99.3 ± 0.8	0.42 ± 0.13*			99.8 ± 0.6	0.37 ± 0.15*		
		L2	99.1 ± 1.0	0.39 ± 0.16			99.6 ± 1.3	0.32 ± 0.18		
		PL	99.3 ± 0.9*	0.41 ± 0.15			99.7 ± 0.9	0.38 ± 0.16*		
		MPL	99.2 ± 0.8	0.40 ± 0.14			99.7 ± 0.9	0.35 ± 0.15		
		WMPL	99.3 ± 0.8*	0.40 ± 0.13			99.6 ± 1.1	0.36 ± 0.16*		

Abbreviations: CT = computed tomography; U-Net L2 = U-Net using a L2 loss; U-Net PL = U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN L2 = generative adversarial network using a L2 loss; GAN PL = generative adversarial network using a single-scale perceptual loss (layer 7); GAN MPL = generative adversarial network using a multiscale perceptual loss; GAN WMPL = generative adversarial network using a weighted multiscale perceptual loss.

Values are mean ± standard deviation

1. The Wilcoxon test was used to compare the gamma values of the GAN with L2 loss to those of the other methods. Significant differences were considered at $P \leq 0.05$.

^y The Wilcoxon test was also used to compare the gamma values of the GAN with perceptual loss to those of the U-Net with perceptual loss. Significant differences were considered at $P \leq 0.05$.

uncertainty. This may be explained by the choice of our evaluation metric (HU difference, required within a dose calculation perspective), and not considering image quality metrics (universal image quality index⁶⁷) such as peak signal-to-noise ratio, normalized mutual information,⁶⁸ structural SIMilarity,⁶⁹ visual information fidelity,⁷⁰ and learned perceptual image patch similarity^{47,71} used in computer vision applications. These image quality metrics were not considered in this study as they are not relevant for dose evaluation.

Although the perceptual loss does not seem to provide any advantage for dose calculation, this loss function may be relevant for other image processing tasks like segmentation and registration within a CBCT-based IGRT. Moreover, for the bone, the addition of an adversarial term tends to decrease the imaging uncertainty in the GAN.

Considering all the methods, the largest uncertainties were observed for the bone (up to 144 HU for MAE), which are related to the highest HU values in the bone (345 HU, Table E1, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). For the rectum, large uncertainties were also observed (up to 78 HU for MAE, Table 1), potentially related to the difference in gas pockets between the MRI and CT_{ref}. However, all these methods seemed to incorrectly reproduce the real air pockets (when they were present both on CT and MRI), as illustrated in Figure E1 (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>; sagittal views). This issue could be explained by the complex detection of air pockets with the T2 MRI and lack of variability of air pockets in the training cohort.

GAN PL and GAN L2 provided significantly lower imaging uncertainties (MAE) than U-Net PL and U-Net L2, respectively. GAN L2 and U-Net L2 presented the lowest

dose uncertainties (MAE) (Table 2 and Fig. 3) without any systematic dose uncertainties (ME) (Table 2 and Fig. E2, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). Nevertheless, these results appeared more robust with the adversarial term of the GAN discriminator loss function (Appendix 5, available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>). In our previous study that compared the BDM, ABM, and PBM, PBM was found to be the most accurate pCT generation method. Figure E4 (available online at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>) compares the 9 strategies in the whole series of patients (BDM, ABM, PBM, and the 6 DLMs). This figure confirms that GAN L2 and U-Net L2 are the most accurate methods, and ABM and BDM are the least accurate. Overall, the dose uncertainties of the pCTs of each method are small and unlikely to be clinically relevant in terms of local control and toxicity.

Our study presents some limitations. First, before the learning process, nonrigid registration was used to align pelvic anatomies between MRI and CT_{ref}, with the intrinsic uncertainties linked to the deformable image registration algorithm. However, we previously quantified these geometric uncertainties in reference²⁰ by calculating the Dice scores before registration (CT_{initial} vs MRI) and after registration (CT_{ref} vs MRI) for the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum volumes. We found that all Dice scores were significantly improved by the nonrigid registration ($P \leq 0.05$). Furthermore, these registrations did not correct the gas volatility in the digestive structures. The dose uncertainties related to rectal variations were quantified in our previous study using the PBM.²⁰ The gas correction (gas inside the pCT was deleted and replaced by the gas from the CT_{ref}) yielded a significant lowest dose uncertainty for the rectum between V15 Gy and V25 Gy.

Second, we investigated only the T₂-weighted MRI sequences. DLMs may be sensitive to variations in MRI, and other MR sequences could have been used. Because of the relative low number of patients, the optimization was performed with only 1 of the 3 draws. No test set was therefore used, potentially exposing our optimization to a bias. Even if the pCTs generated by DLMs and PBM provided overall low dose uncertainties, an outlier analysis should be performed on an independent and large enough data set. The GAN DLM was trained with 2D axial slices and not with 3D images because of the GPU memory limitations. To overcome this issue, 3D patches could have been used during the training, however, at the expense of the contextual information inclusion. Indeed, small 3D patches (32x32x32 or 64x64x64) ignore the global anatomic information, as opposed to a 2D slice. In addition, 3D architectures are often shallow compared with 2D architectures.²⁹ Another solution could be brought by the generation of pCTs from individual 2D axial, sagittal, and coronal slices fused together, adding 30 more seconds once the networks are trained. Finally, other emerging deep learning architectures such as the cycle-GAN, which may have allowed us to overcome some intraindividual coregistration issues, could have been investigated.

Conclusions

To generate pCT for MRI-based prostate dose planning, DLMs appear to be particularly promising for clinical practice owing to the low dose uncertainty and fast calculation time. The U-Net and GAN DLMs with L2 loss function provide the lowest dose uncertainties. These MRI approaches in prostate cancer radiation therapy, which do not require any CT, could thereby improve the accuracy of VOI delineation and can also be used for (re)planning in the MRI-LINAC workflow.⁷²

References

- Pathmanathan AU, McNair HA, Schmidt MA, et al. Comparison of prostate delineation on multimodality imaging for MR-guided radiotherapy. *Br J Radiol* 2019;92:20180948.
- Edmund JM, Nyholm T. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy. *Radia. Oncol* 2017;12.
- Johnstone E, Wyatt JJ, Henry AM, et al. Systematic review of synthetic computed tomography generation methodologies for use in magnetic resonance imaging-only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2018;100:199-217.
- Lambert J, Greer PB, Menk F, et al. MRI-guided prostate radiation therapy planning: Investigation of dosimetric accuracy of MRI-based dose planning. *Radiother Oncol* 2011;98:330-334.
- Lee YK, Bollet M, Charles-Edwards G, et al. Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother Oncol* 2003;66:203-216.
- Hoogcarpsel SJ, Van der Velden JM, Legendijk JJ, et al. The feasibility of utilizing pseudo CT-data for online MRI based treatment plan adaptation for a stereotactic radiotherapy treatment of spinal bone metastases. *Phys Med Biol* 2014;59:7383.
- Chen L, Nguyen T-B, Jones E, et al. Magnetic resonance-based treatment planning for prostate intensity-modulated radiotherapy: Creation of digitally reconstructed radiographs. *Int J Radiat Oncol Bio, Phys* 2007;68:903-911.
- Chin AL, Lin A, Anamalayil S, et al. Feasibility and limitations of bulk density assignment in MRI for head and neck IMRT treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15.
- Gudur MSR, Hara W, Le Q-T, et al. A unifying probabilistic Bayesian approach to derive electron density from MRI for radiation therapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2014;59:6595-6606.
- Dowling JA, Sun J, Pichler P, et al. Automatic substitute computed tomography generation and contouring for magnetic resonance imaging (MRI)-alone external beam radiation therapy from standard MRI sequences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:1144-1153.
- Burgos N, Cardoso MJ, Guerreiro F, et al. Robust CT synthesis for radiotherapy planning: Application to the head and neck region. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, et al., editors. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science*. Germany (Munich): Springer International Publishing; 2015. p. 476-484.
- Dowling JA, Lambert J, Parker J, et al. An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (MRI)-alone treatment planning and adaptive MRI-based prostate radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e5-e11.
- Guerreiro F, Burgos N, Dunlop A, et al. Evaluation of a multi-atlas CT synthesis approach for MRI-only radiotherapy treatment planning. *Phys Med* 2017;35:7-17.
- Sjölund J, Forsberg D, Andersson M, et al. Generating patient specific pseudo-CT of the head from MR using atlas-based regression. *Phys Med Biol* 2015;60:825-839.
- Uh J, Merchant TE, Li Y, et al. MRI-based treatment planning with pseudo CT generated through atlas registration. *Med Phys* 2014;41:051711.
- Arabi H, Koutsouvelis N, Rouzaud M, et al. Atlas-guided generation of pseudo-CT images for MRI-only and hybrid PET-MRI-guided radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2016;61:6531-6552.
- Persson E, Gustafsson C, Nordström F, et al. MR-OPERA: A multi-center/multivendor validation of magnetic resonance imaging-only prostate treatment planning using synthetic computed tomography images. *Int J Radiat. Oncol* 2017;99:692-700.
- Andreasen D, Van Leemput K, Edmund JM. A patch-based pseudo-CT approach for MRI-only radiotherapy in the pelvis. *Med Phys* 2016; 43:4742.
- Aouadi S, Vasic A, Paloor S, et al. Generation of synthetic CT using multi-scale and dual-contrast patches for brain MRI-only external beam radiotherapy. *Phys Med* 2017;42:174-184.
- Largent A, Barateau A, Nunes J-C, et al. Pseudo-CT generation for MRI-only radiotherapy treatment planning: Comparison between patch-based, atlas-based, and bulk density methods. *Int J Radiat. Oncol* 2018.
- Andreasen D, Van Leemput K, Hansen RH, et al. Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain. *Med Phys* 2015;42:1596-1605.
- Shafai-Erfani G, Wang T, Lei Y, et al. Dose evaluation of MRI-based synthetic CT generated using a machine learning method for prostate cancer radiotherapy. *Med Dosim* 2019.
- Han X. MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method. *Med Phys* 2017;44:1408-1419.
- Nie D, Trullo R, Lian J, et al. Medical image synthesis with context-aware generative adversarial networks. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI 2017. Lecture Notes in Computer Science*. Cham: Springer; 2017. p. 417-425.
- Wolterink JM, Dinkla AM, Savenije MHF, et al. Deep MR to CT synthesis using unpaired data. In: *Simulation and Synthesis in Medical Imaging. Lecture Notes in Computer Science*. Cham: Springer; 2017. p. 14-23.

36. Dinkla AM, Wolterink JM, Maspero M, et al. MR-only brain radiotherapy: Dosimetric evaluation of synthetic CTs generated by a dilated convolutional neural network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;80:1-812.
37. Maspero M, Savenije MHF, Dinkla AM, et al. Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy. *Phys Med Biol* 2018;63:185001.
38. Fu J, Yang Y, Singhrao K, et al. Male pelvic synthetic CT generation from T1-weighted MRI using 2D and 3D convolutional neural networks. *ArXiv180300131*, 2018.
39. Nie D, Trullo R, Lian J, et al. Medical image synthesis with deep convolutional adversarial networks. *IEEE Trans Biomed Eng* 2018;65:2720-2730.
40. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521:436-444.
41. Meyer P, Noblet V, Mazzara C, et al. Survey on deep learning for radiotherapy. *Comput Biol Med* 2018;98:126-146.
42. Higaki T, Nakamura Y, Tatsugami F, et al. Improvement of image quality at CT and MRI using deep learning. *Jpn J Radiol* 2018.
43. Alkadi R, Taher F, El-baz A, et al. A deep learning-based approach for the detection and localization of prostate cancer in T2 magnetic resonance images. *J Digit Imaging* 2018.
44. Laukamp KR, Thiele F, Shakirin G, et al. Fully automated detection and segmentation of meningiomas using deep learning on routine multiparametric MRI. *Eur Radiol* 2019;29:124-132.
45. Liang S, Tang F, Huang X, et al. Deep-learning-based detection and segmentation of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma computed tomographic images for radiotherapy planning. *Eur Radiol* 2018.
46. Nyflot MJ, Thammasorn P, Wootton LS, et al. Deep learning for patient-specific quality assurance: Identifying errors in radiotherapy delivery by radiomic analysis of gamma images with convolutional neural networks. *Med Phys* 2018.
47. Sahiner B, Pezeshk A, Hadjiiski LM, et al. Deep learning in medical imaging and radiation therapy. *Med Phys* 2019;46:e1-e36.
48. Gong K, Yang J, Kim K, et al. Attenuation correction for brain PET imaging using deep neural network based on Dixon and ZTE MR images. *Phys Med Biol* 2018;63:125011.
49. Ladefoged CN, Marner L, Hindsholm A, et al. Deep learning based attenuation correction of PET/MRI in pediatric brain tumor patients: Evaluation in a clinical setting. *Fron. Neurosci* 2019;12.
50. Leynes AP, Yang J, Wiesinger F, et al. Zero-echo-time and Dixon deep pseudo-CT (ZeDD CT): Direct generation of pseudo-CT images for pelvic PET/MRI attenuation correction using deep convolutional neural networks with multiparametric MRI. *J Nucl Med* 2018;59:852-858.
51. Torrado-Carvajal A, Vera-Olmos J, Izquierdo-Garcia D, et al. Dixon-VIBE deep learning (DIVIDE) pseudo-CT synthesis for pelvis PET/MR attenuation correction. *J Nucl Med* 2019;60:429-435.
52. Klä̈ser K, Markiewicz P, Ranzini M, et al. Deep boosted regression for MR to CT synthesis. In: Gooya A, Goksel O, Oguz I, et al., editors. *Simulation and Synthesis in Medical Imaging*, 11037. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 61-70.
53. Nyholm T, Svensson S, Andersson S, et al. MR and CT data with multiobserver delineations of organs in the pelvic area-part of the Gold Atlas project. *Med Phys* 2018;45:1295-1300.
54. Goodfellow IJ, Pouget-Abadie J, Mirza M, et al. Generative adversarial networks. *ArXiv14062661 Cs Stat* 2014.
55. Yang Q, Yan P, Zhang Y, et al. Low-dose CT image denoising using a generative adversarial network with Wasserstein distance and perceptual loss. *IEEE Trans Med Imaging* 2018;37:1348-1357.
56. Wang C, Xu C, Wang C, et al. Perceptual adversarial networks for image-to-image transformation. *IEEE Trans Image Process* 2018;27:4066-4079.
57. Armanious K, Jiang C, Fischer M, et al. MedGAN: Medical image translation using GANs. *ArXiv180606397 Cs* 2018.
58. Arabi H, Dowling JA, Burgos N, et al. Comparative study of algorithms for synthetic CT generation from MRI: Consequences for MRI-guided radiation planning in the pelvic region. *Med Phys* 2018;45:5218-5233.
59. Rivest-Hénault D, Dowson N, Greer PB, et al. Robust inverse-consistent affine CT_{EMR} registration in MRI-assisted and MRI-alone prostate radiation therapy. *Med Image Anal* 2015;23: 56-69.
60. Rivest-Hénault D, Greer P, Fripp J, et al. Structure-guided nonrigid registration of CT_{EMR} pelvis scans with large deformations in MR-based image guided radiation therapy. In: Erdt M, Linguraru MG, Laura CO, et al., editors. *Clinical Image-Based Procedures. Translational Research in Medical Imaging. Lecture Notes in Computer Science*. Springer International Publishing; 2013. p. 65-73.
61. Wachinger C, Brennan M, Sharp GC, et al. Efficient descriptor-based segmentation of parotid glands with nonlocal means. *IEEE Trans Biomed Eng* 2017;64:1492-1502.
62. Silpa-Anan C, Hartley R. Optimised KD-trees for fast image descriptor matching. *2008 IEEE Conference on CVPR* 2008;1-8.
63. Ibanez L, Schroeder W, Ng L, et al. *The ITK software guide*. 2005.
64. Hahnloser RHR, Sarpeshkar R, Mahowald MA, et al. Digital selection and analogue amplification coexist in a cortex-inspired silicon circuit. *Nature* 2000;405:947-951.
65. Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *ArXiv14091556 Cs* 2014.
66. Mao X, Li Q, Xie H, et al. Least squares generative adversarial networks. In: *Proceedings of the IEEE International Conference in Computer Science*, 2017:2794-2802.
67. Emami H, Dong M, Nejad-Davarani SP, et al. Generating synthetic CTs from magnetic resonance images using generative adversarial networks. *Med Phys* 2018;45:3627-3636.
68. Kingma DP, Ba J. Adam: A method for stochastic optimization. *ArXiv14126980 Cs* 2014.
69. Chollet F. Keras. Github; 2015. Available at: <https://github.com/fchollet/keras>. Accessed October 2, 2019.
70. Beckendorf V, Guerif S, Prise EL, et al. 70 Gy Versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-1063.
71. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-S19.
72. Ross SM. Chapter 14-Nonparametric Hypotheses Tests. In: *Introductory Statistics (fourth edition)*; 2017, Sheldon M. Ross (Eds), Academic Press, 621-666.
73. Chen C, Witte M, Heemsbergen W, et al. Multiple comparisons permutation test for image based data mining in radiotherapy. *Radiat Oncol* 2013;8.
74. Chen S, Qin A, Zhou D, et al. Technical note: U-net-generated synthetic CT images for magnetic resonance imaging-only prostate intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Med Phys* 2018;45:5659-5665.
75. Nie D, Cao X, Gao Y, et al. Estimating CT image from MRI data using 3D fully convolutional networks. In: *Deep Learning and Data Labeling for Medical Applications. Lecture Notes in Computer Science*. Cham: Springer; 2016. p. 170-178.
76. Xiang L, Wang Q, Nie D, et al. Deep embedding convolutional neural network for synthesizing CT image from T1-weighted MR image. *Med Image Anal* 2018;47:31-44.
77. Wang Zhou, Bovik AC. A universal image quality index. *IEEE Signal Process Lett* 2002;9:81-84.
78. Studholme C, Hill DLG, Hawkes DJ. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognit* 1999;32: 71-86.
79. Wang Z, Bovik AC, Sheikh HR, et al. Image quality assessment: From error visibility to structural similarity. *IEEE Trans Image Process* 2004;13:600-612.
80. Sheikh HR, Bovik AC. Image information and visual quality 15, *IEEE Transaction on image processing*, 430-444.

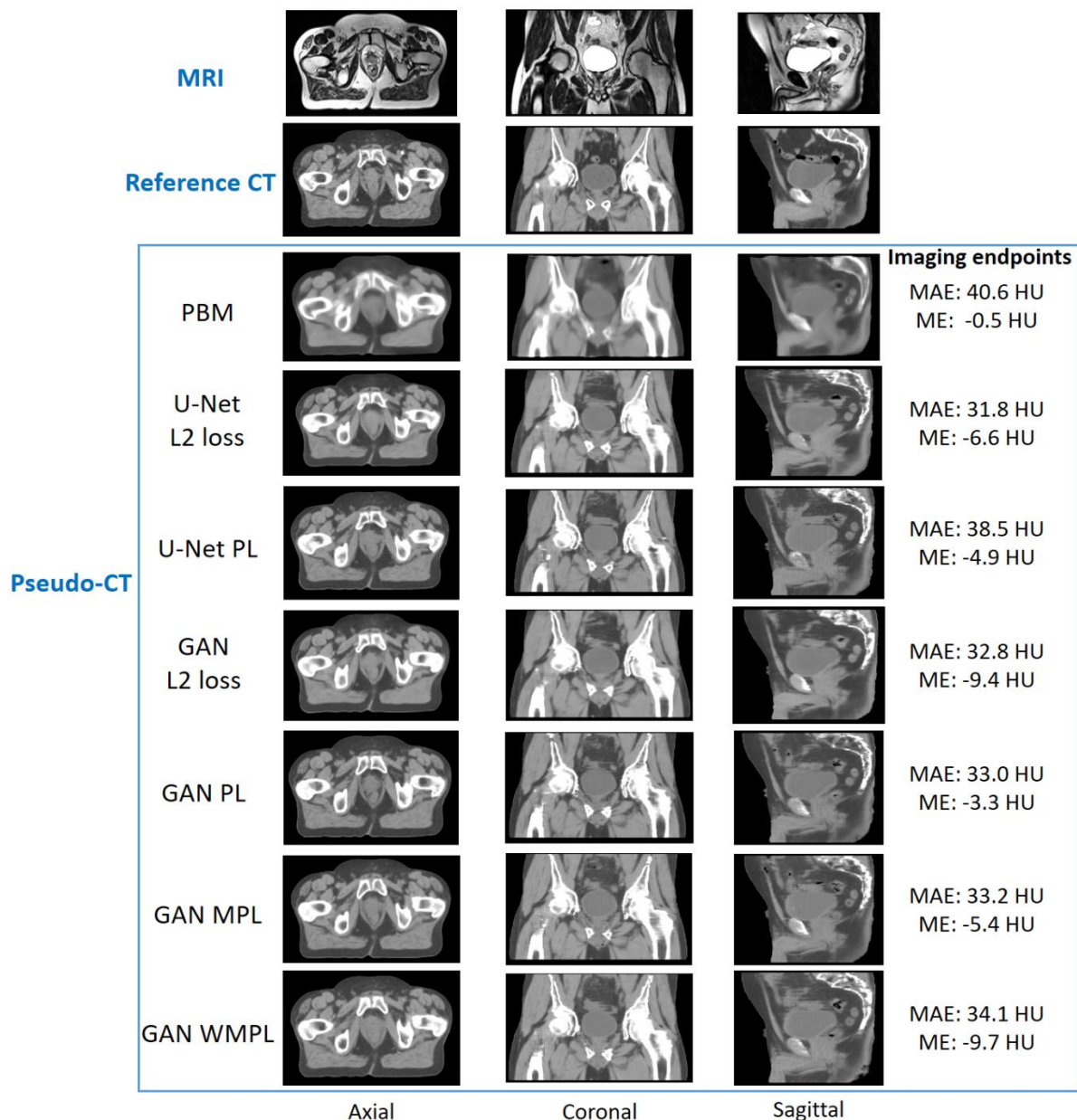
71. Zhang R, Isola P, Efros AA, et al. The unreasonable effectiveness of deep features as a perceptual metric. In: 2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Salt Lake City, UT: IEEE; 2018. p. 586-595.

72. Bird D, Henry AM, Sebag-Montefiore D, et al. A systematic review of the clinical implementation of pelvic magnetic resonance imaging (MR)-only planning for external beam radiation therapy. In J Radiat Oncol 2019.

Volumes of interest		Reference CT values (HU)
Entire pelvis		-3.9 ± 17.3
Soft tissue only	Entire soft tissues	-33.0 ± 15.7
	Prostate CTV	30.33 ± 11.1
	Bladder	5.8 ± 11.7
	Rectum	-22.4 ± 79.9
Bone only	Whole pelvic bone	344.9 ± 67.8
	Femoral heads	303.1 ± 54.7

Additional Table 1. HU values of the reference CTs for each volume of interest

Values are mean ± standard deviation.

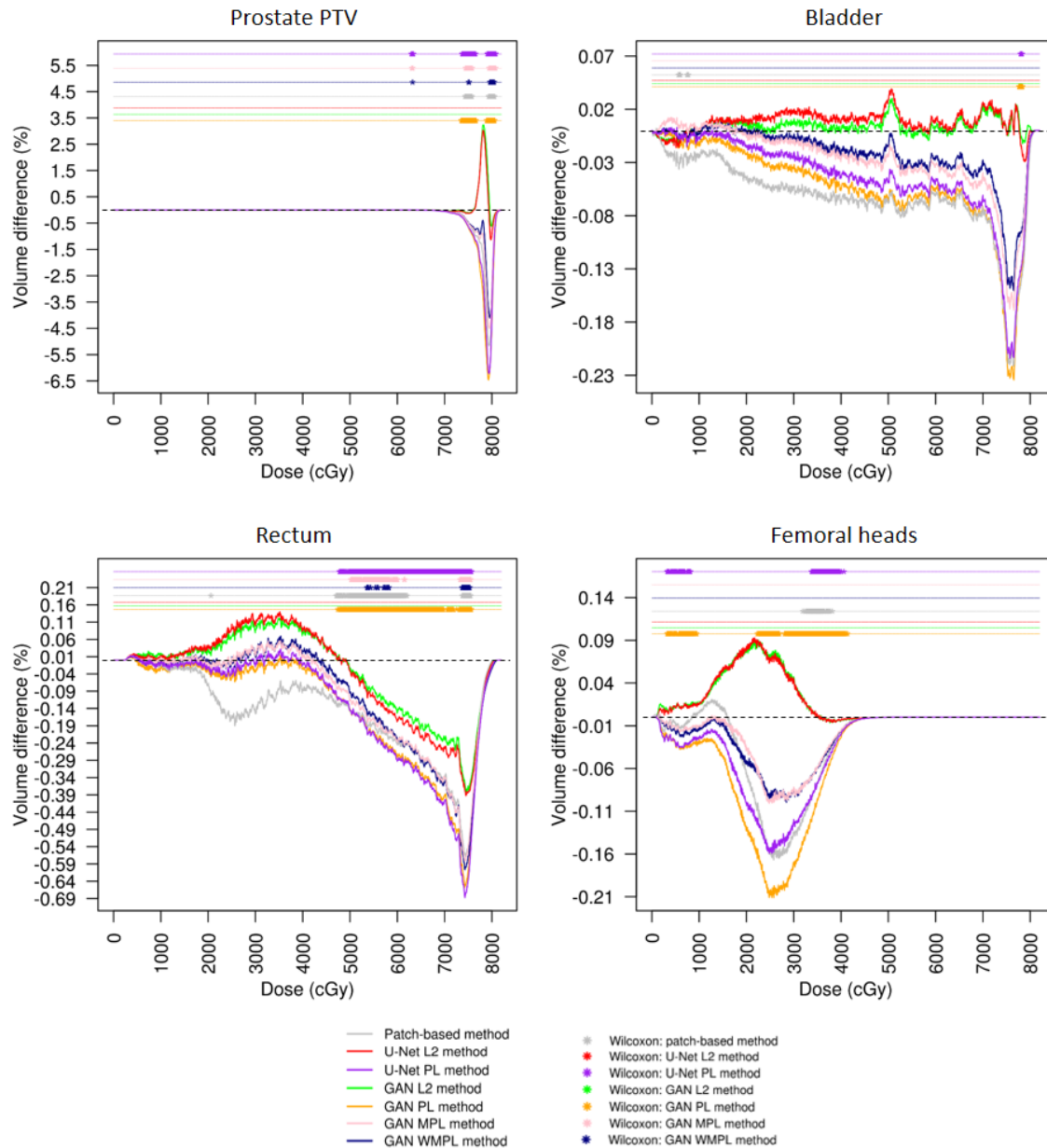


Additional Fig. 1. MRI (T₂ weighted), reference CT, and pseudo-CT generated by each method (axial, coronal, and sagittal views)

PBM: patch-based method; U-Net L2: U-Net using a L2 loss method; U-Net PL: U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN L2: Generative Adversarial Network using a L2 loss method; GAN PL: Generative Adversarial Network using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN MPL: Generative Adversarial Network using an multi-scale perceptual loss method; GAN WMPL: Generative Adversarial Network using a weighted multi-scale perceptual loss method.

MAE: mean absolute error of HU values defined as the mean difference (in absolute value) of HU values per voxel between the reference CT and the pseudo-CT and; ME: mean error, defined as the mean difference of HU values per voxel between the reference CT and the pseudo-CT of each method.

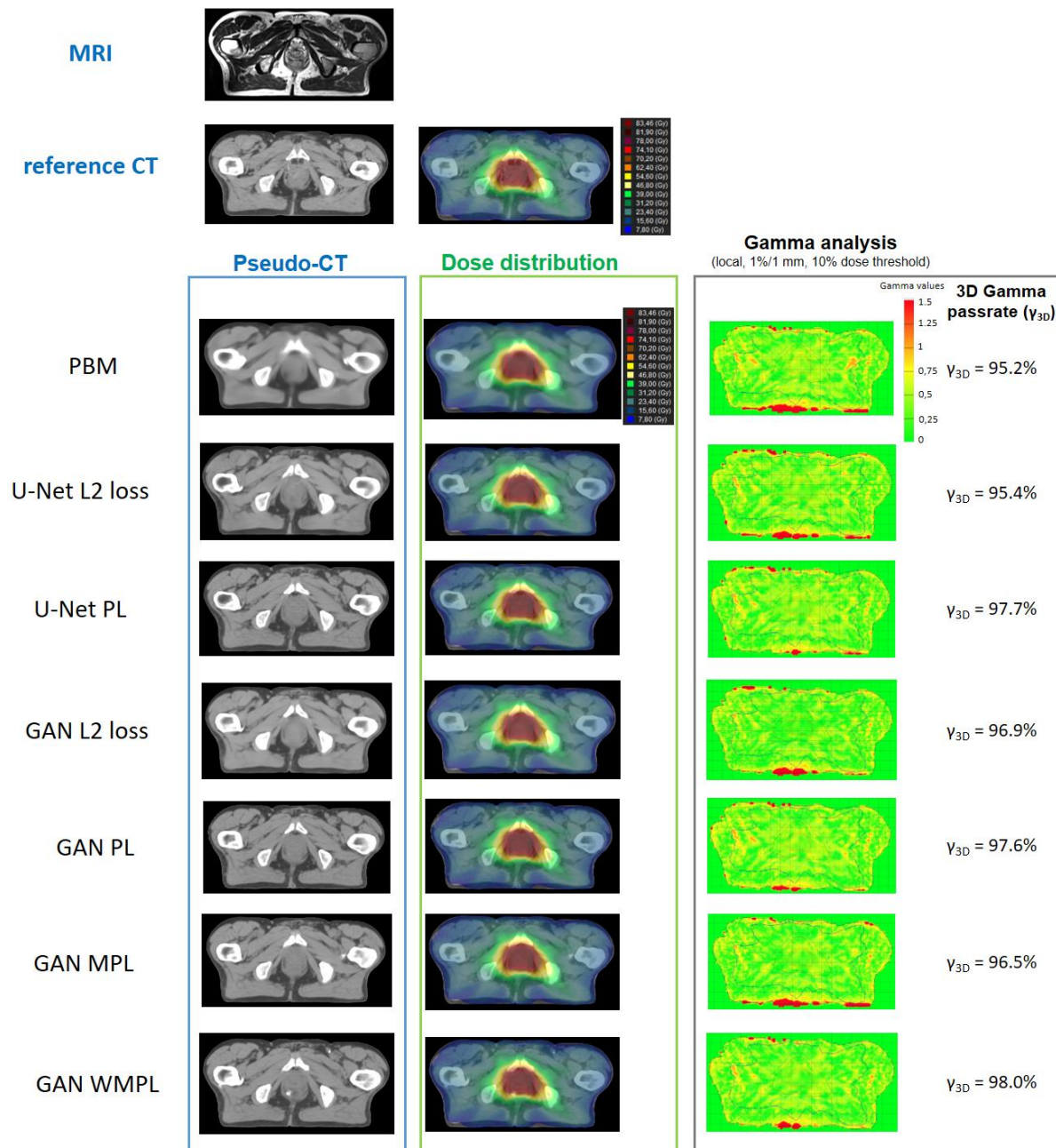
The imaging endpoint values are indicated for this patient on the right.



Additional Fig. 2. Systematic dose uncertainty (ME) of each pseudo-CT generation method for the volumes of interest

PBM: patch-based method; U-Net L2: U-Net using a L2 loss method; U-Net PL: U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN L2: Generative Adversarial Network using a L2 loss method; GAN PL: Generative Adversarial Network using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN MPL: Generative Adversarial Network using an multi-scale perceptual loss method; GAN WMPL: Generative Adversarial Network using a weighted multi-scale perceptual loss method.

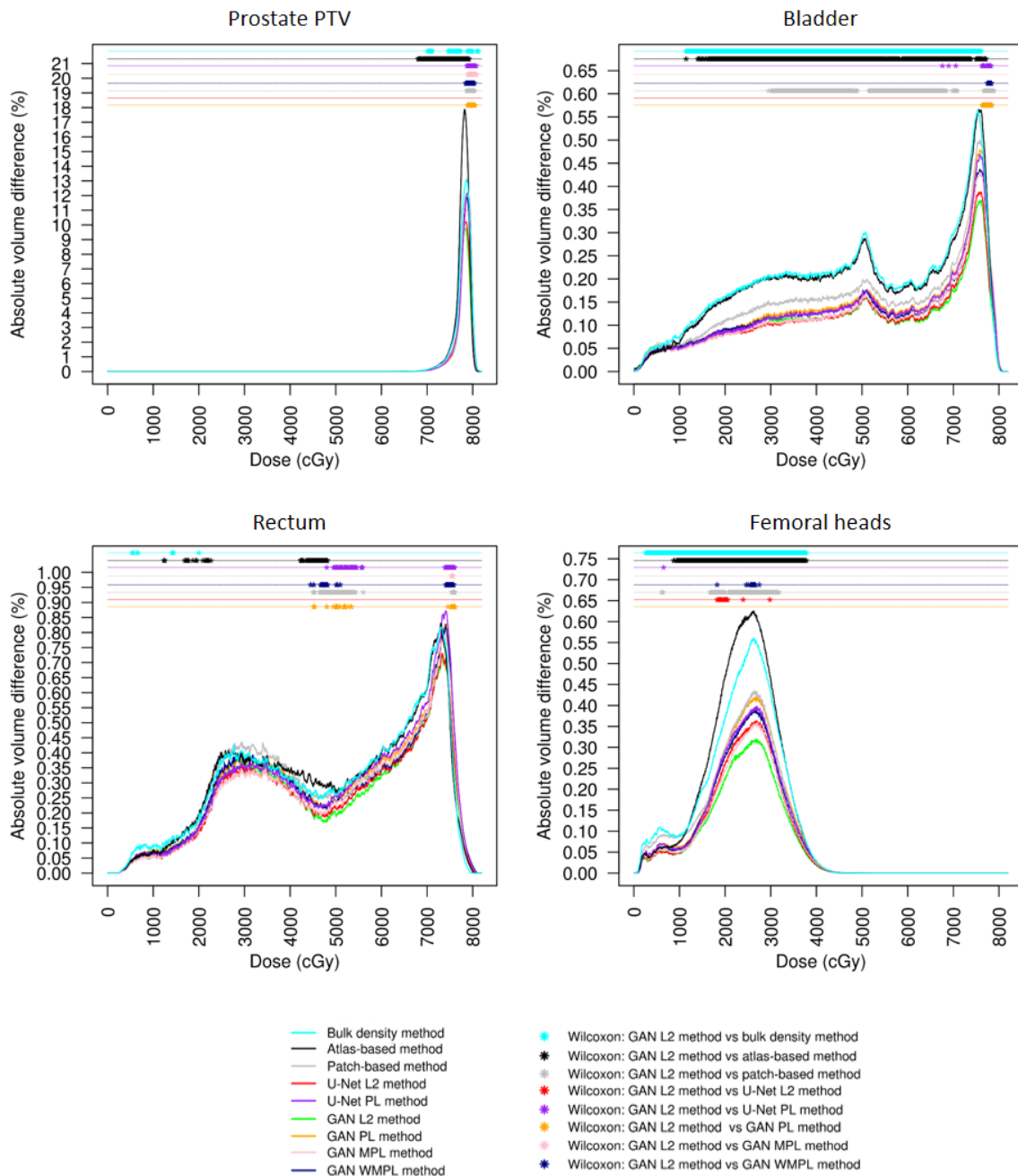
The systematic dose uncertainty was defined as the mean DVH differences between the reference CT and the pCTs generated by each method. Permutation tests were used to compare the DVH differences of each method to a null distribution. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed at the top of each figure using the symbol *.



Additional Fig. 3. Illustration of pseudo-CTs, dose distributions and gamma maps for one patient

PBM: patch-based method; U-Net L2: U-Net using a L2 loss method; U-Net PL: U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN L2: Generative Adversarial Network using a L2 loss method; GAN PL: Generative Adversarial Network using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN MPL: Generative Adversarial Network using an multi-scale perceptual loss method; GAN WMPL: Generative Adversarial Network using a weighted multi-scale perceptual loss method.

The dose distributions are displayed for each of the seven investigated methods. The dose differences are illustrated in terms of gamma analysis. 3D gamma passrate values corresponding to each method were indicated for this patient.



Additional Fig. 4. Dose uncertainties along the DVH for each volume of interest using nine methods for the entire cohort of patients: PBM, U-Net L2, U-Net PL, GAN L2, GAN PL, GAN MPL, GAN WMPL (current study), bulk density, and atlas based method (previously published (1))

PBM: patch-based method; U-Net L2: U-Net using a L2 loss method; U-Net PL: U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN L2: Generative Adversarial Network using a L2 loss method; GAN PL: Generative Adversarial Network using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; GAN MPL: Generative Adversarial Network using an multi-scale perceptual loss method; GAN WMPL:

Additional material: Largent et al., IJROBP 2019

Generative Adversarial Network using a weighted multi-scale perceptual loss method; ABM: atlas-based method; BDM: bulk density method;

The dose uncertainty is defined as the mean absolute DVH differences between the reference CT and the pCT corresponding to each method. Permutation tests were used to compare the absolute DVH differences of the GAN L2 method to those of the other 8 methods. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed at the top of each figure with *.

Appendix 1: Image acquisition

Patients received both a CT scan ($CT_{initial}$) and MR imaging in the treatment position. CT scans were acquired with a GE LightSpeedRT large-bore scanner (2.5 mm slice thickness) or a Toshiba Aquilion scanner (2.0 mm slice thickness). For MRI, 3D T_2 -weighted SPACE sequences were performed to cover the whole pelvis using a 3 T Siemens Skyra MRI scanner (TE: 102 ms, TR: 1200 ms, flip angle: 135° , field-of-view: $430 \times 430 \times 200 \text{ mm}^3$, voxel size: 1.6 mm^3). This MRI scanner was equipped with a dedicated radiation therapy flat couch and coil mounts supplied by CIVCO Medical Solutions, as well as a laser bridge from LAP Laser. The manufacturer's 3D distortion correction was used. MRIs were acquired before treatment and as close as possible to the acquisition of the $CT_{initial}$.

Appendix 2: MRI preprocessing and intra-patient CT to MRI registration

To correct MR image non-uniformity, the T_2 -weighted images were preprocessed by the following steps: (1) N4 bias field correction (B-spline fitting: [160, 3, 0, 0.5]; convergence: [100 × 100 × 100, 0.001]; shrink factor: 3); (2) histogram equalization (levels: 1024, match points: 7, threshold at mean intensity); and (3) filtering by gradient anisotropic diffusion (10 iterations, time step: 0.03, conductance: 1.0).

To generate the same pelvic anatomy in the CT images as that shown in the MR images, each $CT_{initial}$ was registered to its corresponding MRI with a symmetric rigid registration (metric: normalized cross-correlation, geometric transform: rigid), followed by structure-guided deformable registration to promote bone rigidity while allowing high-quality bladder and rectum deformable registration (metric: normalized mutual information with 64 bins, geometric transform: B-spline FFD).

Appendix 3: Patch-based method to generate pseudo-CT

The patch-based method can be divided into four steps (Fig. 1): (1) an affine group-wise registration to place all the CT and MR images in the same space; (2) a feature extraction to obtain textural and gradient information from MRI, followed by a 3D patch partitioning with overlap, (3) an approximate near-neighbor search model to select the closest training patches to the target MRI patches, and (4) an aggregation scheme to generate the HU values of the pCT. The entire cohort was randomly divided into two cohorts. A training cohort was used for the first three steps of the method. A validation cohort was used for the last step.

Affine group-wise registration

An affine group-wise registration was performed to place all the training images in the same space. To accomplish this aim, a reference MR image was randomly selected from the training set, and all the training MR images were mapped to this reference using affine registrations (4). The average image of the registered training MRI was then computed. This average image was considered, and was used as the reference to which all training MRI were registered. This process was iterated five times. The final affine transforms were applied to the training CT, thereby placing all the training images in the same coordinate system.

Feature and patch extraction

To obtain textural and gradient information, three types of features were calculated from the registered training MRI: multiscale intensities, Shannon entropy, and the norm of the gradients.

Multiscale intensities: To carry out multiscale MR intensity features, Gaussian pyramids of the registered MR images were computed with three distinct levels. The shrink factor of these pyramids was $2^{(\text{Number of level} - 1)}$ and the variance of the Gaussian function was $(\frac{\text{shrink factor}}{2})^2$. Intensities of the Gaussian pyramids were then used as scale-invariant features.

Norm of the gradients: To distinguish tissue interfaces (edges) inside the MRI, gradient information was calculated by applying two derivative filters to the images. Thus, the gradients in the x and y-directions were obtained. The norm of the gradient, defined as the Euclidian distance between the gradient images, was finally calculated.

Shannon entropy: Shannon entropy describes the quantity of uncertainty in a signal (5, 6). This feature was used to obtain 3D MRI textural information. The analytical expression of Shannon entropy is the following:

$$H(X) = - \sum_{i=1}^n P_i \log_2(P_i)$$

Where H is the entropy value, X is a random variable with n realizations (x_1, \dots, x_n) , and P_i is the probability of x_i . This feature was computed for each voxel using a $9 \times 9 \times 9$ mm³ sliding window.

After feature calculations, a patch extraction was conducted on the multiscale intensity (MI), norm of the gradients (G), and Shannon entropy (E), images with a sliding window. The window size was $8 \times 8 \times 8$ voxels, and the window sliding step included three voxels to reduce the calculation time.

Patch-based method building

Let $T = (M, C)$ be a training set composed of MRI $M = \{M^1, \dots, M^n\}$ and their related CT $C = \{C^1, \dots, C^n\}$ over a common image domain Ω . The purpose of the method was to compute the corresponding pCT for a new MRI M_{new} . The patch-based methods were based on the hypothesis that areas with similar MRI contents should have similar HU values in the same location. Currently, these areas are represented by MRI patches centered at each current voxel. For a patch $P_{M_{new}}(v)$ from M_{new} at location $v \in \Omega$, the k closest patches $P_{M_{knn}}^1(v), \dots, P_{M_{knn}}^k(v)$ inside the training patch set P_M were searched. These MRI patches were associated with their corresponding CT patches $P_{C_{knn}}^1(v), \dots, P_{C_{knn}}^k(v)$. The CT patches were then aggregated to estimate the patch $P_{pCT}(v)$ from the pCT . One way to aggregate the CT patches was to carry out a point-wise aggregation expressed by the following formula:

$$P_{pCT}(v) = \frac{\sum_{i=1}^k w(P_{M_{new}}(v), P_{M_{knn}}^i(v)) P_{C_{knn}}^i(v)}{\sum_{i=1}^k w(P_{M_{new}}(v), P_{M_{knn}}^i(v))}$$

when the weight function $w(P, P')$ between patches is $w(P, P') = e^{-\frac{\|P - P'\|_2^2}{2\sigma^2}}$, where σ is the standard deviation computed from the MRI training patches.

In our study, the k nearest-neighbor search was performed by using an approximated near neighbor method (ANN), the randomized KD-trees (7). As preconized by Wachinger et al. (8) the intensity patch $P(v)$ was replaced by a feature vector $D(v)$ to consider textural, gradient, and spatial information. This vector was the concatenation of a multiscale intensity patch $MI(v)$, the norm of the gradient patch $G(v)$, the Shannon entropy patch $E(v)$, and the xyz -Cartesian coordinates of v . Each component of $D(v)$ was normalized to ensure that its contributions were independent of their magnitudes and depended only on some given weights (g , e , and c). The analytical expression of $D(v)$ becomes:

$$D(x) = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma_{MI}|MI(v)|^{1/2}} MI(v) \\ \frac{g^{1/2}}{\sigma_G|G(v)|^{1/2}} G(v) \\ \frac{e^{1/2}}{\sigma_E|E(v)|^{1/2}} E(v) \\ \frac{c^{1/2}}{\sigma_x} x \\ \frac{c^{1/2}}{\sigma_y} y \\ \frac{c^{1/2}}{\sigma_z} z \end{pmatrix}$$

Where g , e , and c , are the positive weights, $|\cdot|$ denotes the number of voxels inside patches, and σ denotes the standard deviation of the patch. The randomized KD-trees parameters and the weight values are the following: number of KD-trees = 20, number of checks = 3000, $g = 0.3$, $e = 0.5$, $c = 0.6$ (g , e , and c , were chosen based on experiments).

Patch-based method application

The validation MR images were registered into the same coordinate space as the training set based on affine transforms. Feature images were computed from the registered MRI, and patch extraction was carried out. The randomized KD-trees were applied to the feature patches. A multipoint-wise aggregation was then performed on the CT training patches, selected by the KD-trees, to build the pCTs. The multipoint-wise aggregation is defined by the following formula:

$$P_{pCT}(v) = \frac{1}{n} \sum_{y=1}^n \frac{\sum_{i=1}^k w(P_{(y)Mnew}(v), P_{(y)Mknn}^i(v)) P_{(y)Cknn}^i(v)}{\sum_{i=1}^k w(P_{(y)Mnew}(v), P_{(y)Mknn}^i(v))}$$

where n is the number of times the patches meet the location v .

Subsequently, the inverse affine transforms were applied to the pCTs to return them to their native space.

Compared to the patch-based method published by Andreasen et al.(9), an affine group-wise registration was performed to place the CT and MR images in the same space (only for the training step), and the ANN search was carried out with randomized KD-trees. MR intensities and features were jointly used to improve the efficiency of the randomized KD-trees. The ANN search was not constrained by a neighborhood but was performed by using spatial information, thus improving the robustness of anatomical variability.

Appendix 4: Parameters and performance stability of GAN with perceptual loss function

The hyperparameters such as the weight of the discriminator, the VGG layer number, the mini-batch size and the number of epochs were determined by performing specific design experiments. Experiments were conducted with different hyperparameters, and those providing the better imaging endpoints were retained. These experiments were performed in the same training and validation cohorts (25 and 14 patients respectively). The optimal parameters were further used to train each proposed deep learning strategy (U-Net and GAN using L2 or perceptual loss functions). The following parts of this appendix describe the experiments and the results.

4.1 Influence of VGG16 layer on GAN with perceptual loss (single-scale)

To study the influence of the VGG16 layer, several GAN with perceptual loss were trained by using distinct VGG16 convolutional layers (one layer by GAN: single scale) and other fixed network parameters. To accomplish this, the 2th, 4th, 7th, 10th, and 13th convolutional layers were considered because they represented a scale change in the VGG16 architecture. Other layers (>13) were not considered because they are dense and do not preserve the 2D information of the images.

Table 1 lists the imaging endpoints obtained by the GANs using distinct VGG16 layers for perceptual loss computation. Globally, the use of the 7th VGG16 layer by the GAN provided the lowest MAE compared to the use of other layers. The ME obtained by these strategies were statically close to a null distribution, except for the bones.

	Endpoints	Pseudo-CT generated by GAN with perceptual loss (single-scale)				
		VGG layer 2	VGG layer 4	VGG layer 7	VGG layer 10	VGG layer 13
Entire pelvis	MAE (HU)	47.4 ± 6.1*	39.8 ± 7.3*	35.4 ± 8.4	39.8 ± 8.1*	41.4 ± 8.0*
	ME (HU)	-3.4 ± 13.7	0.4 ± 13.0	-1.7 ± 13.3	-5.0 ± 13.4	-7.3 ± 13.1
Soft tissue only	MAE (HU)	40.9 ± 4.8*	31.9 ± 6.1*	27.8 ± 6.7	30.8 ± 6.7*	33.3 ± 6.1*
	ME (HU)	-4.9 ± 14.9	-1.8 ± 14.4	-4.1 ± 14.7	-7.0 ± 14.8	-10.4 ± 14.2*
Bone only	MAE (HU)	128.1 ± 26.8*	138.5 ± 26.4*	128.7 ± 28.7	153.6 ± 21.8*	143.1 ± 28.2*
	ME (HU)	9.1 ± 48.1	26.6 ± 48.5*	27.0 ± 45.0*	18.0 ± 47.7	30.9 ± 45.4*

Table 1. Influence of the VGG layer on GAN with perceptual loss

MAE: mean absolute error of HU values defined as the mean difference (in absolute value) of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT; ME: mean error defined as the mean difference of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT.

The imaging endpoint values are expressed as mean ± standard deviation. The Wilcoxon test was used to: firstly, compare the MAE of the GAN with perceptual loss using the 7th VGG layer to those of the GANs with perceptual loss using four other VGG layers; and to secondly, compare the ME of the GANs with perceptual loss to a null distribution. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed using the symbol *.

4.2 Influence of discriminator weight on GAN with perceptual loss

The weight given to the discriminator loss can impact the convergence of the adversarial loss (the loss combining those of the generator and discriminator). Indeed, if the influence of the discriminator is too important in the adversarial loss, the generator loss could be not converge producing therefore inaccurate pCTs. Vice versa, if the influence of the generator is too important, the pCTs generated by the GAN could be not enough realistic to allow accurate dose planning. To study the influence of the discriminator weight in the adversarial loss, we trained several GANs with distinct weight values (1, 5, 10 and 15) and fixed other network parameters.

The imaging endpoints obtained by these GANs were shown in Table 2. Globally, the GAN using a discriminator weight equal to 5 provided the lowest MAE. The MAE distribution of this GAN appeared statically different to those of the GANs using other discriminator weight values. For all the GANs, the ME appeared significantly closed to a null distribution.

	Endpoints	Pseudo-CT generated by GAN with perceptual loss (single-scale)			
		Discriminator weight = 1	Discriminator weight = 5	Discriminator weight = 10	Discriminator weight = 15
Entire pelvis	MAE (HU)	37.4 ± 8.4*	35.4 ± 8.4	37.3 ± 9.5*	36.2 ± 8.8*
	ME (HU)	-4.8 ± 14.0	-1.7 ± 13.3	-7.2 ± 13.8	-5.0 ± 13.6
Soft tissue only	MAE (HU)	29.9 ± 6.5*	27.8 ± 6.7	29.8 ± 7.6*	28.7 ± 6.9*
	ME (HU)	-6.4 ± 15.1	-4.1 ± 14.7	-9.2 ± 15.0	-6.5 ± 14.8
Bone only	MAE (HU)	130.1 ± 26.9	128.7 ± 28.7	128.6 ± 27.4	129.8 ± 27.1
	ME (HU)	14.9 ± 49.7	27.0 ± 45.0*	16.4 ± 47.6	12.4 ± 45.8

Table 2. Influence of the discriminator weight on GAN with perceptual loss

MAE: mean absolute error of HU values defined as the mean difference (in absolute value) of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT; ME: mean error defined as the mean difference of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT.

The Wilcoxon test was used to: firstly, compare the MAE of the GAN with perceptual loss using a discriminator weight equal to 5 to the GANs using other discriminator weight values; and to secondly, compare the ME of the strategies to a null distribution. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed using the symbol *.

4.3 Influence of mini-batch size

The influence of the mini-batch size was studied by performing several experiments where this parameter was set to 5, 10 and 15 considering the GAN with perceptual loss (single-scale). We choose the batch size 5 since it provided in all considered area the lowest MAE and the ME closest to 0 (Table 3). A small mini-batch size and a long epoch provide a generalizable deep learning model and avoid overfitting. An iterative selection of a small slice subset to process the gradient descent introduces more variability and makes the model less dependent to the training cohort.

Anatomical structures	Endpoints	Pseudo-CT generated by GAN with perceptual loss (single-scale)		
		Mini-batch size = 5	Mini-batch size = 10	Mini-batch size = 15
Entire pelvis	MAE (HU)	35.3 ± 8.4	37.1 ± 9.1*	37.43 ± 8.9*
	ME (HU)	1.7 ± 13.2	-5.4 ± 14.0	-4.5 ± 13.8
Soft tissue only	MAE (HU)	27.8 ± 6.6	29.5 ± 7.2*	29.9 ± 7.1*
	ME (HU)	4.4 ± 14.7	-6.9 ± 14.9	-6.3 ± 14.7
Bone only	MAE (HU)	128.5 ± 28.2	131.9 ± 28.3	131.2 ± 28.4
	ME (HU)	27.0 ± 44.9*	12.0 ± 53.7	17.3 ± 51.0

Table 3. Influence of the mini-batch size on GAN with perceptual loss

MAE: mean absolute error of HU values defined as the mean difference (in absolute value) of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT; ME: mean error defined as the mean difference of HU values, per voxel, between the pseudo-CT and the reference CT.

The Wilcoxon test was used to: firstly, compare the MAE of the GAN with perceptual loss using a mini-batch size equal to 5 to the GANs using other mini-batch size values; and to secondly, compare the ME of the strategies to a null distribution. Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed using the symbol *.

4.4 Convergence of loss function of GAN with perceptual loss (single-scale)

To study the convergence of GAN with perceptual loss, the values of the generator and discriminator losses, the MAE and ME, were displayed for each epoch.

Fig. 1 shows the curves of the generator and discriminator losses. By observing the decrease of the generator loss, this loss function appeared to converge after 200 epochs. Fig. 2 illustrates values of the MAE and ME (for each epoch) considering the whole pelvis, the soft tissues and the bones. The MAE and ME curves show a convergence and a stabilization of the GAN with perceptual loss results close to 300 epochs.

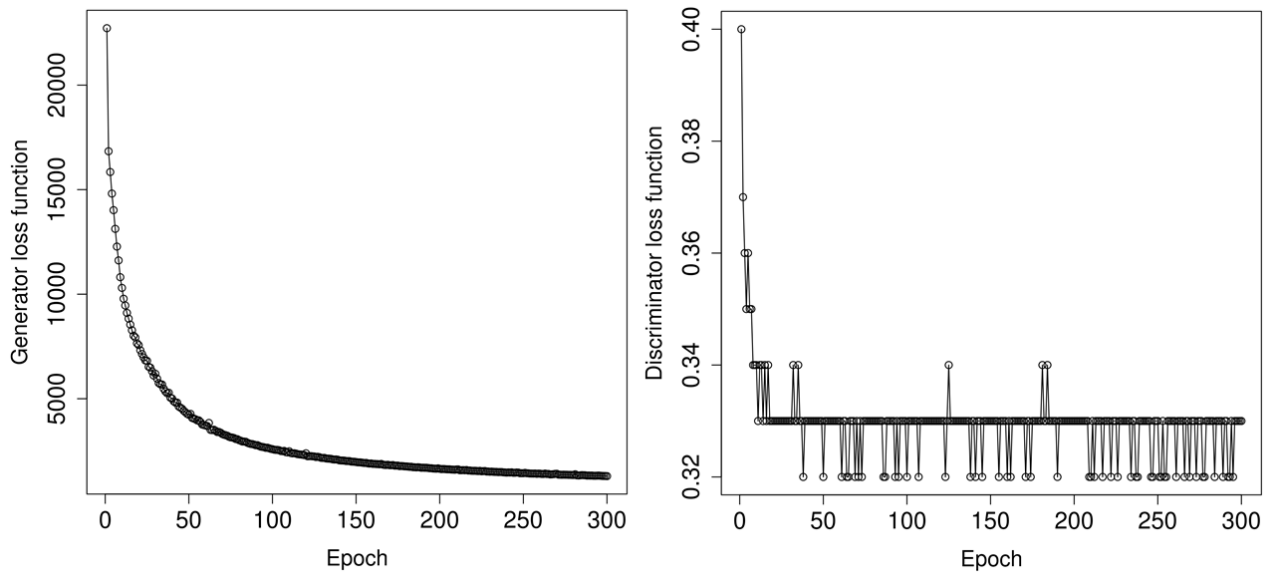
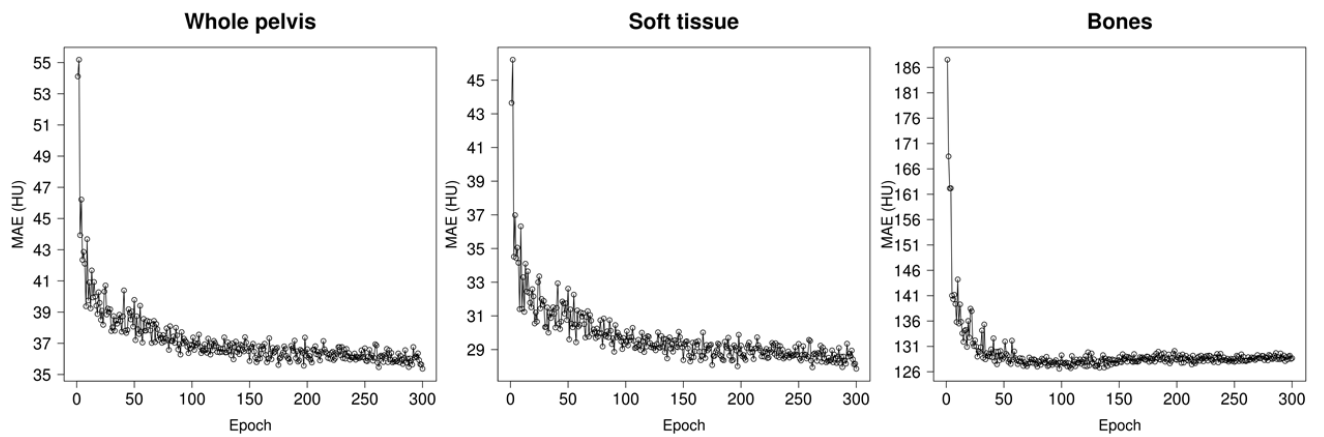
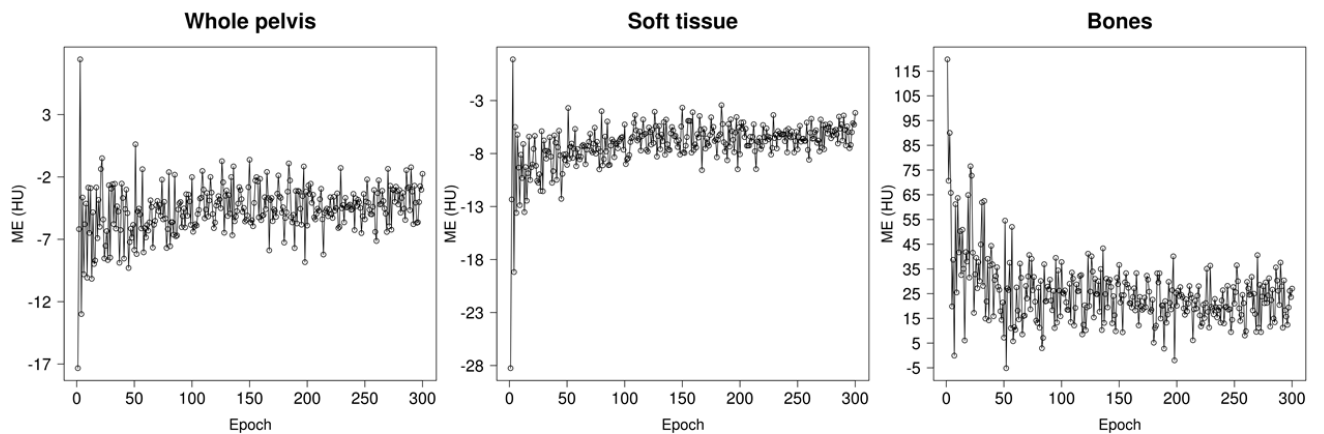


Fig 1. Convergence of the generator and discriminator loss functions on the training cohort



(a) Values of the MAE for each epoch on the validation cohort



(b) Values of the ME for each epoch on the validation cohort

Fig 2. Behavior of the MAEs (a) and the MEs (b) computed from the validation cohort during the training of the GAN (single perceptual loss)

Appendix 5: Stochastic effect of the training on each of the pseudo-CT generation method

The stochastic effect of the training on each pseudo-CT generation strategy has been assessed by generating three pCTs from three different trainings, for the whole cohort. The considered endpoints were MAE and ME (in HU), for each VOI.

The results of each training are presented in the Table 1 below.

- Considering all the methods and all VOIs, a stochastic effect (Friedman test) has been found in 12/49 for the MAE and 28/49 for the ME. Considering each method and both MAE and ME, a stochastic effect has been found: 3/14 for the patch-based method; 9/14 for the U-Net using a L2 loss method; 6/14 for the U-Net using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; 3/14 for the Generative Adversarial Network using a L2 loss method; 9/14 for the Generative Adversarial Network using a single-scale perceptual loss (layer 7) method; 7/14 for the Generative Adversarial Network using an multi-scale perceptual loss method; 3/14 for the Generative Adversarial Network using a weighted multi-scale perceptual loss method.
- The MAE comparison between GAN L2 and each measurement from other methods shows 8/42 cases with discordant p-value significancy between the three measurements (cases without color in the table). However, one case (in orange color) over these 8 cases shows significantly lower MAE compared to the MAE of the GAN L2.

		Endpoints	Methods used to generate pseudo-CTs																				
			Patch-based method	U-Net methods									GAN methods										
				L2 loss			Single-scale perceptual loss (layer 7)			L2 loss			Single-scale perceptual loss (layer 7)			Multi-scale perceptual loss			Weighted multi-scale perceptual loss				
Training step repeated three times	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3	#1	#2	#3		
Entire pelvis	MAE (HU)	44.7±11.4 _◦	49.6±18.4 _◦	51.0±20.9 _◦	34.4±7.7	34.6±7.3	34.1±7.1	36.8±6.0 _◦	36.2±6.2 _◦	36.3±6.6 _◦	34.1±7.5	34.0±7.6	34.1±7.4	34.9±6.4 _◦	35.5±6.5 _◦	34.9±6.8 _◦	35.6±6.2 _◦	35.3±6.5 _◦	35.5±6.4 _◦	35.1±6.8 _◦	35.4±6.8 _◦	35.2±6.4 _◦	
	ME (HU)	9.9±18.1 _◦	15.5±23.1 _◦	17.2±26.2 _◦	-1.0±14.2 _*	2.2±15.0 _*	1.5±14.1 _*	3.3±13.6 _*	1.9±12.9 _*	-0.1±14.0 _*	-1.1±13.7	-1.2±13.9	-0.3±15.0	4.1±13.9 _*	0.6±14.2 _*	0.7±14.2 _*	1.9±13.3 _*	1.7±13.7 _*	3.4±14.0 _*	1.2±14.0	1.7±14.8	1.8±13.4	
Soft tissue only	Entire soft tissues	MAE (HU)	36.4±11.3 _◦	41.2±17.4 _◦	43.0±21.0 _◦	26.7±6.4	27.0±7.7	26.5±5.8	29.2±5.2 _◦	28.5±5.0 _◦	28.8±5.4 _◦	26.5±6.4	26.4±6.4	26.6±6.1	27.1±5.3 _◦	27.8±5.4 _◦	27.3±5.5 _◦	27.8±5.0 _◦	27.6±5.4 _◦	27.8±5.3 _◦	27.4±5.6 _◦	27.5±5.6 _◦	27.4±5.2 _◦
		ME (HU)	6.0±19.0 _◦	11.5±22.9 _◦	13.7±27.4 _◦	-2.6±14.7 _*	0.2±15.5 _*	-0.1±14.7 _*	0.9±14.0 _*	-0.6±13.6	-2.6±14.5	-2.8±14.3	-3.1±14.5	-2.1±15.5	1.3±14.8 _*	-1.7±14.7 _*	-1.0±14.9	-0.6±14.1	0.1±14.3	0.9±14.2 _*	-1.2±14.8	-0.6±14.8	-0.4±14.0

Additional material: Largent et al., JROBP 2019

				°	°					*	*						*	*	*				
Prostate CTV	MAE (HU)	20.6 ± 6.0 °	20.5 ± 5.8 °	20.5 ± 5.9 °	18.1 ± 5.2	18.3 ± 4.7 °	18.5 ± 5.1	22.2 ± 4.9 °	22.5 ± 4.7 °	21.8 ± 4.5 °	17.7 ± 4.49	17.4 ± 5.3	18.2 ± 4.5	23.3 ± 5.9 °	21.7 ± 4.3 °	19.6 ± 4.3 °	21.6 ± 3.7 °	22.2 ± 5.4 °	23.0 ± 5.2 °	22.9 ± 5.8 °	22.4 ± 4.7 °	21.4 ± 3.9 °	
	ME (HU)	8.2 ± 15.0 °	8.3 ± 15.0 °	8.6 ± 14.5 °	0.8 ± 12.9 *	3.6 ± 12.6 °	3.5 ± 13.3 °	14.4 ± 11.5 *	15.4 ± 10.8 *	13.3 ± 12.1 °	0.3 ± 12.0 *	-0.2 ± 12.5 *	3.1 ± 13.0 *	16.8 ± 11.5 °	13.5 ± 11.6 °	10.6 ± 10.7 °	12.3 ± 11.2 *	14.6 ± 11.9 °	15.7 ± 11.7 °	13.9 ± 13.8 *	15.1 ± 11.0 *	13.8 ± 10.3 *	
Bladder	MAE (HU)	21.1 ± 9.0 °	20.7 ± 8.9 °	21.2 ± 11.0 °	18.6 ± 7.4 *	20.6 ± 10.3 °	20.9 ± 13.1 *	19.3 ± 10.0	18.9 ± 10.3	18.4 ± 8.8 °	18.8 ± 8.9	19.3 ± 11.3	19.6 ± 9.2	19.6 ± 9.3 *	18.3 ± 10.1 *	20.8 ± 9.2 *	20.2 ± 10.0	19.4 ± 9.6	20.5 ± 12.2	19.9 ± 9.3 °	18.7 ± 8.4 *	18.1 ± 8.9 °	
	ME (HU)	10.7 ± 14.0 °	10.3 ± 14.0 °	10.8 ± 15.8 °	3.4 ± 13.6 *	7.0 ± 16.7 °	8.2 ± 18.1 °	5.3 ± 16.6 °	5.6 ± 15.5 °	4.2 ± 15.2 °	3.7 ± 14.6 °	5.2 ± 16.5 °	5.8 ± 16.5 °	7.7 ± 15.5 °	4.1 ± 16.2 °	6.0 ± 16.1 °	3.4 ± 16.4 °	9.6 ± 16.4 °	8.0 ± 18.0 °	5.7 ± 16.4 °	4.6 ± 14.6 °	3.9 ± 14.5 °	
Rectum	MAE (HU)	78.0 ± 60.5 °	79.5 ± 60.5 °	79.7 ± 61.4 °	65.0 ± 65.7 *	78.0 ± 72.3 °	73.9 ± 66.4 *	68.6 ± 66.1	70.2 ± 63.2	70.6 ± 67.5	68.3 ± 64.4	68.3 ± 69.0	70.3 ± 66.8	72.9 ± 68.6	70.9 ± 65.2	70.5 ± 65.7	69.2 ± 65.5	68.2 ± 67.4	73.0 ± 64.3	71.3 ± 68.5	73.5 ± 66.2	74.5 ± 67.4 °	
	ME (HU)	7.0 ± 73.2 °	10.9 ± 72.4 °	10.6 ± 74.4 °	-24.0 ± 72.5 *	-8.9 ± 87.6 *	-10.0 ± 78.5 *	-17.5 ± 74.1	-14.8 ± 75.6	-14.9 ± 76.7	-20.5 ± 73.6	-21.2 ± 74.4	-16.6 ± 76.2	-11.3 ± 78.9	-14.1 ± 77.6	-11.7 ± 77.0	-16.6 ± 76.3	-16.6 ± 75.4	-12.7 ± 78.2	-16.0 ± 77.2	-9.5 ± 79.4	-7.9 ± 77.4	
Bone only	Whole pelvic bone	143.6 ± 27.8 °	148.5 ± 35.9 °	145.2 ± 30.2 °	125.3 ± 22.0 °	123.7 ± 20.8	123.2 ± 20.5	126.3 ± 22.1 °	126.7 ± 22.3 °	124.6 ± 21.8 °	123.9 ± 20.6	122.8 ± 20.8	122.3 ± 21.5	127.9 ± 22.3 °	126.7 ± 20.9 °	124.5 ± 21.2 °	127.1 ± 21.1 °	125.7 ± 21.0 °	126.1 ± 22.0 °	126.7 ± 21.2 °	127.5 ± 21.4 °	126.8 ± 21.9 °	

Additional material: Largent et al., JROBP 2019

		ME (HU)	58.3 ± 45.5 °	63.8 ± 51.5 °	59.7 ± 44.4 °	20.2 ± 42.3 *	25.5 ± 41.0 *	20.4 ± 41.2 *	32.7 ± 41.8 °	32.5 ± 40.9 °	30.5 ± 41.8 °	19.4 ± 41.4 °	21.0 ± 41.2 °	21.4 ± 41.5 °	39.7 ± 40.8 °	29.3 ± 41.7 °	23.6 ± 40.7 °	31.8 ± 41.4 °	22.0 ± 40.4 °	33.5 ± 41.8 *	28.8 ± 41.3 °	30.4 ± 43.6 °	29.9 ± 40.8 °
Femor al heads	MAE (HU)	109.3 ± 27.0 *	108.1 ± 26.3 *	107.6 ± 26.3 *	102.0 ± 24.4	100.8 ± 23.4	101.4 ± 22.4	103.8 ± 22.5 °	103. ± 22.7 °	102. ± 21.9 °	100. ± 20.4 °	100. ± 21.5 °	100. ± 21.0 °	104. ± 21.5 °	104.5 ± 21.0 °	101. ± 21.4 °	104. ± 19.2 °	103. ± 21.7 °	104.2 ± 23.1 °	104. ± 20.9 °	105. ± 23.8 °	104. ± 22.1 °	
	ME (HU)	36.5 ± 49.9 °	36.9 ± 49.6 °	35.3 ± 50.4 °	5.0 ± 49.5 *	13.3 ± 49.9 *	7.0 ± 49.5 *	21.9 ± 48.8 °	21.0 ± 47.8 °	21.4 ± 47.4 °	5.1 ± 47.2 *	8.3 ± 52.8 *	11.5 ± 48.8 °	29.8 ± 48.0 °	20.9 ± 49.2 °	12.9 ± 47.6 °	16.9 ± 48.1 °	12.9 ± 50.9 °	22.6 ± 50.9 °	19.6 ± 48.0 °	19.4 ± 52.6 °	17.8 ± 47.8 °	

Table 1. Stochastic effect study of the training, on each pseudo-CT generation method, through imaging endpoint

MAE: mean absolute error of HU values defined as the mean difference (in absolute value) of HU values per voxel between the reference CT and the pseudo-CT and; ME: mean error, defined as the mean difference of HU values per voxel between the reference CT and the pseudo-CT of each method. The imaging endpoint values are expressed as mean ± standard deviation.

The measurements have been repeated three times from three different training (#1, 2 and 3) for each method. The Friedman test was used to compare the MAE or ME of each pCT method between the three measurements (to assess a possible intra-method stochastic effect). Significant differences ($p \leq 0.05$) between the three measurements are displayed using the symbol *. The Wilcoxon test was used to: first, compare the MAE of the GAN with L2 loss (in red in the table) across the methods; and second, compare the ME of the methods to a null distribution (to assess a possible systematic error). Significant differences ($p \leq 0.05$) are displayed using the symbol °.

Green color is used to show concordance between Wilcoxon tests (significant p-value) of the three measurements. Among discordant conclusions in the Wilcoxon test between the three measurements, orange color is used to show cases where GAN L2 MAE were significantly higher than MAE calculated from other methods.

Appendix 6: GETUG recommendations for delineation and dose constraints in cases of prostate cancer radiotherapy

The external contours of the bladder and rectum were manually delineated. The rectal length was defined at 2 cm below the clinical target volume (CTV). Two clinical target volumes (CTVs) were delineated: CTV₁ included the prostate and seminal vesicles, and CTV₂ corresponded to the prostate only. In this study, planning target volumes (PTVs) were generated from the CTVs by adding a 0.5 cm margin in all directions (instead of 1 cm in each direction, except 0.5 cm posteriorly).

The dose constraints were $V_{50\text{Gy}} < 50\%$, $V_{72\text{Gy}} < 25\%$, and $D_{\text{max}} < 76$ Gy for the rectum; $V_{70\text{Gy}} < 50\%$ and $D_{\text{max}} < 80$ Gy for the bladder; and $D_{55\text{Gy}} < 5\%$ for the femoral heads. The maximum dose (D_{max}) was calculated for 1.8 cc of the considered structure. The dose–volume constraints to the target volumes were $V_{95\%} > 95\%$ and $D_{\text{max}} < 107\%$ for the prostate PTV.

4.2.2.3. Conclusion

Cette étude a montré que les méthodes de deep learning fournissaient une meilleure précision dosimétrique que la méthode basée patches, avec un temps de génération d'un pseudo-CT inférieur à 1 minute. De plus, parmi les méthodes de deep learning, la méthode GAN avec une fonction de coût L2 présente la meilleure précision dosimétrique. Cette méthode a été optimisée avec une cohorte de patients donnée, pour un calcul de dose par radiothérapie en cas de cancer de la prostate. Pour une autre localisation anatomique ou une autre application, une autre méthode peut s'avérer plus performante.

4.3. Discussion à propos des deux études

Les deux études précédentes (1, 11) ont montré les résultats « image » sous forme de moyenne et écart-type, nous présentons ici ces résultats par patient pour la MAE (Figure 4.1, Figure 4.2, Figure 4.3) et la ME (Figure 4.4, Figure 4.5, Figure 4.6).

Ces graphiques, établis pour quatre méthodes, nous montrent que les valeurs de MAE les plus élevées, sont toujours obtenues avec la méthode PBM (en orange), ceci n'est pas le cas avec la ME. De plus, avec cette méthode nous observons des valeurs de MAE très élevées pour deux patients (G021 et M020), que ce soit dans tout le volume du patient ou seulement dans les tissus mous (Figure 4.1 et Figure 4.2). Avec les méthodes de deep learning, ces valeurs ne sont pas les plus élevées. Ceci n'est pas retrouvé pour les MAE dans le tissu osseux (Figure 4.3). Ainsi la méthode PBM serait moins robuste aux anatomies « atypiques » que les méthodes de deep learning.

Les valeurs ME sont positives pour la plupart des patients (Figure 4.4, Figure 4.5, Figure 4.6). Ce qui signifie que les UH des pseudo-CT sont sous-estimées par rapport aux CT de référence.

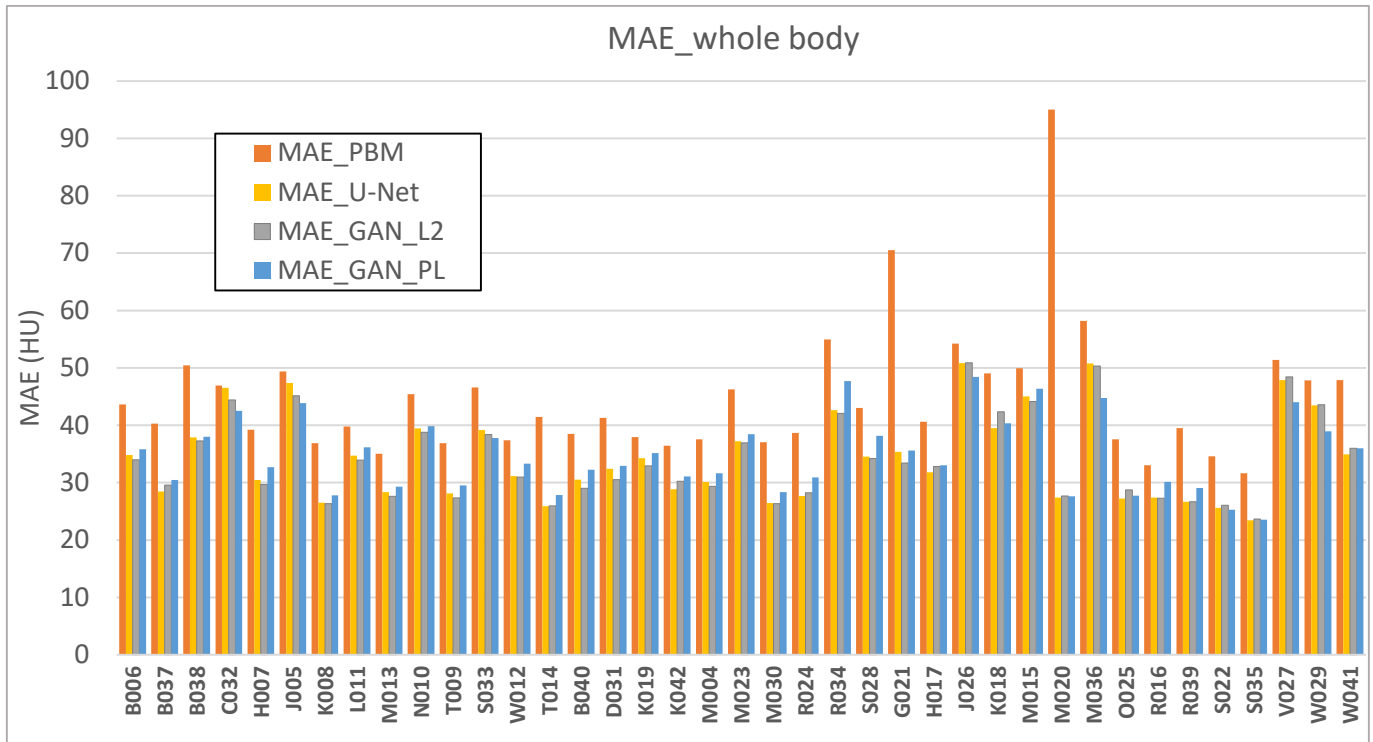


Figure 4.1. MAE per patient for the whole body

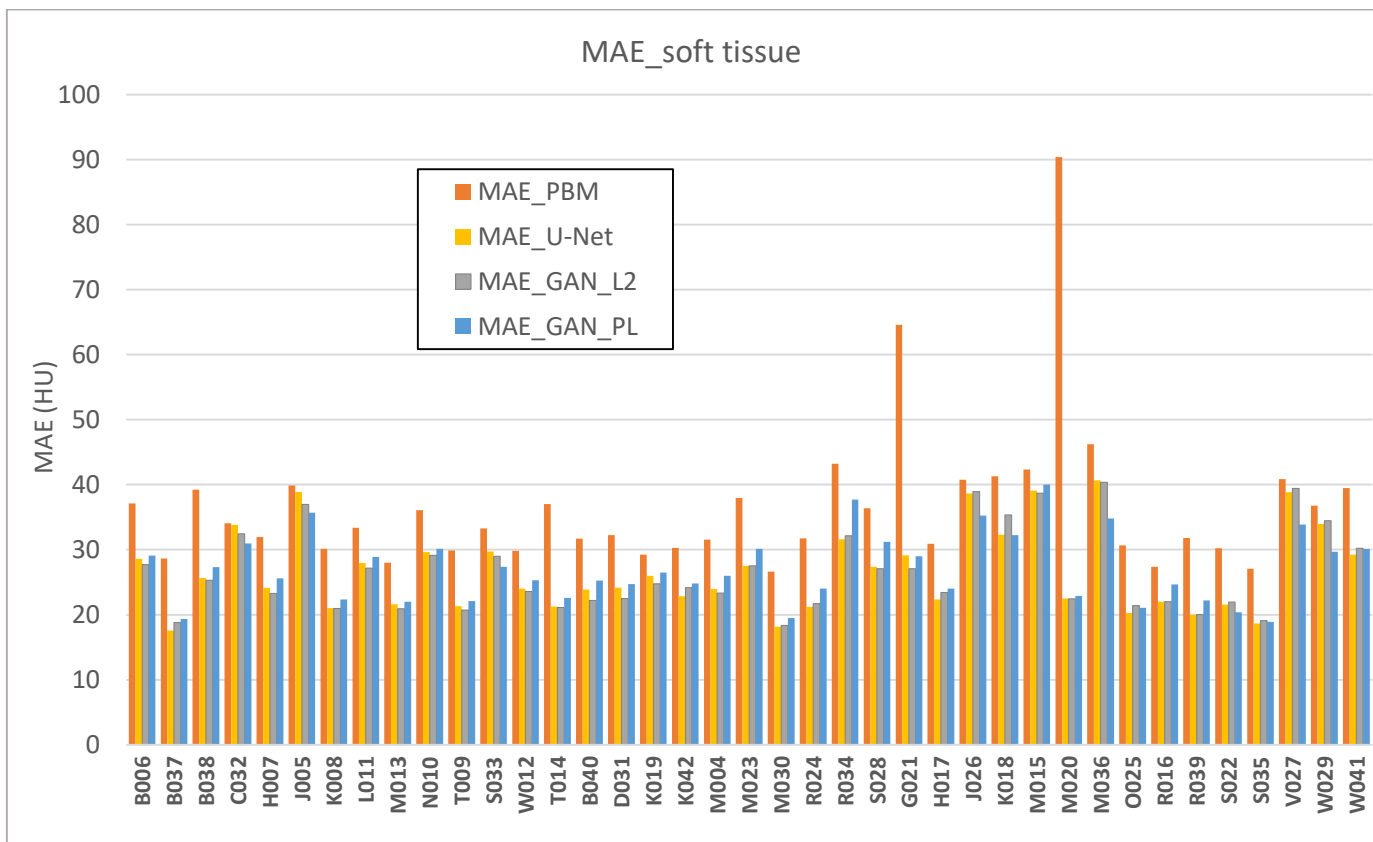


Figure 4.2. MAE per patient for the soft tissue

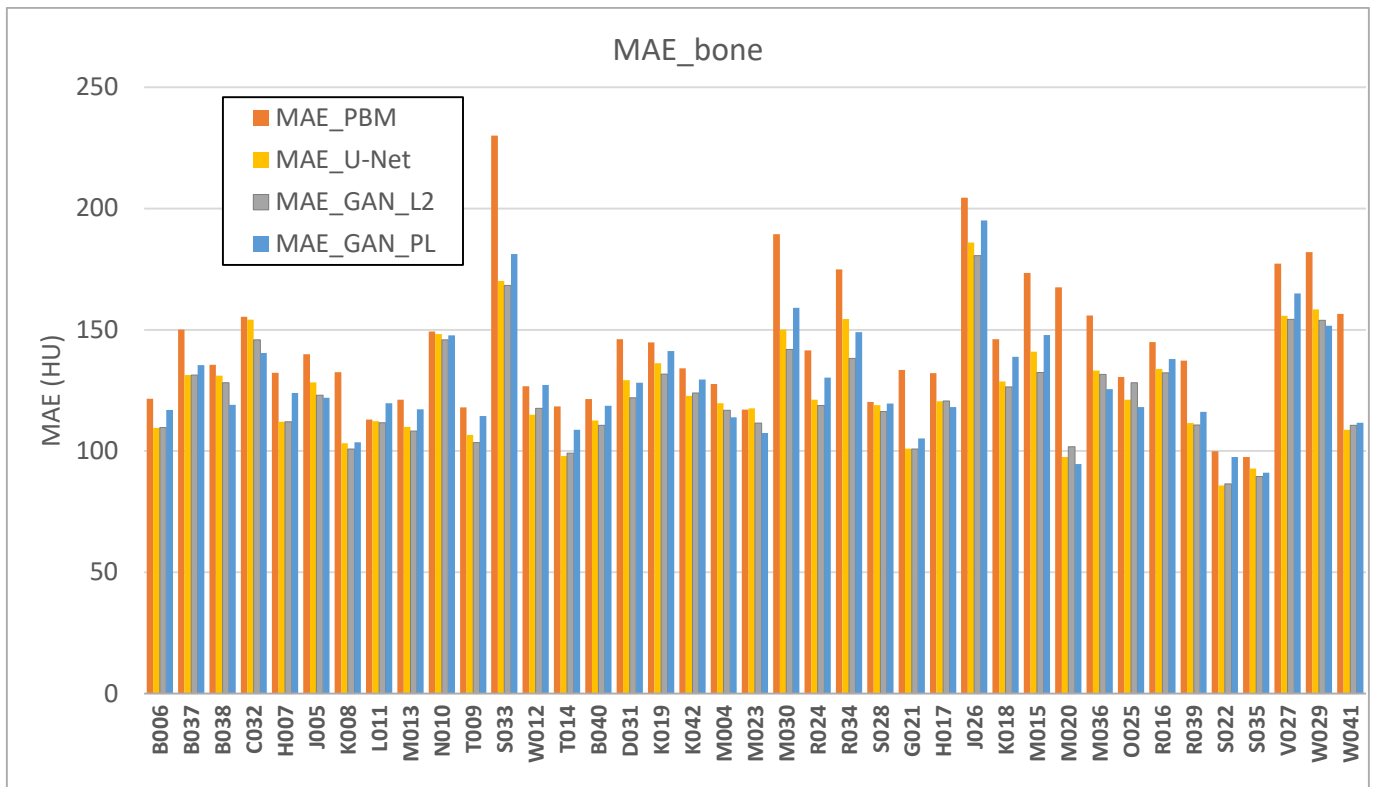


Figure 4.3. MAE per patient for the bone

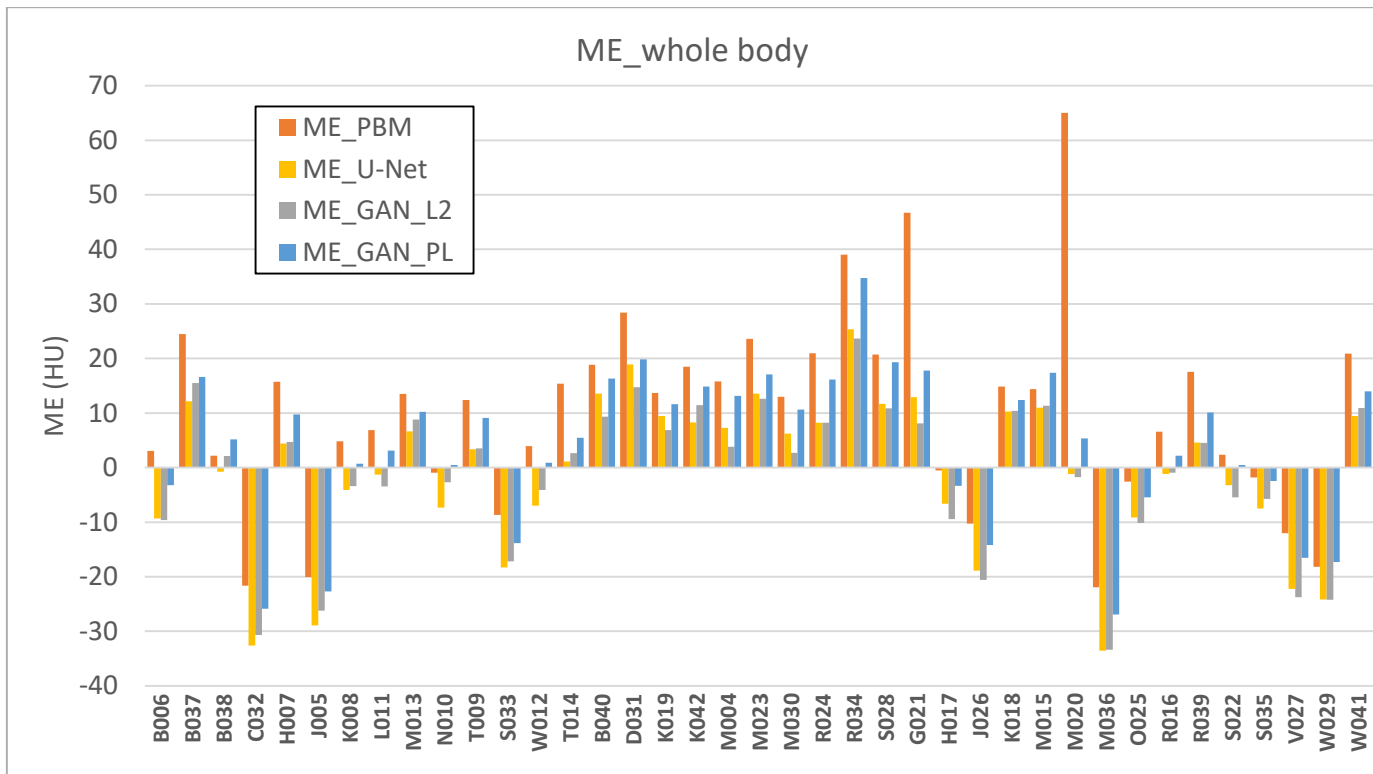


Figure 4.4. ME per patient for the whole body

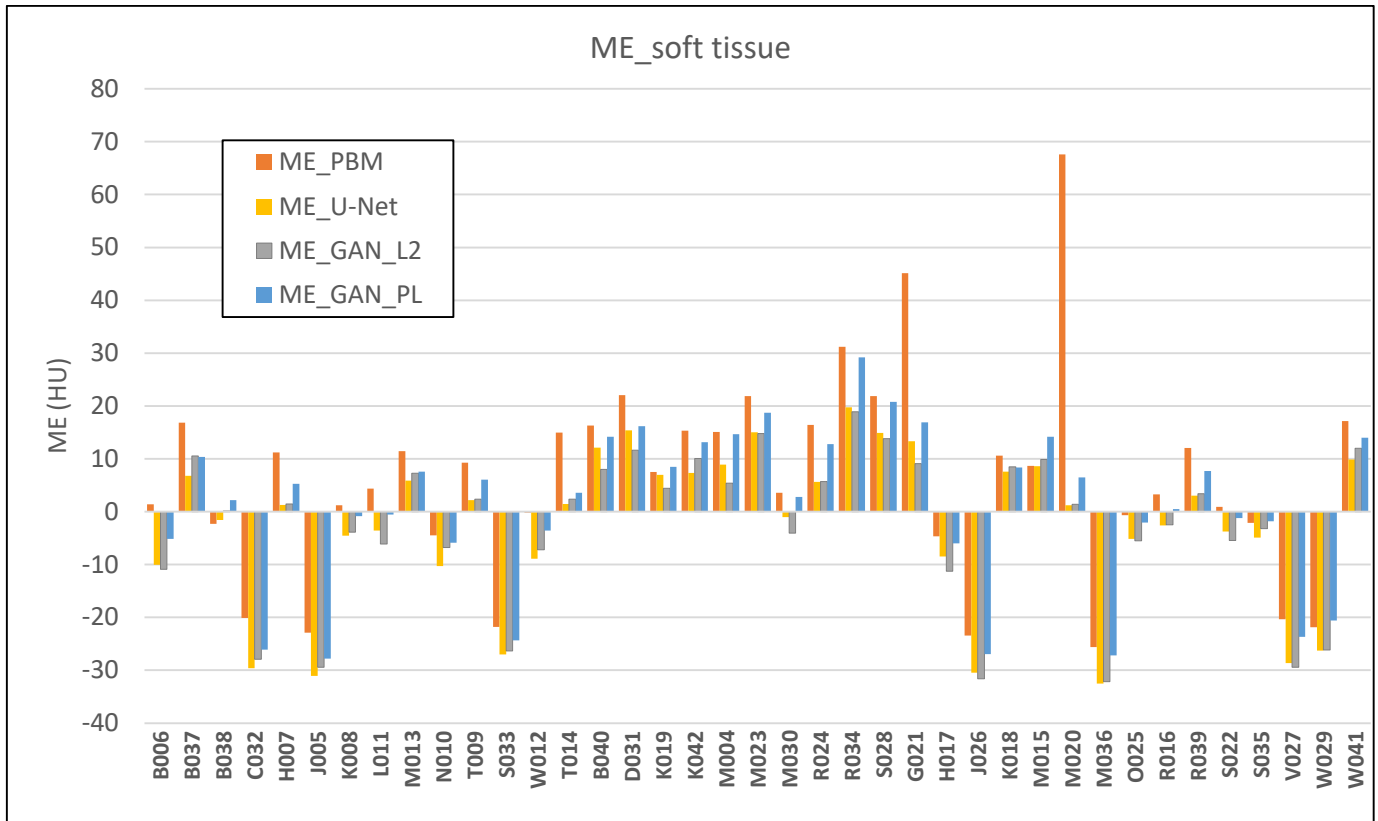


Figure 4.5. ME per patient for the soft tissue

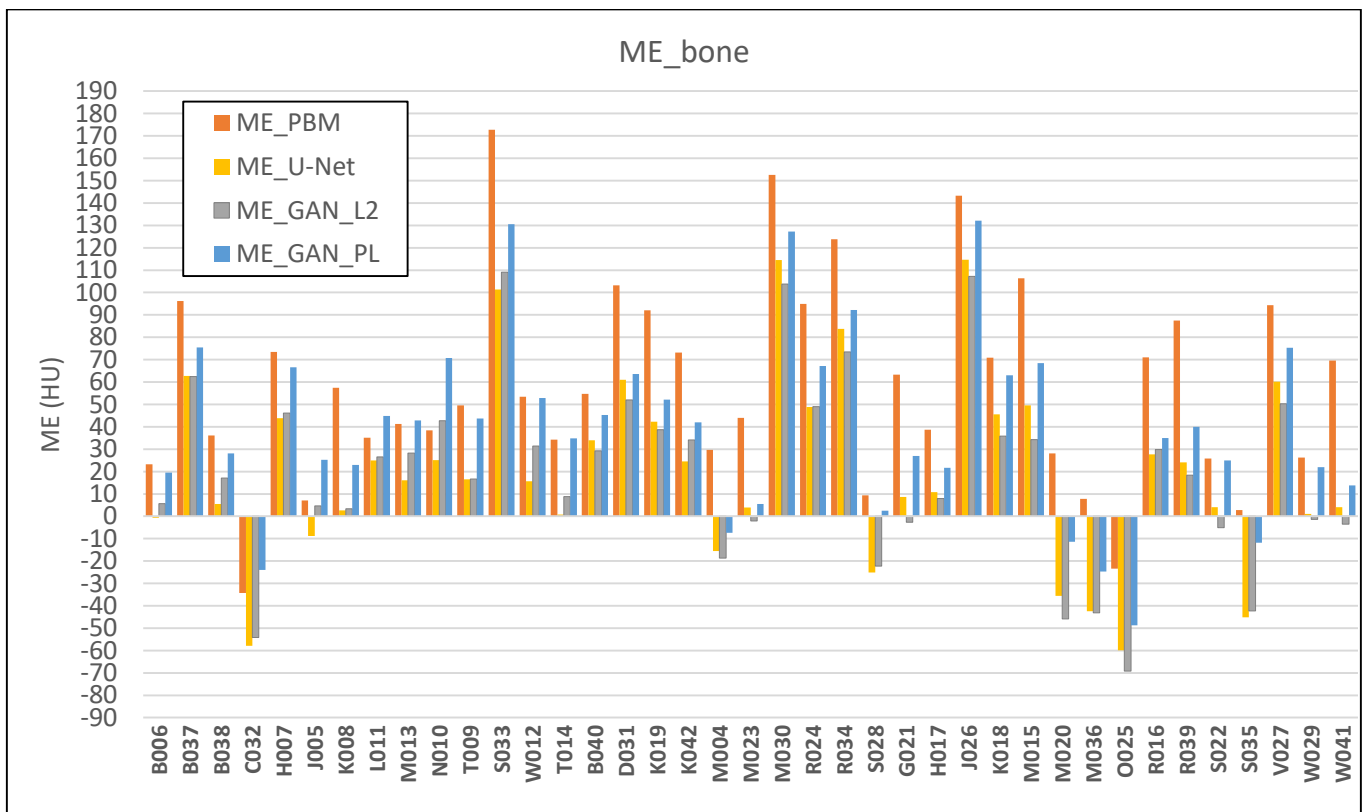


Figure 4.6. ME per patient for the bone

Les résultats selon les critères « image » sont indispensables pour quantifier la précision géométrique de la génération d'images par les différentes méthodes et pourrait servir de critères de contrôle qualité. Cependant, ce ne sont pas des critères suffisants pour la précision du calcul de dose. En effet, la précision dosimétrique doit être évaluée indépendamment de l'image puisque qu'une différence d'UH à un endroit donné n'est pas forcément corrélée à une différence de dose à ce même endroit. Le dépôt de dose dans un voxel est lié à tous les voxels présents sur le trajet du faisceau.

4.4. Exemple applicatif : Planification dosimétrique à partir d'IRM

Nous avons évalué la précision dosimétrique d'un calcul de dose réalisé sur une image pseudo-CT. L'étape suivante est la réalisation de planifications dosimétriques directement sur pseudo-CT.

Une étude dosimétrique a été réalisée sur pseudo-CT générés à partir d'IRM, proposant d'épargner les structures impliquées dans la fonction érectile en cas de radiothérapie de la prostate. Les planifications dosimétriques ont été réalisées sur les pseudo-CT générés avec la méthode de deep learning GAN (fonction de coût : perceptual loss). Les contours des structures ont été délinéés par un radiothérapeute à la fois sur pseudo-CT et sur IRM afin de les comparer. Ce travail a été soumis pour le congrès ESTRO 2020. Le résumé de cette étude est le suivant :

MRI only based planning to decrease toxicity in prostate cancer IMRT/IGRT: a dosimetric study

Background:

Unlike CT-scans, MRI allows improved visualization of the prostate and the anatomical structures involved in erectile function. The aim of this study was to evaluate the dosimetric benefit of MRI-only based radiotherapy planning to spare the organs-at-risk (OARs) in IMRT/IGRT for prostate cancer, compared to a standard radiotherapy planning from CT.

Methods:

A total of 15 patients were considered in this study. Each patient had a CT and an MRI scan. Pseudo-CTs (pCT) were generated from MRI scans using a generative adversarial network deep learning method. "Standard" volumes of interest such as prostate, seminal vesicles (SV), rectum, bladder and femoral heads were manually delineated on pCT (to mimic contours on CT-scan) and MR images. However, penile bulb (PB), internal pudendal arteries (IPA) and corpus cavernosum (CC) were only delineated on MRI. Then, two planning strategies were computed on the pCT for each patient, with the Pinnacle (Philips) treatment planning system using a VMAT technique (6 MV, 1 arc per phase). One strategy used the contours from the pCT and the other one the contours from the MRI, both delivering 78 Gy in the prostate and 50 Gy in the SV. The CT-based planning considered dose constraints for the "standard" OARs, respecting the GETUG/RTOG recommendations. The MRI-based planning considered dose constraints in the "standard" OARs and additional constraints to spare the PB, the IPA and the

CC. The prostate volumes, DVHs, monitor units (MU), conformity and homogeneity indexes were compared between the two planning strategies using the Wilcoxon test.

Results:

The prostate volume was significantly smaller using the contours from MRI (median value: 49.9 cc (range, 16.1- 121.6) than on CT (64.9 cc (32.4-124.2)) ($p < 0.01$). The prostate coverage (V95%) was not significantly different between the two plans (98.6% versus 98.4%; $p = 0.10$). Table 4.1 and Figure 4.7 present the dosimetric results for each strategy. The doses were significantly reduced in all the OARs (except for the femoral heads) using the MRI-based planning. Figure 4.8 is an illustration of OAR sparing with delineation from MRI, compared to a strategy with delineation from pCT. The number of MUs, conformity and homogeneity indexes were not significantly different between the two planning strategies.

Conclusion:

Compared to a standard planning, MRI-only based planning allows to significantly decrease the dose in all the OARs, in particular in the structures involved in the erectile function. This dosimetric study justifies a clinical trial demonstrating the clinical benefit (toxicity reduction) of this planning strategy.

Volume of interest	Dosimetric endpoints	Strategies		
		Planning using the pCT contours	Planning using the MRI contours, without sexual preservation	Planning using the MRI contours, with sexual preservation
PTV 78 Gy	Dmax (Gy)	81.0 ± 0.6	80.5 ± 1.0	81.6 ± 0.7
	V95% (%)	98.6 ± 0.4	98.3 ± 0.6	98.4 ± 0.7
	Dmean (Gy)	77.8 ± 0.4	77.8 ± 0.7	78.3 ± 0.3
Bladder	Dmax (Gy)	77.6 ± 0.7	77.1 ± 0.8	77.7 ± 0.8
	V70Gy (%)	23.6 ± 11.6	17.6 ± 9.8 *	16.2 ± 8.3 *
	V60Gy (%)	33.0 ± 16.4	27.3 ± 14.6 *	25.4 ± 13.1 *
	V50Gy (%)	42.5 ± 17.9	38.2 ± 17.0	36.2 ± 15.1 *
	Dmean (Gy)	42.5 ± 10.9	41.6 ± 9.2	40.2 ± 8.9
Rectum	Dmax (Gy)	74.3 ± 0.8	73.1 ± 2.8	73.5 ± 1.5
	V72Gy (%)	7.6 ± 2.0	5.6 ± 2.2 *	5.3 ± 1.9 *
	V60Gy (%)	19.9 ± 3.4	16.2 ± 4.6 *	15.7 ± 3.9 *
	V50Gy (%)	32.6 ± 5.0	27.7 ± 5.9 *	26.8 ± 5.5 *
	Dmean (Gy)	41.3 ± 2.4	38.2 ± 3.6 *	38.0 ± 3.2
Femoral Heads	V45Gy (%)	0	0	0
	Dmean (Gy)	20.3 ± 2.2	19.4 ± 2.7	19.7 ± 3.0
Penile Bulb	Dmax (Gy)	52.4 ± 26.6	46.2 ± 30.0	33.3 ± 25.0 *°
	D95% (Gy)	10.9 ± 10.7	7.9 ± 7.8 *	6.1 ± 4.6 *°
	D70% (Gy)	14.9 ± 13.8	11.8 ± 10.4	8.2 ± 5.5 *°
	Dmean (Gy)	25.7 ± 24.3	21.1 ± 20.7	13.4 ± 14.0 *°
	D30% (Gy)	37.9 ± 27.1	36.1 ± 26.4	20.4 ± 17.4 *°
	D10% (Gy)	47.6 ± 27.2	44.0 ± 29.1	30.3 ± 22.1 *°
	D5% (Gy)	52.1 ± 26.5	45.9 ± 29.9	32.7 ± 24.5 *°
Corpus Cavernosum	Dmax (Gy)	53.5 ± 22.4	41.3 ± 27.6	29.3 ± 23.8 *°
	D95% (Gy)	5.1 ± 7.0	5.7 ± 10.4	4.1 ± 6.2 *°
	D70% (Gy)	7.4 ± 9.1	8.3 ± 14.3	6.0 ± 8.6 *°
	Dmean (Gy)	13.1 ± 15.3	13.1 ± 16.7	8.6 ± 10.4 *°
	D30% (Gy)	23.1 ± 19.1	18.3 ± 18.9	12.9 ± 14.1 *°
	D10% (Gy)	39.9 ± 20.7	31.8 ± 24.3	21.7 ± 18.9 *°
	D5% (Gy)	47.6 ± 22.0	36.4 ± 25.8	25.3 ± 21.0 *°
Internal Pudendal arteries	Dmax (Gy)	60.8 ± 9.6	55.6 ± 9.4 *	41.0 ± 7.0 *°
	D95% (Gy)	18.3 ± 11.1	13.4 ± 8.6	7.5 ± 3.4 *°
	D70% (Gy)	33.5 ± 6.4	31.3 ± 9.1	16.7 ± 4.3 *°
	Dmean (Gy)	38.4 ± 6.4	36.1 ± 8.6	21.0 ± 3.5 *°
	D30% (Gy)	44.1 ± 7.2	41.2 ± 7.6	25.8 ± 3.8 *°
	D10% (Gy)	52.6 ± 8.1	48.4 ± 8.3 *	33.1 ± 4.6 *°
	D5% (Gy)	56.4 ± 8.7	52.0 ± 8.7 *	36.8 ± 5.5 *°

Table 4.1. Dosimetric results for PTV and organs at risk

*: if the difference with pCT is significant

°: if the difference with MRI without sexual preservation is significant

Dmax is the dose is the dose received by at least 1.8 cc of the considered volume.

The penile bulb, corpus cavernosum and pudendal arteries are structures involved in sexual function.

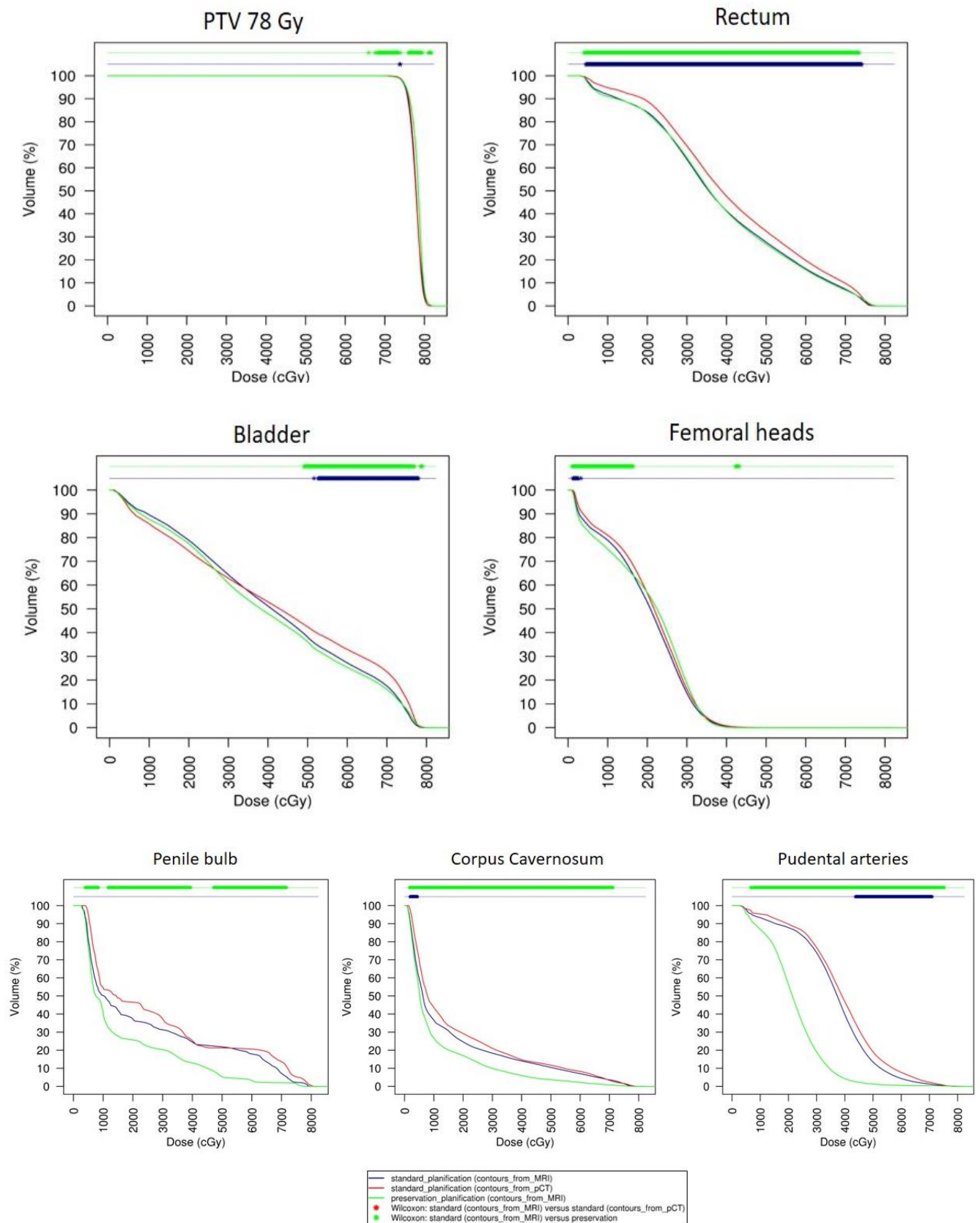


Figure 4.7. Dose volume histograms for PTV and organs at risk

The penile bulb, corpus cavernosum and pudental arteries are structures involved in sexual function.

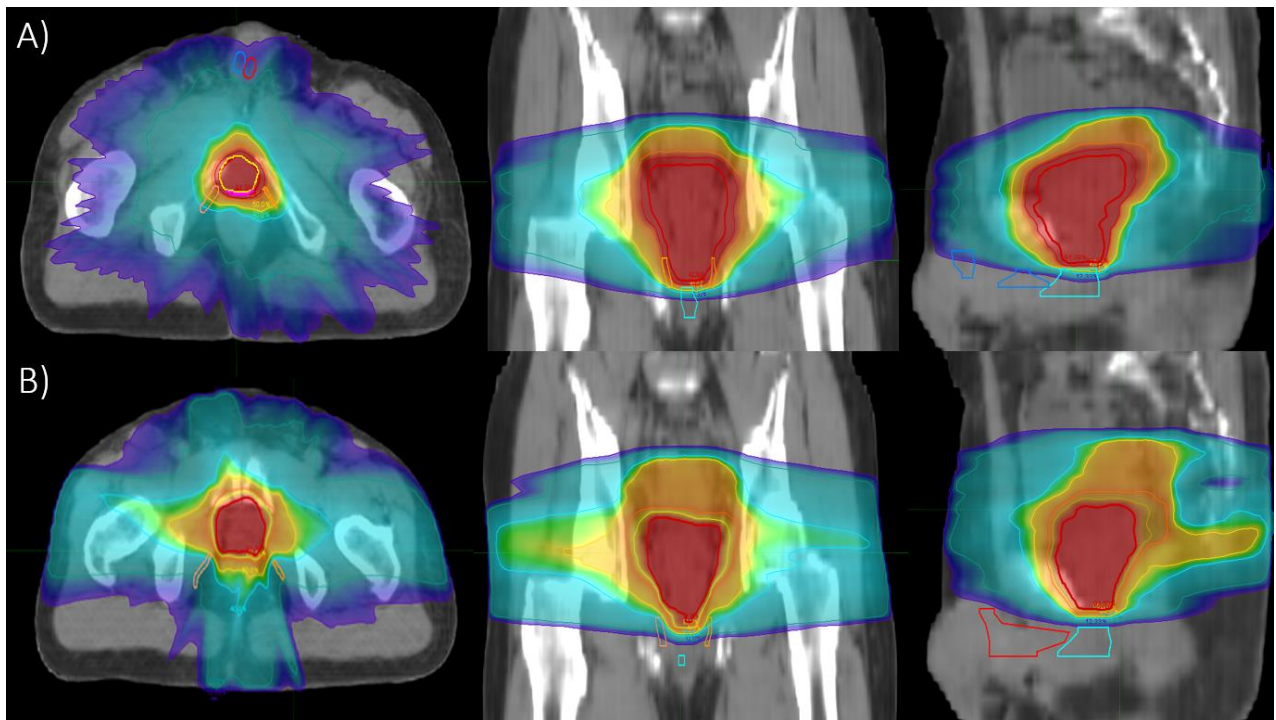


Figure 4.8. Dose distributions calculated from strategy with A) delineation performed on pCT and B) delineation performed on MRI with sexual preservation

Orange: internal pudendal arteries, sky blue: penile bulb, red and dark blue: corpus cavernosum

4.5. Conclusion

Parmi les neuf méthodes de génération de pseudo-CT investiguées, la méthode de deep learning GAN avec une fonction de coût L2 présente les plus faibles incertitudes dosimétriques. Cette méthode a l'avantage de pouvoir générer un pseudo-CT en moins d'1 minute avec une carte graphique dédiée (GPU). Ainsi, une planification dosimétrique à partir d'IRM en direct (avec le patient sur la table de traitement d'un IRM-linac) peut être envisagée si les temps de contourage, d'optimisation et de calcul de dose sont restreints.

Par ailleurs, l'IRM permet un contourage plus précis de la tumeur et de structures impliquées dans la fonction sexuelle dans le cas de cancer de la prostate. Ainsi, la planification à partir d'IRM permettrait une diminution de la toxicité et une meilleure qualité de vie du patient en épargnant davantage les organes à risque et les structures impliquées dans la fonction sexuelle, par rapport à une planification standard sur CT. Des essais cliniques sont nécessaires pour quantifier les bénéfices cliniques d'une telle stratégie.

Le calcul de la dose à la séance (à partir d'images CBCT ou IRM) permet de suivre la dose pour déclencher une replanification (par comparaison avec la dose planifiée), c'est ce que l'on appelle la radiothérapie adaptative guidée par la dose.

Références

1. Largent A, Barateau A, Nunes J-C, *et al.* Pseudo-CT generation for MRI-only radiotherapy treatment planning: comparison between patch-based, atlas-based, and bulk density methods. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018.
2. Beckendorf V, Guerif S, Prisé EL, *et al.* 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* 2011;80:1056–1063.
3. de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, *et al.* Radiothérapie externe des cancers prostatiques. *Cancer/Radiothérapie.* 2016;20:S200–S209.
4. Modat M, Cash DM, Daga P, *et al.* Global image registration using a symmetric block-matching approach. *J. Med. Imaging.* 2014;1:024003–024003.
5. Tsai D-Y, Lee Y, Matsuyama E. Information Entropy Measure for Evaluation of Image Quality. *J. Digit. Imaging.* 2008;21:338–347.
6. Woodard JP, Carley-Spencer MP. No-Reference image quality metrics for structural MRI. *Neuroinformatics.* 2006;4:243–262.
7. Silpa-Anan C, Hartley R. Optimised KD-trees for fast image descriptor matching. In: *2008 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition.*; 2008:1–8.
8. Wachinger C, Brennan M, Sharp GC, *et al.* Efficient Descriptor-Based Segmentation of Parotid Glands With Nonlocal Means. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2017;64:1492–1502.
9. Andreasen D, Van Leemput K, Edmund JM. A patch-based pseudo-CT approach for MRI-only radiotherapy in the pelvis. *Med. Phys.* 2016;43:4742.
10. Maspero M, Savenije MHF, Dinkla AM, *et al.* Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2018;63:185001.
11. Largent A, Barateau A, Nunes J-C, *et al.* Comparison of deep learning-based and patch-based methods for pseudo-CT generation in MRI-based prostate dose planning. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2019.
12. Dinkla AM, Florkow MC, Maspero M, *et al.* Dosimetric evaluation of synthetic CT for head and neck radiotherapy generated by a patch-based 3D convolutional neural network. *Med. Phys.* 2019.

5. Stratégies de radiothérapie adaptative

5.	Stratégies de radiothérapie adaptative.....	193
5.1.	Introduction.....	194
5.2.	Outils et mise en place de stratégies de radiothérapie adaptative	194
5.3.	Exemples de stratégies de radiothérapie adaptative.....	206
5.3.1.	Sphère ORL : Stratégie de radiothérapie adaptative par replanification	206
5.3.2.	Col de l'utérus : Stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement	212
5.4.	Conclusion	219

5.1. Introduction

Plusieurs stratégies de radiothérapie adaptative peuvent être mises en place. Elles varient selon les localisations anatomiques, les techniques d'irradiation et les ressources matérielles et humaines à disposition. Dans ce chapitre, nous faisons un état des lieux des stratégies de radiothérapie adaptative et les outils à disposition pour une mise en place en toute sécurité, sous forme d'article publié dans Cancer/Radiothérapie. Nous nous focalisons ensuite sur deux stratégies de radiothérapie adaptative : en différé pour une radiothérapie de la sphère ORL et par bibliothèque de plans de traitement pour une radiothérapie du col de l'utérus.

5.2. Outils et mise en place de stratégies de radiothérapie adaptative

5.2.1. Introduction

L'article suivant (rédigé par des physiciens médicaux) propose un état des lieux des stratégies disponibles ou explorées dans la littérature. Il détaille également les outils (et leur évaluation) disponibles pour la mise en place d'une stratégie de RTA en clinique. Cet article était le support d'une commande de la SFRO (société française de radiothérapie oncologique) pour une présentation orale lors d'une session commune SFRO-SFPM au congrès SFRO 2019.

5.2.2. Article « Etat des lieux de la radiothérapie adaptative en 2019 : de la mise en place à l'utilisation clinique »

État des lieux de la radiothérapie adaptative en 2019 : de la mise en place à l'utilisation clinique

Overview of adaptive radiotherapy in 2019: from implementation to clinical use

A. Badey¹, A. Barateau², N. Delaby³, P. Fau⁴, R. Garcia¹, R. De Crevoisier², A. Lisbona⁵

¹ Service de Physique médicale, Institut Sainte-Catherine, Avignon

² Université de Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France

³ Service de Physique Médicale, Centre Eugène Marquis, Rennes

⁴ Service de Physique Médicale, Institut Paoli Calmettes, Marseille

⁵ Service de Physique Médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes

Titre courant : Stratégies de radiothérapie adaptative en 2019



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

État des lieux de la radiothérapie adaptative en 2019 : de la mise en place à l'utilisation clinique

Overview of adaptive radiotherapy in 2019: From implementation to clinical use

A. Badey^{a,*}, A. Barateau^b, N. Delaby^c, P. Fau^d, R. Garcia^a, R. De Crevoisier^b, A. Lisbona^e

^a Service de physique médicale, Institut Sainte-Catherine, 84918 Avignon, France

^b Inserm, LTSI - UMR 1099, Centre Eugène-Marquis, université de Rennes, 35000 Rennes, France

^c Service de physique médicale, Centre Eugène-Marquis, 35000 Rennes, France

^d Service de physique médicale, Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

^e Service de physique médicale, Institut de cancérologie de l'Ouest, 44805 Saint-Herblain, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Radiothérapie adaptative
Assurance qualité
Recalage déformable

Keywords:

Adaptive radiotherapy
Quality assurance
Deformable registration

Résumé

La radiothérapie avec modulation d'intensité associée à un guidage par l'image en salle de traitement conduit à une irradiation de plus en plus précise. Cependant, de nombreux patients présentent des variations anatomiques en cours de traitement (intra ou interfraction) pouvant entraîner un « sous-dosage » tumoral et/ou un surdosage des organes à risque. Différentes stratégies de radiothérapie adaptative (RTA) peuvent être mises en place afin de pallier ces variations anatomiques. L'objectif de cet article est de proposer une mise au point sur les stratégies de radiothérapie adaptative : en différé, hybride (bibliothèques de plans de traitement), en direct ou en temps réel, tout en considérant l'arrivée des accélérateurs -IRM dans les services de radiothérapie. Les outils nécessaires à ces stratégies de radiothérapie adaptative tels que la segmentation automatique, le recalage déformable, le calcul de la dose du jour ou encore le cumul de dose, sont également décrits. La mise en place d'une stratégie de RTA nécessite un processus d'assurance qualité rigoureux, à chaque étape et sur l'ensemble de la chaîne, ainsi qu'une organisation et des formations préalables de tous les acteurs. Une concertation en amont ainsi qu'une forte implication pluridisciplinaire sont finalement nécessaires afin de garantir la qualité et la sécurité des traitements réalisés en radiothérapie adaptative.

© 2019 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Intensity modulated radiotherapy combined with image guided radiotherapy has led to increase the precision of external beam radiotherapy. However, intra or inter-fraction anatomical variations are frequent during the treatment course and can cause under-dosing of the target volume and/or over-dosing of the organs at risk. Several adaptive radiotherapy (ART) strategies can be defined to compensate these anatomical variations. The purpose of this article is to provide an overview of available ART strategies: offline, online, hybrid (library of treatment plans) or in real-time, while considering the arrival of MR-Linac devices in radiotherapy departments. The tools required to these ART strategies such as auto-segmentation, deformable image registration, calculation of the daily dose or dose accumulation, are also described. Implementing an ART strategy requires a rigorous quality assurance process, at each stage and on the entire workflow, as well as prior organization and training from of all the trades. A strong multidisciplinary involvement is finally required in order to ensure ART treatments.

© 2019 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a.badey@isc84.org (A. Badey).

Contexte

La qualité et la précision des traitements en radiothérapie externe ont été améliorées avec l'évolution des techniques informatiques, de l'imagerie et de la technologie des accélérateurs. Les techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ont permis l'élaboration de plans dosimétriques qualifiés de « complexes » via une irradiation sculptant le volume cible. Ces traitements se sont répandus notamment grâce à la généralisation de l'imagerie embarquée en salle de traitement garantissant un positionnement précis, par recalage rigide (bi ou tridimensionnelle) avec l'image tomodynamométrique (TDM) de planification, désignant la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) [1-5]. Des variations anatomiques (réduction/déformation du volume tumoral, amaigrissement ou mouvements physiologiques) peuvent survenir en cours de traitement. Ces variations anatomiques peuvent entraîner un écart entre la dose planifiée et la dose délivrée (surdosage des organes à risque (OAR) et/ou sous-dosage du volume cible) [6-8]. Ces effets peuvent potentiellement être plus importants dans un contexte de RCMI du fait des gradients de dose élevés. Dès 1997, Yan et al. [9] ont introduit le premier concept de radiothérapie adaptative (RTA) : adapter le traitement initialement prévu afin de prendre en compte les variations anatomiques, qu'elles soient temporaires, progressives ou aléatoires. De multiples stratégies de radiothérapie adaptative ont ensuite été mises en œuvre [10-12]. Actuellement, les trois arguments pour la mise en place de stratégies de radiothérapie adaptative sont :

- le maintien de la dose prescrite au volume cible initial ;
- la réduction de dose aux tissus sains, tout en maintenant la dose prescrite au volume cible, et ;
- l'escalade de doses à un volume tumoral qui réduit en maintenant la protection des tissus alentours.

Ces trois paradigmes ont un objectif identique, améliorer la qualité des traitements des patients, à condition que le bénéfice dosimétrique soit en lien avec un bénéfice clinique en termes de diminution de la toxicité et d'augmentation du taux de contrôle local. Différentes stratégies de radiothérapie adaptative peuvent être mises en œuvre pour tenir compte des modifications anatomiques et dosimétriques observées : en différé (*offline*), en direct (*online*) ou en temps réel [13].

Le développement récent d'outils commerciaux permettant la segmentation automatique, le calcul de la dose délivrée, la planification en direct, ainsi que l'arrivée des accélérateurs linéaires couplés à une IRM « IRM-Linac » promettent le développement des stratégies de RTA dans les services de radiothérapie. L'objectif de cet article est de proposer une vue d'ensemble des stratégies de radiothérapie adaptative actuellement disponibles et des ressources nécessaires à une mise en place en toute sécurité.

1. Outils pour la mise en œuvre d'une stratégie de radiothérapie adaptative

La mise en œuvre d'une stratégie de radiothérapie adaptative systématique n'est pas actuellement envisageable, du fait notamment des ressources requises et de l'absence de bénéfice clinique formellement démontré. De plus, une radiothérapie adaptative ne présente pas le même bénéfice, dosimétrique voire clinique pour tous les patients. Il apparaît alors important d'identifier les patients nécessitant une adaptation de traitement ainsi que la fréquence de cette approche [7,14]. L'identification de patients bénéficiaires de cette approche complexe peut être réalisée selon des critères anatomiques et/ou dosimétriques. Des outils d'aide à la décision de

radiothérapie adaptative peuvent également être utilisés afin de fluidifier le processus.

1.1. Critères anatomiques

1.1.1. Critères anatomiques sans contour

Le premier niveau d'aide à la prise de décision est qualitatif. Il est régulièrement pratiqué et consiste à identifier un changement majeur : une contention qui ne convient plus ou encore un positionnement difficile. Le repositionnement sous la machine avant la séance de traitement (bi ou tridimensionnel) permet de réaliser une comparaison des anatomies entre celle de la tomodynamométrie de planification et celle du jour. Ainsi, des différences de contour externe, de positionnement ou de forme du volume cible ou des organes à risque peuvent être observées. Ces observations sont transmises au médecin qui décide ou non d'une adaptation du traitement.

1.1.2. Critères anatomiques avec contour

Les contours initiaux sont régulièrement projetés sur l'image du jour afin d'aider l'opérateur au poste de traitement pour le recalage rigide. L'appréciation des modifications en termes de taille, forme du volume cible ou des organes à risque peut être effectuée par une analyse visuelle. Des outils de segmentation automatique ou de déformation de contours peuvent être utilisés afin d'obtenir rapidement les contours sur les images du jour [15,16]. Après vérification, ces contours peuvent être comparés aux contours de la planification initiale visuellement ou quantitativement grâce à des métriques de comparaison de contours.

1.2. Suivi de la dose délivrée

Les modifications anatomiques peuvent entraîner des écarts entre la dose initialement planifiée et la dose délivrée au patient. La dose délivrée peut alors être quantifiée à chaque séance de traitement par différentes méthodes de calcul de dose à partir d'images acquises en cours de traitement ou par un cumul de dose séance après séance. Ainsi, un suivi de la dose délivrée chaque jour permet de fournir des données quantitatives au médecin pour adapter ou non le traitement.

1.2.1. Calcul de la dose du jour

Plusieurs types d'imagerie permettent d'obtenir des informations en trois dimensions sur l'anatomie du jour : tomographie conique de basse énergie (kV-CBCT), scanographie de haute énergie (MV-TDM) ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cependant, ces imageries présentent chacune des problématiques différentes pour la réalisation d'un calcul de dose. La tomographie conique fournit des images avec un champ de vue restreint, une qualité image plus faible que celle de l'imagerie tomodynamométrique et une variabilité des unités Hounsfield (UH) [15,17]. La scanographie de haute énergie, largement diffusée sur les appareils de Tomotherapy (Accuray, E.-U.), utilise un faisceau d'énergie 3,5 MV et fournit des images ayant un très faible contraste entre les tissus mous. Quant à l'IRM, des distorsions peuvent être présentes dans l'image, et elle ne donne pas accès aux densités électroniques, nécessaires pour un calcul de dose.

1.2.1.1. À partir de tomographie conique basse énergie (kV-CBCT)

La tomographie conique est une modalité de choix pour le guidage par l'image, elle est présente sur la majorité des accélérateurs linéaires. Différentes méthodes de calcul de dose à partir de tomographies coniques ont été étudiées [18]. Certaines de ces méthodes proposent une correction de la qualité image en amont [19,20]. La méthode la plus simple consiste à établir une courbe de conversion entre UH et densités électroniques (UH-DE) spécifique à l'imageur et au protocole clinique utilisé. Cette courbe peut être

réalisée à partir d'un fantôme hétérogène (inserts de différentes densités) [19] ou à partir de tomographies coniques de patients [21,22]. La courbe établie est ensuite intégrée dans le système de planification de traitement (TPS) pour réaliser le calcul de dose sur la tomographie conique. Les résultats obtenus par cette méthode varient selon l'imageur utilisé et la localisation anatomique.

Des méthodes de correction des UH ont également été proposées, telles que les méthodes d'assignement de densités [21] ou de déformation d'images. Les méthodes d'assignement de densités consistent à segmenter les tomographies coniques en plusieurs structures (os, air et tissus mous par exemple) afin de leur assigner des valeurs de densité ou d'UH provenant d'images tomodynamométriques ou de données de la littérature. Les méthodes de déformation d'image consistent à créer une pseudo-tomodensitométrie (TDM déformée) par recalage déformable [23-25]. Les études comparatives mettent en avant une amélioration de la précision du calcul dosimétrique avec ces méthodes d'assignement de densité et de recalage déformable [21,24,25]. Très récemment, des méthodes exploitant l'intelligence artificielle ont été proposées [26,27]. Elles reposent sur l'apprentissage profond (*deep learning*) et consiste à faire apprendre à un modèle la correspondance entre scanographies et tomographies coniques, pour un nombre d'images tridimensionnelles donné. Ensuite, une pseudo-tomodensitométrie est générée à partir d'une nouvelle tomographie conique de patient en appliquant le modèle qui a été optimisé pendant la phase d'apprentissage.

1.2.1.2. À partir d'images TDM de haute énergie (MV-TDM)

Le calcul de dose sur image tomodynamométrique de haute énergie peut être effectué en utilisant une courbe de calibration UH-DE dédiée [28]. L'incertitude associée au calcul de dose sur scanographie de haute énergie est comprise entre 2,5 % et 4 % selon la localisation étudiée [29]. Une autre méthode de calcul de dose à partir de scanographie de haute énergie consiste à utiliser un algorithme de recalage déformable entre la scanographie de haute énergie du jour et celle de basse énergie de planification pour créer une pseudo-tomodensitométrie [30]. Par ailleurs, la qualité image restreinte des images tomodynamométriques de haute énergie et coniques de basse énergie est un facteur limitant pour une délimitation précise du volume cible et/ou d'un organe à risque en cours de traitement [31,32]. Ces délimitations sont primordiales pour une évaluation de la dose du jour réalisée à partir d'un histogramme dose-volume (HDV).

1.2.1.3. À partir d'IRM

Les images acquises en cours de traitement peuvent également être obtenues par IRM, notamment avec les accélérateurs-IRM. Le calcul de la dose du jour peut être effectué avec les densités électroniques disponibles sur la tomodynamométrie de planification à l'aide d'un recalage déformable avec l'IRM de la séance du jour. Plusieurs méthodes de génération d'images pseudo-tomodensométriques à partir d'IRM ont fait l'objet d'études en vue de s'affranchir totalement d'une acquisition tomodynamométrique. Ces méthodes peuvent être classées en trois familles : assignement de densités (*bulk density*), basées sur des atlas anatomiques, et apprentissage automatique (*machine learning*) [33-35]. Les méthodes d'assignement de densités consistent à segmenter les images IRM en plusieurs structures (os, air et tissus mous par exemple) afin de leur assigner des valeurs de densité ou d'UH provenant d'images tomodynamométriques ou de données de la littérature. Les méthodes basées sur des atlas anatomiques mettent en correspondance, par recalage rigide ou déformable, une base d'images (IRM et TDM) avec une IRM donnée afin de générer une pseudo-tomodensitométrie par fusion. Les méthodes d'apprentissage automatique sont

multiples et contiennent des sous-familles comme les méthodes basées « patches » ou les méthodes d'apprentissage profond. Elles consistent à modéliser des relations (plus ou moins complexes) entre les scanographies et IRM durant une phase d'apprentissage. Le modèle obtenu est ensuite utilisé pour générer une pseudo-tomodensitométrie à partir de l'IRM. De nombreuses études de génération de pseudo-tomodensitométrie à partir d'IRM ont été publiées pour les localisations prostate et crâne, mais restent encore rares pour la sphère ORL ou le thorax [34,35]. Les critères de comparaison de ces méthodes sont tout d'abord les différences d'UH voxel à voxel entre les images pseudo-tomodensométriques et tomodynamométriques de référence (écart moyen, *ME: mean error* et écart absolu moyen, *MAE: mean absolute error*) et parfois dosimétriques (histogramme dose-volume, doses moyennes ou encore analyses en terme de gamma index). Actuellement, les méthodes les plus précises et rapides sont les méthodes d'apprentissage profond [36-38]. Ces méthodes permettent de générer des pseudo-tomodensométriques en quelques secondes. Des moyens de contrôle qualité des pseudo-tomodensométriques générées sont à mettre en place avant une intégration possible en clinique.

1.2.2. Cumul de dose

Une fois la dose du jour calculée à partir de l'imagerie en salle de traitement, les matrices de dose peuvent être cumulées séance après séance afin d'estimer et de suivre la dose délivrée au fur et à mesure du traitement [39,40]. Cependant, du fait des anatomies différentes à chaque séance, ces matrices de doses ne peuvent pas être simplement sommées. Un algorithme de recalage déformable peut être utilisé afin de déformer les matrices de dose du jour (*dose warping*) pour les placer dans un même référentiel (anatomie commune). Ainsi la dose planifiée peut être comparée à la dose délivrée séance après séance et déclencher une replanification si besoin. Cette opération de cumul est également utilisée afin de connaître la dose planifiée lorsque plusieurs plans de traitement ont été requis pour le traitement (replanification ou bibliothèque de plans de traitement).

1.3. Autres solutions

D'autres solutions d'aide à la décision ont été proposées ces dernières années. Des travaux utilisant des outils de prédiction tels que des nomogrammes ont été publiés. Dans le cas d'irradiation de la sphère ORL, l'utilisation de ces outils en début de traitement, utilisant les données anatomiques et/ou de dose sur la planification initiale, peut permettre de prédire un éventuel surdosage des glandes parotides et de ce fait, guider le déclenchement d'une replanification [41]. D'autres outils tels que l'imageur portal, utilisé en premier lieu pour assurer le bon positionnement du patient avant sa séance, permettent de reconstruire la dose délivrée par rétroprojection dans la scanographie de planification [42,43]. C'est ce que l'on appelle la dosimétrie de transit. La dose reconstruite lors de chaque séance peut être comparée à la dose planifiée sur le système de planification des traitements (TPS). Une replanification de traitement peut alors être déclenchée, en concertation avec le médecin, en cas d'écart ou de dérive importante [44,45]. Certaines limitations sont néanmoins à prendre en compte. En effet, la dosimétrie de transit prend également en compte les paramètres machine de délivrance du faisceau et pas uniquement l'anatomie du patient. De plus, dans les solutions commerciales actuellement disponibles, la tomodynamométrie de planification est utilisée, alors que l'image du jour (tomographie conique de basse énergie ou scanographie de haute énergie) serait préférable [46]. L'imagerie fonctionnelle peut également être utilisée pour déclencher une adaptation de traitement [40,47]. Une TEP au 18FDG (fluorodésoxyglucose) réalisée à mi-traitement permet par exemple l'identification de zones hypoxiques afin de déterminer les sous-volumes à booster.

Il est important de rappeler que la décision d'adapter ou non un traitement revient au médecin. Les outils d'aide à la décision ne fournissent pas encore de valeurs seuil pour le déclenchement d'une adaptation de traitement.

2. Stratégies de radiothérapie adaptative

L'imagerie de référence du patient, acquise avant le traitement, n'est qu'une photographie à un instant donné de l'anatomie du patient. Des variations anatomiques surviennent régulièrement en cours de traitement (perte de poids, fonte tumorale ou encore réplétions d'organes). La Fig. 1 regroupe les stratégies préférentielles de radiothérapie adaptative (en différé, en direct ou en temps réel) selon le type de variations anatomiques et/ou fonctionnelles systémiques, aléatoires ou progressives. Le principe de chacune de ces stratégies, le type d'imagerie utilisée ainsi que les outils disponibles pour une automatisation sont regroupés dans le Tableau 1.

2.1. Radiothérapie adaptative en différé

Les localisations de la sphère ORL [7,14] et pulmonaires [48] sont des sites de choix pour la mise en œuvre de stratégies de radiothérapie adaptative en différé, et plus rarement les localisations pelviennes comme la vessie [49] ou la prostate [50]. La radiothérapie adaptative en différé consiste en une ou des nouvelles planification(s) en cours de traitement, en utilisant une nouvelle image tomodensitométrique et/ou de nouvelles délimitations. L'enjeu d'une radiothérapie adaptative en différé est de déterminer quand réaliser la planification et combien de planifications sont nécessaires.

2.1.1. Adaptation à l'aide d'indicateurs

L'adaptation est déclenchée lorsqu'un indicateur comme par exemple une variation anatomique est observée, entraînant le dépassement d'une valeur seuil définie. Pour les stratégies en différé, les critères d'évaluation intégrés dans les stratégies de RTA sont d'une grande hétérogénéité pour les localisations concernées [14]. Les variations progressives observées pour les traitements ORL, en font une localisation de choix pour les stratégies de radiothérapie adaptative en différé. Brouwer et al. [8] proposent une classification en deux familles : pré et pertraitement, en précisant que l'ensemble de ces stratégies sont d'un intérêt supérieur pour le monitoring et la protection des organes à risque.

Certaines stratégies ont recours aux critères dosimétriques, avec des re-calculs sur modalité d'IGRT ou sur nouvelle tomodensitométrie [51], lorsqu'une valeur seuil est dépassée, comme par exemple une dégradation de la couverture aux volumes cibles [52], ou une augmentation de la dose dans les organes à risque pour les parotides [53] ou la moëlle épinière [54]. La majorité des études dosimétriques portent sur les variations de dose aux parotides. En effet, l'enjeu clinique majeur de la réduction de la production salivaire [55] et le risque de xérostomie [56] en fait un organe central dans la prise de décision pour justifier de la mise en œuvre d'une stratégie de radiothérapie adaptative.

Le déclenchement d'une nouvelle planification peut être dépendant d'indicateurs (évaluation journalière par rapport à une valeur seuil fixée) mais peut aussi être programmé.

2.1.2. Adaptation programmée

L'analyse des variations anatomiques, dosimétriques et fonctionnelles pour certaines stratégies [48] est effectuée avec une périodicité connue, afin d'anticiper les modifications attendues en cours de traitement de radiothérapie. Les ressources nécessaires peuvent donc être anticipées et l'analyse générée sur les premières

séances de traitement [49], à mi-traitement ou à intervalle régulier pendant le traitement [57].

Lors de la prise en charge des cancers de la vessie, Foroudi et al. [49] ont proposé la création d'une image scanographique moyennée qui tient compte des anatomies observées à partir des tomographies coniques de basse énergie des premières séances pour anticiper les mouvements de la vessie. L'élaboration d'un modèle anatomique moyen est effectué à partir de recalage déformable de la scanographie vers les premières tomographies coniques (ou scanographies de haute énergie) en générant un champ de déformation vectoriel moyen.

Un autre aspect des stratégies de radiothérapie adaptative en différé basé sur une évaluation programmée pour déclencher un scénario de radiothérapie adaptative est la comparaison dose planifiée/dose délivrée. Cela est possible à l'aide d'algorithmes de recalage déformable pour les opérations de cumul de doses à partir du recalcul journalier sur modalité d'imagerie embarquée. En effet ce type de travaux constitue une aide à la prise de décision notamment pour valider la réalisation d'un complément de doses dans le cadre de la prise en charge de cancers prostatiques [50].

L'adaptation programmée à l'aide de l'imagerie fonctionnelle dans la prise en charge en radiothérapie consiste en l'utilisation de l'imagerie métabolique pour effectuer un ajustement des volumes cibles ou la définition d'un volume résiduel à haut risque en cours de traitement. Les critères fonctionnels sélectionnés pour le contour de sous-volume(s) cible(s) à « booster » sont : l'hypoxie, une faible perfusion ou un métabolisme élevé [48]. L'hypoxie est un indicateur de choix dans l'imagerie fonctionnelle pour la définition d'un volume pour lequel un complément de dose peut être effectué afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique [58]. Dans le cadre de cancers pulmonaires, l'utilisation d'une imagerie de tomographie par émission de positons (TEP) au 18-FDG couplée à une tomodensitométrie, acquise à la moitié du traitement, a mis en avant une potentielle amélioration du taux de contrôle local en réalisant une adaptation et une escalade de dose sur les sous-volumes identifiés par la TEP [48]. De même, l'acquisition dynamique en IRM permet l'identification de volumes fonctionnels à risque, pouvant être utilisés dans une démarche de radiothérapie adaptative [59].

Cependant, l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle doit être utilisée avec précaution. En effet, l'évaluation portant sur la comparaison de la définition des sous-volumes à booster entre imageries TEP/TDM, et des séquences dynamiques d'IRM montrent dans certaines situations de faibles chevauchements des sous-volumes à booster extraits de ces deux modalités [60]. Le choix des seuillages sur ces imageries métaboliques pour définir les volumes cibles est aussi délicat du fait d'un manque d'information sur les correspondances entre données d'imagerie et d'anatomopathologie.

Les modifications anatomiques aléatoires, tels que les mouvements intra-pelviens, ne peuvent cependant pas être compensées par une stratégie de radiothérapie adaptative en différé. En effet, l'anatomie du jour doit être considérée. Pour ce faire, des stratégies de bibliothèque de plans de traitement (radiothérapie adaptative hybride), en direct ou en temps réel ont été proposées.

2.2. Vers une radiothérapie adaptative en temps réel

2.2.1. Radiothérapie adaptative hybride : bibliothèque de plans de traitement

La stratégie de bibliothèque de plans de traitement (BPT) consiste à établir plusieurs plans de traitement avec différentes marges CTV-PTV et/ou anatomies afin que le plan de traitement le plus adapté soit sélectionné chaque jour de traitement. L'étape de planification est réalisée de façon habituelle (en différé) et le choix du « plan du jour » se fait après l'acquisition de l'image de repositionnement (en direct) à chacune des séances. C'est pourquoi l'on parle de radiothérapie adaptative hybride. Ce type de stratégie a été très

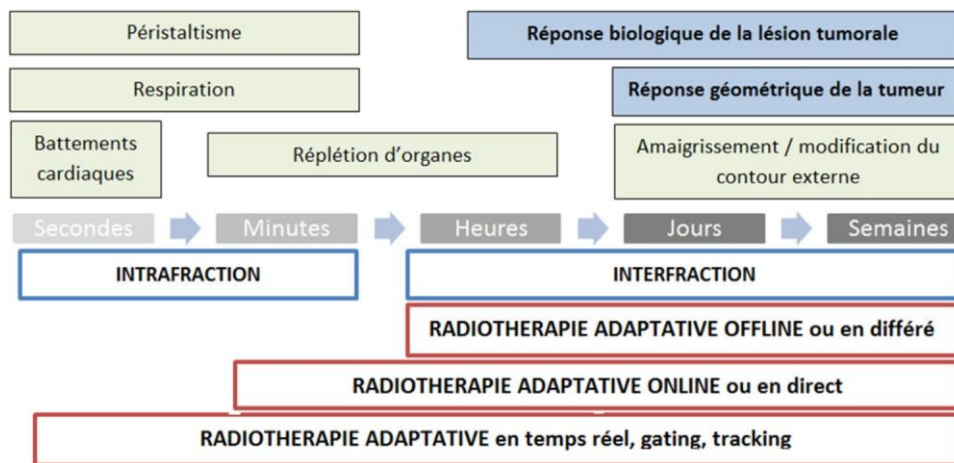


Fig. 1. Stratégies de radiothérapie adaptative (RTA) et différences anatomiques potentiellement observées durant le traitement (inspirée des travaux de Hunt et al. [13]).

Tableau 1

Récapitulatif des stratégies de radiothérapie adaptative : principe, fréquence et type d'imagerie en salle de traitement, outils et assurance qualité.

	Radiothérapie adaptative en différé (offline)	Stratégies de radiothérapie adaptative Radiothérapie adaptative en direct (online)		Radiothérapie en temps réel
Principe général	Nouvelle planification en cours de traitement avec un nouveau TDM ou de nouvelles délimitations	Bibliothèque de plans : sélection d'un plan de traitement préalablement réalisé (en différé) à chaque séance, selon l'anatomie du jour (choix en direct)	Modification du plan de traitement basée sur l'image du jour	Suivi de la cible en temps réel ± recalcul en temps réel
Fréquence et type d'imagerie en salle de traitement	Variables selon les protocoles et les centres	2D ou 3D quotidienne (kV-CBCT/MV-TDM/IRM)	3D quotidienne (kV-CBCT/MV-TDM/IRM)	3D ou 4D temps réel (kV/IRM)
Outils disponibles pour une automatisation	Contourage automatique	Contourage automatique	Contourage automatique	Synchronisation imagerie et CML
	Prise en compte de la dose déjà délivrée	Logiciel de gestion de bibliothèque de plans de traitement	Prise en compte de la dose déjà délivrée TPS au pupitre	Calcul de dose en « temps réel »
Assurance qualité des plans de traitement	Habituelle	Habituelle pour chacun des plans	Double calcul de dose	Dosimétrie de transit
			Dosimétrie de transit	Comparaison des fichiers log
			Contrôle post-traitement	Comparaison des fichiers log

majoritairement étudié pour la région pelvienne [61] : cancer de la vessie [40,62,63], de la prostate [64] et du col de l'utérus [65,66].

Des BPT reposent sur l'application de différentes marges du CTV au PTV (isotropes ou anisotropes) provenant parfois de données d'une cohorte de patients [67-69]. Le but de cette stratégie est de réduire le volume de tissus sains irradiés (en réduisant le PTV), tout en maintenant une qualité de couverture de volume cible optimale.

Des BPT sont constituées de différentes anatomies provenant d'acquisitions multiples d'images tomographiques lors de la planification initiale. Cette stratégie est typiquement utilisée pour des traitements du col de l'utérus en réalisant l'acquisition de deux à trois tomographies avec des remplissages de vessie différents (par exemple vessie vide, vessie intermédiaire et vessie pleine), traduisant un mouvement du volume cible [70-73]. Chaque jour de traitement, le plan de traitement représentant l'anatomie la plus proche est choisi. Cependant, ce type de stratégie propose une BPT figée. Si aucune anatomie ne correspond, un plan de secours peut être utilisé [74] ou une replanification sur tomographie (en différé) est déclenchée. Des études proposent une BPT prenant en compte l'anatomie des premières tomographies coniques, voire l'évolution de la BPT au cours du traitement avec l'ajout de plans

de traitement basé sur des anatomies provenant des images de tomographies coniques acquises en cours de traitement [75-77].

Des équipes s'intéressent également à des BPT réalisées à partir d'une modélisation statistique prédictive. Après l'acquisition d'une image tomographique et des contours, des contours sont prédits à partir d'une cohorte de patients et une bibliothèque de plans de traitement est créée [78,79]. Les techniques d'irradiation (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, avec modulation d'intensité ou arthrothérapie volumétrique modulée) ainsi que le nombre de plans de traitement dans la BPT (de 2 à 6) varient selon les équipes.

Malgré la diversité des plans de traitement proposés dans une stratégie de BPT, d'importantes variations aléatoires peuvent subsister, c'est pourquoi des stratégies de radiothérapie adaptative en direct (*online*) sont proposées.

2.2.2. Radiothérapie adaptative en direct (online)

La RTA en direct consiste à décider d'une adaptation du plan de traitement après avoir réalisé une image (tomographie conique ou scanographie de haute énergie) du patient sous la machine de traitement [80]. L'adaptation (modification de la planification et

assurance qualité) se fait pendant que le patient est sur la table de traitement. Ainsi, les outils utilisés doivent être intégrés et efficaces. Une des stratégies est la ré-optimisation quotidienne après l'acquisition d'une tomographie conique, les délimitations du volume cible et des organes à risque, afin d'avoir accès à l'anatomie du jour [76,81,82]. Cette stratégie requiert d'importantes ressources et pose de nombreuses questions sur le contrôle qualité du plan de traitement. L'adaptation du plan peut être une modification de la fluence en énergie ou de la forme des segments du collimateur multi-lames [83–85]. Ainsi, un nouveau plan peut être créé à chaque séance de traitement.

Des mouvements intrafraction peuvent survenir pendant les quelques minutes nécessaires à l'optimisation du plan et sa vérification. C'est pourquoi des stratégies de radiothérapie adaptative en temps réel ont été proposées.

2.2.3. Radiothérapie adaptative en temps réel (pendant irradiation)

Les stratégies de radiothérapie adaptative en temps réel visent à suivre en temps réel les mouvements du volume cible grâce à une imagerie tridimensionnelle en temps réel (ou quasi-temps réel) [86,87] et à les ajuster. Ainsi, l'adaptation se fait en temps réel par un mouvement du collimateur multi-lames (*tracking*) en étant guidée par un système d'imagerie tridimensionnelle, aussi appelé KIM pour *kilovoltage intrafraction monitoring* [88–90]. Beaucoup d'études ont été réalisées sur des machines dédiées (Cyberknife® (Accuray, E.-U.) et Vero® (Mitsubishi, Japon) et se déploient progressivement sur les accélérateurs linéaires dits classiques. Dans ces études, qui concernent majoritairement le pelvis et l'abdomen, une comparaison avec et sans adaptation en temps réel a été réalisée. Ces études montrent une diminution des doses aux tissus sains et une meilleure couverture du volume cible. En plus d'un suivi du volume cible pendant l'irradiation (*tracking*), une reconstruction de dose en temps réel peut être envisagée afin de corriger la dose délivrée en temps réel. Plusieurs études se sont intéressées à cette problématique [91–94], certaines proposent des algorithmes de calcul de dose simplifiés afin de réaliser des calculs rapides [91].

Ces stratégies de radiothérapie adaptative en temps réel nécessitent des équipements sophistiqués et des ressources informatiques importantes au poste de traitement. Ces développements technologiques donnent accès en clinique aux stratégies dites en direct et en temps réel pour les appareils de dernière génération dont les accélérateurs-IRM.

2.3. Radiothérapie adaptative et accélérateur-IRM

L'IRM permet dans de nombreuses situations de visualiser, objectiver et situer la cible ainsi que les organes à risque avec davantage de contraste que l'imagerie tomodynamométrique. Le couplage de l'IRM avec un accélérateur linéaire permet d'associer une modalité d'imagerie optimale tout en ayant la possibilité d'effectuer des traitements de radiothérapie de haute technicité. Les deux solutions commerciales d'accélérateur-IRM actuellement sur le marché (MRIdian® (ViewRay, E.-U.) et Unity® (Elekta, Suède) proposent un workflow de radiothérapie adaptative en direct pour corriger notamment les mouvements d'organes observés, ou en temps réel à l'aide de gating pour prendre en compte les mouvements intrafraction [13]. La délimitation s'effectue sur l'IRM prétraitement et un recalage déformable est généré avec la scanographie de planification sur lequel est réalisée la planimétrie. Les contours sont propagés de manière rigide et/ou déformable à l'imagerie du jour pour décider de la réalisation d'un nouveau plan de traitement. Si besoin, le plan de traitement peut être modifié de différentes manières : en modifiant la forme des segments du collimateur multilames ou en réoptimisant à partir des contraintes définies lors de la planification initiale.

Le contraste et la résolution en IRM, en comparaison avec la scanographie, sont à l'origine d'une potentielle réduction de la taille du volume délimité. Une attention particulière doit être portée sur la gestion des artéfacts pouvant conduire à une réduction ou un décalage des volumes délimités. Un programme d'assurance de qualité rigoureux est nécessaire pour s'assurer d'une distorsion minimale (inframillimétrique) des IRM dans le champ de vue. L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle et donc l'accès au métabolisme de la tumeur donne accès au ciblage de certaines zones à métabolisme élevé [59], et dans les années futures pour les stratégies de radiothérapie adaptative en direct. Ces zones peuvent faire l'objet d'une escalade de doses pour envisager d'obtenir un meilleur contrôle local et une réduction des marges avec l'apport de l'imagerie embarquée.

La mise en œuvre de stratégies de radiothérapie adaptative, que ce soit avec un accélérateur linéaire classique, dédié ou un accélérateur IRM, nécessite la mise en place d'un processus d'assurance qualité ainsi qu'une refonte de l'organisation du service de radiothérapie externe.

3. Discussion : assurance qualité et aspects organisationnels

La mise en place d'une stratégie de radiothérapie adaptative dans un service de radiothérapie externe nécessite un processus d'assurance qualité à chaque étape et sur l'ensemble de la chaîne, ainsi qu'une organisation spécifique de tous les acteurs [12].

3.1. Assurance qualité

Les outils proposés pour la décision ou la mise en place d'une stratégie de RTA sont de plus en plus sophistiqués et nécessitent une assurance qualité rigoureuse, que ce soit pour l'imagerie prétraitement, la segmentation automatique, les algorithmes de recalage déformable ou encore pour le calcul de la dose du jour. La Fig. 2 présente l'assurance de qualité préconisée (vérification visuelle, contrôle de qualité, évaluation quantitative ou validation par un expert) en fonction des différentes analyses et outils disponibles, pour les différentes stratégies de radiothérapie adaptative.

3.1.1. Assurance qualité de l'imagerie pré-traitement

L'imagerie prétraitement occupant une place majeure dans les stratégies de radiothérapie adaptative, il est important de mettre en place des contrôles qualité périodiques afin de s'assurer du maintien des performances des systèmes. Aucune réglementation n'est encore en vigueur concernant les tomographes coniques ou scanographes de haute énergie mais des recommandations existent déjà, notamment le rapport 29 de la Société Française de Physique Médicale (SFPM), le protocole européen EFOMP-ESTRO-AIEA (*European Federation of Organisations For Medical Physics-European Society for Radiotherapy and Oncology-Agence internationale de l'énergie atomique*) ou le rapport 179 de l'AAPM (*American Association of Physicists in Medicine*) [95–97]. La mise en place d'un processus de contrôle de qualité permet de suivre la qualité image, et plus particulièrement, la stabilité des nombres Hounsfield des tomographies coniques ou scanographies de haute énergie dans le temps. La mise en place de contrôle qualité des IRM est recommandée du fait de l'intégration progressive de l'IRM dans les services de radiothérapie externe [98,99]. L'enjeu de l'acquisition des données de l'IRM prétraitement est de rationaliser le temps d'acquisition de la séquence d'IRM pour avoir un temps de séance cohérent et une qualité image adaptée à la mise en place d'une stratégie de radiothérapie adaptative en direct.

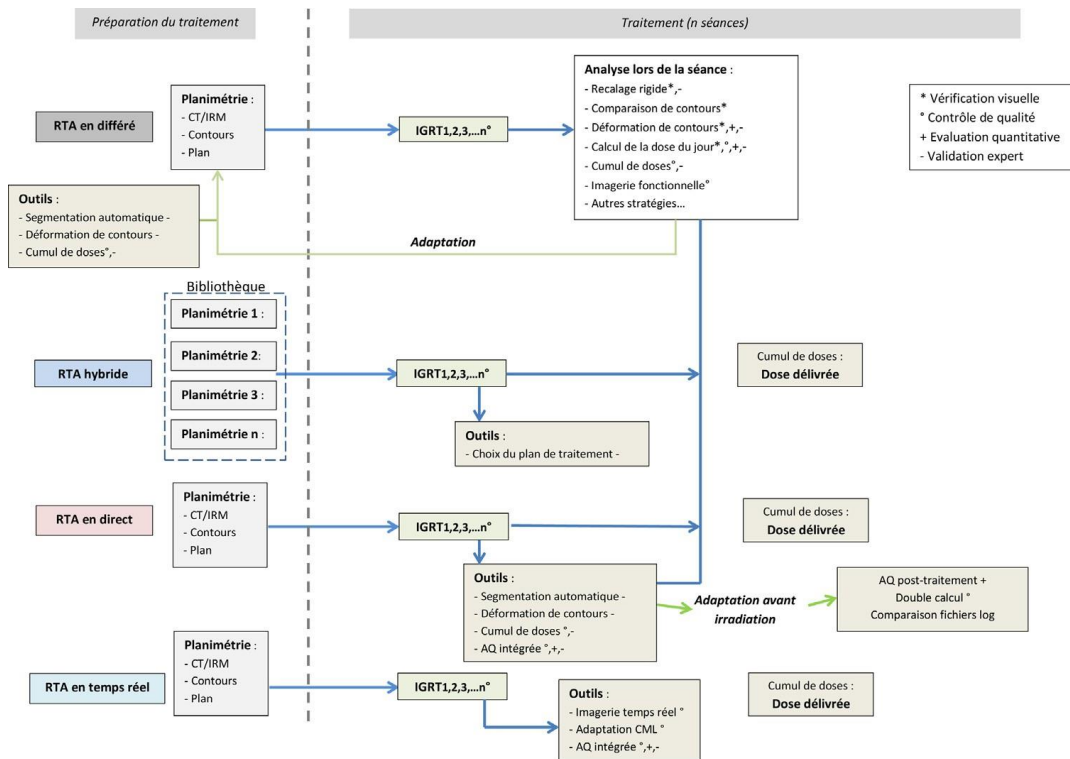


Fig. 2. Description des stratégies de radiothérapie adaptative (RTA) en 2019 et assurance de qualité associée à ces processus (* Vérification visuelle, ° Contrôle de qualité, + Evaluation quantitative, - Validation expert).

3.1.2. Assurance qualité de la segmentation automatique

L'utilisation des outils de segmentation automatique en clinique requiert un travail initial d'homogénéisation et d'harmonisation des méthodes de délimitation entre les opérateurs « experts ». Une erreur ou des différences de délimitation peuvent avoir un impact important sur le traitement du patient. C'est pourquoi il est nécessaire de réaliser une évaluation rigoureuse des solutions de délimitation automatique avant toute utilisation, puis régulièrement après la mise en place. L'évaluation initiale peut être réalisée en considérant les contours délimités manuellement comme référence, avec des métriques de superposition (DICE) ou de distances (distance de Hausdorff, *MDA: mean distance to agreement*). Une évaluation par localisation avec des données du centre (images, contours) doit être réalisée. Par ailleurs, le transfert correct de données entre les différents logiciels et le système de planification des traitements (TPS) doit être vérifié avant toute utilisation clinique. Tous les contours créés automatiquement doivent être attentivement revus et validés par un oncologue radiothérapeute.

3.1.3. Assurance qualité des algorithmes de recalage déformable

Les algorithmes de recalage déformable, désormais présents dans de nombreuses solutions commerciales, peuvent être utilisés pour différentes applications, que ce soit de la déformation de contours, d'images ou de dose [79,100]. Ces algorithmes peuvent « échouer » du fait de la qualité des images fournies (bruit, artefacts, champ de vue restreint) ou dans des configurations anatomiques particulières (apparition/disparition de matière, déformations très importantes telle qu'une fonte tumorale). Une évaluation de ces algorithmes avant toute mise en service, périodiquement et idéalement à chaque utilisation (i.e. par patient) doit être réalisée [101,102].

L'évaluation la plus simple est une évaluation visuelle. Celle-ci peut être réalisée à partir des outils proposés par les logiciels commerciaux, comme la superposition d'images, la représentation des champs de déformation (par une grille ou des flèches). Certains

logiciels commerciaux proposent des outils d'ajustement local du recalage déformable.

Des recommandations ont été établies pour réaliser une évaluation géométrique du recalage déformable, fournissant des données d'évaluation [103,104]. L'évaluation géométrique peut être réalisée à partir de contours, de marqueurs anatomiques ou des champs de déformation (*DVF: deformation vector field*), à partir de données de patients ou de fantômes anthropomorphes physiques [105,106] ou numériques [107]. Pour une évaluation à partir de contours, les métriques utilisées peuvent être des métriques de superposition (DICE) ou de distance. Dans ce cas, les contours délimités par le médecin sont considérés comme la référence. Il est alors recommandé d'évaluer les variabilités intra- et inter-opérateurs. L'évaluation à partir de marqueurs anatomiques ponctuels placés par un médecin permet de quantifier des écarts de distance (*TRE: target registration error*) en différentes régions anatomiques pertinentes. Par ailleurs, une analyse en trois dimensions du champ de déformation obtenu après recalage déformable permet de quantifier le degré de déformation. Des données en libre accès (images, marqueurs ponctuels ou champs de déformation) sont disponibles afin d'évaluer et de comparer les performances de son algorithme de recalage déformable [107-109].

Une évaluation dosimétrique du recalage déformable dans le cadre d'un cumul de dose est plus complexe du fait du manque de référence. Aucune recommandation n'a été établie à l'heure actuelle mais plusieurs études proposent des solutions [23,110,111].

Le lien entre erreur géométrique et erreur dosimétrique n'est pas trivial. En effet, une faible erreur géométrique peut entraîner un écart dosimétrique important si un fort gradient de dose est présent. Inversement une erreur géométrique importante peut avoir très peu d'impact dosimétrique dans une région de dose homogène [111].

Une évaluation des solutions commerciales par localisation anatomique et par modalité d'imagerie est nécessaire [112,113]. Une

comparaison des résultats obtenus peut être effectuée avec les recommandations établies [114] ou les données de la littérature.

3.1.4. Assurance qualité du calcul de la dose du jour

À l'heure actuelle, le calcul de dose à partir d'images de tomographies coniques ou de scanographies de haute énergie est encore à l'étape d'évaluation, même si des solutions commerciales sont d'ores et déjà proposées. Dans une première approche, l'évaluation d'un calcul de dose sur tomographie conique ou scanographie de haute énergie peut être réalisée sur fantôme anthropomorphe après avoir établi la courbe de conversion UH-DE spécifique au protocole d'acquisition à l'aide d'un fantôme hétérogène. Plusieurs études ont proposé des comparaisons de méthodes [21,24,25]. Une des difficultés pour évaluer la précision des méthodes de calcul de dose à partir d'images en cours de traitement est le manque d'images de référence auxquelles se référer. Quelle que soit la méthode retenue, une évaluation par protocole d'imagerie et par localisation anatomique doit être réalisée afin de quantifier les incertitudes. Actuellement, les tomographies coniques ou scanographies de haute énergie acquises en cours de traitement ne permettent pas de réaliser une planification dosimétrique. L'acquisition d'une nouvelle image tomodensitométrique est nécessaire. Pour l'IRM, il est envisagé d'utiliser les pseudo-tomodensitométries afin de réaliser une planification dosimétrique, ce qui permettrait de s'affranchir totalement de la scanographie de planification. Cependant, les outils actuellement disponibles ne le proposent pas et des évaluations doivent être menées avant toute mise en œuvre.

3.1.5. Assurance qualité prétraitement ?

Dans une stratégie de radiothérapie adaptative en direct, le patient étant positionné sur la table de traitement, aucun contrôle qualité prétraitement n'est a priori possible. Une solution actuellement proposée pour s'assurer de la délivrance correcte du traitement est la réalisation d'un double calcul de dose (indépendant du système de planification des traitements) potentiellement associée à une comparaison de fichiers log fournis par la machine avec ceux prévus par le TPS. Les métriques de complexité des plans de traitement en modulation d'intensité peuvent également être utilisées afin de « prédire », à l'aide d'analyses statistiques préalables, si le nouveau plan de traitement est délivrable selon des critères fixés [115]. Dans le cas d'une adaptation en direct sur un accélérateur linéaire standard, la dosimétrie de transit, avec une analyse en différé ou en temps réel, peut être associée [116]. Bien qu'un contrôle prétraitement ne soit pas possible, un contrôle post-traitement, à chaque replanification peut être envisagé [117].

La mise en place de stratégies de la radiothérapie adaptative nécessite un important changement des pratiques, notamment en ce qui concerne les aspects organisationnels.

3.2. Aspects organisationnels

L'organisation de la radiothérapie adaptative est étroitement liée à la stratégie (en différé, hybride, en direct ou en temps réel), aux niveaux d'automatisation et d'intégration du processus.

Certains services français ayant débuté une pratique de radiothérapie adaptative appliquent la méthode en différé. Cela implique une modification de l'organisation notamment pour réaliser chaque nouvelle étape sur une durée acceptable. La planification dosimétrique ainsi que son contrôle qualité doivent idéalement être réalisés dans un temps réduit, de l'ordre du jour, et non plus en quelques semaines comme pour une mise en traitement, car le patient est en cours de traitement.

L'enjeu majeur des stratégies de radiothérapie adaptative en différé porte sur le développement de solutions automatisées pour

réaliser une nouvelle planification dans un délai court. L'autre intérêt de l'automatisation de ces stratégies est l'optimisation des ressources et la fluidification des workflows pour permettre d'intégrer ces démarches d'adaptation en différé.

La stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement nécessite le choix du plan le plus adéquat chaque jour. Ce choix est médical et doit être entièrement sécurisé au poste de traitement pour éviter une sélection erronée d'un plan non adapté à l'anatomie du jour. Une délégation aux manipulateurs en électroradiologie médicale (MERM) est nécessaire après une phase de formation dans les centres mettant en œuvre ces stratégies [118].

La stratégie de radiothérapie adaptative en direct est critiquée du fait du temps limité au pupitre de commande de l'appareil compte tenu de la présence du patient sur la table de traitement. L'ensemble des tâches nécessaires doit être accessible sur un seul et même poste. Tous les personnels impliqués, MERM, oncologues radiothérapeutes et médecins doivent avoir été formés et doivent maîtriser l'ensemble des outils. Le déroulement des séances doit être protocolisé et éprouvé. Un retour d'expérience doit être mis en place afin d'optimiser au mieux par pathologie la prise en charge du patient.

4. Conclusion

La mise en œuvre de stratégies de radiothérapie adaptative est désormais possible grâce à la disponibilité de nombreux outils. Une évaluation préalable de ces outils est primordiale pour assurer une utilisation clinique en toute sécurité. De plus, un perfectionnement et une automatisation de ces outils sont nécessaires pour envisager un déploiement dans les services de radiothérapie externe. L'identification des patients nécessitant une replanification est l'enjeu majeur des stratégies de radiothérapie adaptative en différé. Le développement des stratégies en direct et en temps réel, avec prise de décision au poste de traitement, constitue un défi à l'avenir, notamment avec l'arrivée des accélérateurs-IRM dans nos services. Ainsi, il convient d'anticiper les ressources nécessaires à ce type de prise en charge, qu'elles soient organisationnelles, matérielles ou humaines. Une évaluation coût/efficacité de ces techniques complexes est aussi clairement nécessaire dans un cadre multicentrique prospectif.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] de Crevoisier R, Chauvet B, Barillot I, Lafond C, Mahé M, Delpon G. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer Radiother* 2016;20:S27-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.034>.
- [2] Beddok A, Blanchard P. Radiothérapie guidée par l'image des cancers ORL. *Cancer Radiother* 2018;22:617-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.015>.
- [3] Lucia F, Schick U, Pradier O, Espenel S, de Crevoisier R, Chargari C. Radiothérapie guidée par l'image des cancers gynécologiques. *Cancer Radiother* 2018;22:608-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.011>.
- [4] Escande A, Supiot S. La radiothérapie externe guidée par l'imagerie dans le cancer de la prostate ; comment, quand et pourquoi ? *Cancer Radiother* 2018;22:586-92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.010>.
- [5] Aboudaram A, Khalifa J, Massabeau C, Simon L, Hadj Henni A, Thureau S. Radiothérapie guidée par l'image dans le cancer du poumon. *Cancer Radiother* 2018;22:602-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2018.06.009>.
- [6] Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:960-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.12.024>.

- [7] Castelli J, Simon A, Lafond C, Perichon N, Rigaud B, Chajon E, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2018;57:1284-92, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2018.1505053>.
- [8] Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, van der Schaaf A, Sopacua CTC, van Dijk LV, Kierkels RGJ, et al. Selection of head and neck cancer patients for adaptive radiotherapy to decrease xerostomia. *Radiother Oncol* 2016;120:36-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.025>.
- [9] Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 1997;42:123-32, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/42/1/008>.
- [10] Lafond C, Simon A, Henry O, Péricchon N, Castelli J, Acosta O, et al. Radiothérapie adaptative en routine ? État de l'art : point de vue du physicien médical. *Cancer Radiother* 2015;19:450-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.06.006>.
- [11] Henriques de Figueiredo B, Petit A, Sargos P, Kantor G, Pouypou-dat C, Saut O, et al. Radiothérapie adaptative en routine : point de vue de l'oncologue radiothérapeute. *Cancer Radiother* 2015;19:446-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.06.016>.
- [12] Green OL, Henke LE, Hugo GD. Practical clinical workflows for online and offline adaptive radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:219-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.004>.
- [13] Hunt A, Hansen VN, Oelfke U, Nill S, Hafeez S. Adaptive radiotherapy enabled by MRI guidance. *Clin Oncol* 2018;30:711-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2018.08.001>.
- [14] Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Langendijk JA, Sijtsema NM. Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? *Radiother Oncol* 2015;115:285-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.018>.
- [15] Schulze R, Heil U, Groß D, Bruellmann D, Dranischnikow E, Schwanecke U, et al. Artefacts in CBCT: a review. *Dentomaxillofac Radiol* 2011;40:265-73, <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr/30642039>.
- [16] Cardenas CE, Yang J, Anderson BM, Court LE, Brock KB. Advances in auto-segmentation. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:185-97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.001>.
- [17] Davis AT, Palmer AL, Nisbet A. Can CT scan protocols used for radiotherapy treatment planning be adjusted to optimize image quality and patient dose? A systematic review. *Br J Radiol* 2017;90. doi:10.1259/bjr.20160406.
- [18] Barateau A, Céleste M, Lafond C, Henry O, Couespel S, Simon A, et al. Calcul de dose de radiothérapie à partir de toмоgraphies coniques : état de l'art. *Cancer Radiother* 2018;22:85-100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017.07.050>.
- [19] Yang Y, Schreiber E, Li T, Wang C, Xing L. Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation. *Phys Med Biol* 2007;52:685-705, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/3/011>.
- [20] Rührnschopf E-P, Kligenbeck K. A general framework and review of scatter correction methods in x-ray cone-beam computerized tomography. Part 1: scatter compensation approaches: scatter compensation approaches. *Med Phys* 2011;38:4296-311, <http://dx.doi.org/10.1118/1.3599033>.
- [21] Dunlop A, McQuaid D, Nill S, Murray J, Poludniowski G, Hansen VN, et al. Comparison of CT number calibration techniques for CBCT-based dose calculation. *Strahlenther Onkol* 2015;191:970-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-015-0890-7>.
- [22] Richter A, Hu Q, Steglich D, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M, et al. Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat Oncol* 2008;3:42, <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-3-42>.
- [23] Veiga C, McClelland J, Moinuddin S, Lourenço A, Ricketts K, Annkah J, et al. Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: Feasibility study on using CT-to-CBCT deformable registration for "dose of the day" calculations: CT-to-CBCT deformable registration for dose calculations. *Med Phys* 2014;41:031703, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4864240>.
- [24] Giacometti V, King RB, Agnew CE, Irvine DM, Jain S, Hounsfield AR, et al. Anevaluation of techniques for dose calculation on cone beam computed tomography. *Br J Radiol* 2019;92:20180383, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20180383>.
- [25] Marchant TE, Joshi KD, Moore CJ. Accuracy of radiotherapy dose calculations based on cone-beam CT: comparison of deformable registration and image correction based methods. *Phys Med Biol* 2018;63:065003, <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/aab0f0>.
- [26] Landry G, Hansen D, Kamp F, Li M, Hoyle B, Weller J, et al. Comparing Unet training with three different datasets to correct CBCT images for prostate radiotherapy dose calculations. *Phys Med Biol* 2019;64:035011, <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/aaf496>.
- [27] Li Y, Zhu J, Liu Z, Teng J, Xie Q, Zhang L, et al. A preliminary study of using a deep convolution neural network to generate synthesized CT images based on CBCT for adaptive radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Phys Med Biol* 2019, <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ab2770>.
- [28] Thomas SJ, Romanchikova M, Harrison K, Parker MA, Bates AM, Scaife JE, et al. Recalculation of dose for each fraction of treatment on TomoTherapy. *Br J Radiol* 2016;89:20150770, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20150770>.
- [29] Pukala J, Meeks SL, Bova FJ, Langen KM. The effect of temporal HU variations on the uncertainty of dose recalculations performed on MVCT images. *Phys Med Biol* 2011;56:7829-41, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/010>.
- [30] Branchini M, Fiorino C, Dell'Oca I, Belli ML, Perna L, Di Muzio N, et al. Validation of a method for "dose of the day" calculation in head-neck tomotherapy by using planning ct-to-MVCT deformable image registration. *Phys Med* 2017;39:73-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.070>.
- [31] De Marco P, Abdi Osman I, Castellini F, Ricotti R, Leonardi MC, Miglietta E, et al. Image quality and dose evaluation of MVCT TomoTherapy acquisitions: a phantom study. *Physica Medica* 2019;57:200-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.01.009>.
- [32] Held M, Cremers F, Sneek PK, Braunstein S, Fogh SE, Nakamura J, et al. Assessment of image quality and dose calculation accuracy on kV CBCT, MV CBCT, and MV CT images for urgent palliative radiotherapy treatments. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:279-90, <http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v17i2.6040>.
- [33] Largent A, Nunes J-C, Lafond C, Péricchon N, Castelli J, Rolland Y, et al. Planification à partir d'imagerie par résonance magnétique en radiothérapie. *Cancer Radiother* 2017;21:788-98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017.02.007>.
- [34] Edmund JM, Nyholm T. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy. *Radiat Oncol* 2017;12, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0747-y>.
- [35] Johnstone E, Wyatt JJ, Henry AM, Short SC, Sebag-Montefiore D, Murray L, et al. Systematic review of synthetic computed tomography generation methodologies for use in magnetic resonance imaging-only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:199-217, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.08.043>.
- [36] Maspero M, Savenije MHF, Dinkla AM, Seevinck PR, Intven MPW, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Dose evaluation of fast synthetic-CT generation using a generative adversarial network for general pelvis MR-only radiotherapy. *Phys Med Biol* 2018;63:185001, <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/aada6d>.
- [37] Chen S, Qin A, Zhou D, Yan D. Technical Note: U-net-generated synthetic CT images for magnetic resonance imaging-only prostate intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Med Phys* 2018;45:5659-65, <http://dx.doi.org/10.1002/mp.13247>.
- [38] Arabi H, Koutsouvelis N, Rouzaud M, Miralbell R, Zaidi H. Atlas-guided generation of pseudo-CT images for MRI-only and hybrid PET-MRI-guided radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2016;61:6531-52, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/61/17/6531>.
- [39] Chetty IJ, Rosu-Bubulac M. Deformable registration for dose accumulation. *Seminars in Radiation Oncology* 2019;29:198-208, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.002>.
- [40] Kong VC, Marshall A, Chan HB. Cone beam computed tomography: the challenges and strategies in its application for dose accumulation. *J Med Imaging Radiat Sci* 2016;47:92-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmir.2015.09.012>.
- [41] Castelli J, Simon A, Rigaud B, Lafond C, Chajon E, Ospina JD, et al. A Nomogram to predict parotid gland overdose in head and neck IMRT. *Radiation Oncology* 2016;11, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0650-6>.
- [42] van Elmpot W, McDermott L, Nijsten S, Wendling M, Lambin P, Mijnheer B. A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiother Oncol* 2008;88:289-309, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.07.008>.
- [43] Mijnheer B, Beddar S, Izewska J, Reft C. In vivo dosimetry in external beam radiotherapy. *Med Phys* 2013;40:070903, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4811216>.
- [44] Mijnheer BJ, González P, Olaciregui-Ruiz I, Rozendaal RA, van Herk M, Mans A. Overview of 3-year experience with large-scale electronic portal imaging device-based 3-dimensional transit dosimetry. *Pract Radiat Oncol* 2015;5:e679-87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2015.07.001>.
- [45] Piron O, Varfalvy N, Archambault L. Establishing action threshold for change in patient anatomy using EPID gamma analysis and PTV coverage for head and neck radiotherapy treatment. *Med Phys* 2018, <http://dx.doi.org/10.1002/mp.13045>.
- [46] Rozendaal RA, Mijnheer BJ, Hamming-Vrieze O, Mans A, Herk van M. Impact of daily anatomical changes on EPID-based in vivo dosimetry of VMAT treatments of head-and-neck cancer. *Radiother Oncol* 2015;116:70-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.020>.
- [47] Matuszak MM, Kashani R, Green M, Owen D, Jolly S, Mierzwa M. Functional adaptation in radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:236-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.006>.
- [48] Kong F-M, Haken RKT, Schipper M, Frey KA, Hayman J, Gross M, et al. Effect of midtreatment PET/CT-adapted radiation therapy with concurrent chemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1358-65, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0982>.
- [49] Foroudi F, Wong J, Haworth A, Baile A, McAlpine J, Rolfo A, et al. Offline adaptive radiotherapy for bladder cancer using cone beam computed tomography. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009;53:226-33, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1754-9485.2009.02066.x>.
- [50] Nigay E, Bonsall H, Meyer B, Hunzeker A, Lenards N. Offline adaptive radiation therapy in the treatment of prostate cancer: a case study. *Med Dosim* 2019;44:1-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.meddos.2017.12.005>.
- [51] Elström UV, Wysocka BA, Muren LP, Petersen JBB, Grau C. Daily kV cone-beam CT and deformable image registration as a method for studying dosimetric consequences of anatomic changes in adaptive IMRT of head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2010;49:1101-8, <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2010.500304>.
- [52] Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive Replanning Strategies Accounting for Shrinkage in Head and Neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:924-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.047>.
- [53] Castadot P, Lee JA, Geets X, Grégoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2010;20:84-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.meddos.2009.06.007>.
- [54] Wang X, Lu J, Xiong X, Zhu G, Ying H, He S, et al. Anatomic and dosimetric changes during the treatment course of intensity-modulated radiotherapy

- for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Med Dosim* 2010;35:151-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.meddos.2009.06.007>.
- [55] Dijkema T, Raaijmakers CPJ, Ten Haken RK, Roesink JM, Braam PM, Houweling AC, et al. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:449-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1708>.
- [56] Beetz J, Schilstra C, van der Schaaf A, van den Heuvel ER, Doornaert P, van Luijk P, et al. NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol* 2012;105:101-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.03.004>.
- [57] Yan H, Zhen X, Cerviño L, Jiang SB, Jia X. Progressive cone beam CT dose control in image-guided radiation therapy. *Med Phys* 2013;40:060701, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4804215>.
- [58] Epel B, Maggio MC, Barth ED, Miller RC, Pelizzari CA, Krzykawska-Serda M, et al. Oxygen-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:977-84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.041>.
- [59] Wang P, Popovtzer A, Eisbruch A, Cao Y. An approach to identify, from DCE MRI, significant subvolumes of tumors related to outcomes in advanced head-and-neck cancer. *Med Phys* 2012;39:5277-85, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4737022>.
- [60] Teng F, Aryal M, Lee J, Lee C, Shen X, Hawkins PG, et al. Adaptive boost target definition in high-risk head and neck cancer based on multi-imaging risk biomarkers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:969-77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.269>.
- [61] Thörnqvist S, Hysing LB, Tuomikoski L, Vestergaard A, Tanderup K, Muren LP, et al. Adaptive radiotherapy strategies for pelvic tumors—a systematic review of clinical implementations. *Acta Oncologica* 2016;55:943-58, <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2016.1156738>.
- [62] Collins SD, Leech MM. A review of plan library approaches in adaptive radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncologica* 2018;57:566-73, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1420908>.
- [63] Kibrom AZ, Knight KA. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. *J Med Radiat Sci* 2015;62:277-85, <http://dx.doi.org/10.1002/jmrs.129>.
- [64] Posiewnik M, Piotrowski T. A review of cone-beam CT applications for adaptive radiotherapy of prostate cancer. *Physica Medica* 2019;59:13-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.02.014>.
- [65] Tanderup K, Georg D, Pötter R, Kirisits C, Grau C, Lindegaard JC. Adaptive management of cervical cancer radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 2010;20:121-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.11.006>.
- [66] Tan LT, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, R. Nout, S. Duke, et al. Image-guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2019;29:284-98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.010>.
- [67] O'Reilly FHJ, Shaw W. A dosimetric evaluation of IGART strategies for cervix cancer treatment. *Physica Medica* 2016;32:1360-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.06.003>.
- [68] Krishnan A, Tsang YM, Stewart-Lord A. The impact of intra-fractional bladder filling on "Plan of the day" adaptive bladder radiotherapy. *Tech Innov Patient Supp Radiat Oncol* 2019;9:31-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tipsro.2019.01.001>.
- [69] Vestergaard A, Søndergaard J, Petersen JB, Høyer M, Muren LP. A comparison of three different adaptive strategies in image-guided radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncologica* 2010;49:1069-76, <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2010.501813>.
- [70] Gobeli M, Simon A, Getain M, Leseur J, Lahlou E, Lafond C, et al. Bénéfice de la radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement pour les cancers du col utérin? *Cancer Radiother* 2015, 471-478 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.06.010>.
- [71] Buschmann M, Majercakova K, Sturdza A, Smet S, Najjari D, Daniel M, et al. Image guided adaptive external beam radiation therapy for cervix cancer: evaluation of a clinically implemented plan-of-the-day technique. *Zeitschrift Für Medizinische Physik* 2018;28:184-95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.zemedi.2017.09.004>.
- [72] Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawlat G, et al. Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1617-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.011>.
- [73] van de Schoot AJAJ, de Boer P, Visser J, Stalpers LJA, Rasch CRN, Bel A. Dosimetric advantages of a clinical daily adaptive plan selection strategy compared with a non-adaptive strategy in cervical cancer radiation therapy. *Acta Oncologica* 2017;56:667-74, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1287949>.
- [74] Heijkooop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JWM, Heijmen BJM, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:673-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.046>.
- [75] Rigaud B, Simon A, Gobeli M, Lafond C, Leseur J, Barateau A, et al. CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT. *Med Phys* 2018;45:1379-90, <http://dx.doi.org/10.1002/mp.12818>.
- [76] Vestergaard A, Muren LP, Søndergaard J, Elstrøm UV, Høyer M, Petersen JB. Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: a dose accumulation comparison. *Radiother Oncol* 2013;109:457-62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.045>.
- [77] Gill S, Pham D, Dang K, Bressel M, Kron T, Siva S, et al. Plan of the day selection for online image-guided adaptive post-prostatectomy radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013;107:165-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.005>.
- [78] Tilly D, van de Schoot AJAJ, Grusell E, Bel A, Ahnesjö A. Dose coverage calculation using a statistical shape model - applied to cervical cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2017;62:4140-59, <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/aa64ef>.
- [79] Rigaud B, Simon A, Gobeli M, Leseur J, Duverge L, Guillaume D, et al. Statistical shape model to generate a planning library for cervical adaptive radiotherapy. *IEEE Transac Med Imaging* 2019;38:406-16, <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2018.2865547>.
- [80] Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online adaptive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:994-1003, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.023>.
- [81] Wu C, Jeraj R, Olivera GH, Mackie TR. Re-optimization in adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol* 2002;47:3181-95, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/47/17/309>.
- [82] Boggula R, Lorenz F, Abo-Madyan Y, Lohr F, Wolff D, Boda-Heggemann J, et al. A new strategy for online adaptive prostate radiotherapy based on cone-beam CT. *Zeitschrift Für Medizinische Physik* 2009;19:264-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.zemedi.2009.05.007>.
- [83] Ahunbay EE, Peng C, Godley A, Schultz C, Li XA. An on-line replanning method for head and neck adaptive radiotherapy: on-line adaptive radiotherapy. *Med Phys* 2009;36:4776-90, <http://dx.doi.org/10.1118/1.3215532>.
- [84] Ahunbay EE, Peng C, Holmes S, Godley A, Lawton C, Li XA. Online adaptive replanning method for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;77:1561-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.013>.
- [85] Li T, Wu Q, Zhang Y, Vergalaso I, Lee WR, Yin F-F, et al. Strategies for automatic online treatment plan reoptimization using clinical treatment planning system: a planning parameters study: automatic online plan reoptimization for IMRT. *Med Phys* 2013;40:111711, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4823473>.
- [86] Keall PJ, Nguyen DT, O'Brien R, Zhang P, Happersett L, Bertholet J, et al. Review of real-time 3-Dimensional image guided radiation therapy on standard-equipped cancer radiation therapy systems: are we at the tipping point for the era of real-time radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:922-31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.016>.
- [87] Keall P, Poulsen P, Booth JT. See, think, and act: real-time adaptive radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:228-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.005>.
- [88] Ge Y, O'Brien RT, Shieh C-C, Booth JT, Keall PJ. Toward the development of intrafraction tumor deformation tracking using a dynamic multi-leaf collimator: intrafraction DMLC tumor deformation tracking. *Med Phys* 2014;41:061703, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4873682>.
- [89] Caillet V, Keall PJ, Colvill E, Hardcastle N, O'Brien R, Szymura K, et al. MLC tracking for lung SABR reduces planning target volumes and dose to organs at risk. *Radiother Oncol* 2017;124:18-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.016>.
- [90] Keall PJ, Nguyen DT, O'Brien R, Caillet V, Hewson E, Poulsen PR, et al. The first clinical implementation of real-time image-guided adaptive radiotherapy using a standard linear accelerator. *Radiother Oncol* 2018;127:6-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.001>.
- [91] Fast MF, Kamerling CP, Ziegenhein P, Menten MJ, Bedford JL, Nill S, et al. Assessment of MLC tracking performance during hypofractionated prostate radiotherapy using real-time dose reconstruction. *Phys Med Biol* 2016;61:1546-62, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/61/4/1546>.
- [92] Kamerling CPh, Fast MF, Ziegenhein P, Menten MJ, Nill S, Oelfke U. Real-time 4D dose reconstruction for tracked dynamic MLC deliveries for lung SBRT: real-time 4D dose reconstruction. *Medical Physics* 2016;43:6072-81, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4965045>.
- [93] Kamerling CPh, Fast MF, Ziegenhein P, Menten MJ, Nill S, Oelfke U. Online dose reconstruction for tracked volumetric arc therapy: real-time implementation and offline quality assurance for prostate SBRT. *Med Phys* 2017;44:5997-6007, <http://dx.doi.org/10.1002/mp.12522>.
- [94] Ravkilde T, Keall PJ, Grau C, Høyer M, Poulsen PR. Fast motion-including dose error reconstruction for VMAT with and without MLC tracking. *Phys Med Biol* 2014;59:7279-96, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/59/23/7279>.
- [95] Delpont G, Aubignac L, Bramoullé C, Boutry C, Guérin L, Lafay F, et al. Radiothérapie guidée par l'image : contrôle qualité des équipements à rayons X. *Rapport SFPM n°29*, 2014. <http://documents.sfpf.fr/docs/sfpf/sfpf2014-29.cq.igrt.pdf> (accessed August 16, 2019).
- [96] Bissonnette J-P, Balter PA, Dong L, Langen KM, Lovelock DM, Miften M, et al. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: a report of the AAPM TG-179: QA for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies. *Medical Physics* 2012;39:1946-63, <http://dx.doi.org/10.1118/1.3690466>.
- [97] delas Heras Gala H, Torresin A, Dasu A, Rampado O, Delis H, Hernández Girón I, et al. Quality control in cone-beam computed tomography (CBCT) EFOMP-ESTRO-IAEA protocol (summary report). *Physica Medica* 2017;39:67-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.069>.
- [98] E.F. Jackson, M.J. Bronskill et al. AAPM Reports - Acceptance Testing and Quality Assurance Procedures for Magnetic Resonance Imaging Facilities, Décembre 2010. <https://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=101> (accessed June 21, 2019).
- [99] Groupe de travail IRSN-SFPM, Etude sur l'installation et la mise en œuvre d'accélérateurs linéaires couplés à un système d'imagerie

- par résonance magnétique en radiothérapie (IRM-linac); 2018. Rapport n° PSE-SANTE/2018-00007 https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports-expertise/radioprotection-homme/Pages/Rapport-IRSN-PSE-Sante-2018-00007_IRM-linac.aspx#.XQ0Dev5pPHIU (accessed June 21, 2019).
- [100] Ghose S, Holloway L, Lim K, Chan P, Veera J, Vinod SK, et al. A review of segmentation and deformable registration methods applied to adaptive cervical cancer radiation therapy treatment planning. *Artif Intell Med* 2015;64:75–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.artmed.2015.04.006>.
- [101] Beasley WJ, McWilliam A, Slevin NJ, Mackay RI, van Herk M. An automated workflow for patient-specific quality control of contour propagation. *Phys Med Biol* 2016;61:8577–86, <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/61/24/8577>.
- [102] Paganelli C, Meschini G, Molinelli S, Riboldi M, Baroni G. Patient-specific validation of deformable image registration in radiation therapy: overview and caveats. *Medical Physics* 2018;45:e908–22, <http://dx.doi.org/10.1002/mp.13162>.
- [103] Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132. *Medical Physics* 2017;44:e43–76. doi:10.1002/mp.12256.
- [104] Latifi K, Caudell J, Zhang G, Hunt D, Moros EG, Feygelman V. Practical quantification of image registration accuracy following the AAPM TG-132 report framework. *J Appl Clin Medical Phys* 2018;19:125–33, <http://dx.doi.org/10.1002/acm2.12348>.
- [105] Kirby N, Chuang C, Ueda U, Pouliot J. The need for application-based adaptation of deformable image registration. *Medical Physics* 2013;40:011702, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4769114>.
- [106] Singhrao K, Kirby N, Pouliot J. A three-dimensional head-and-neck phantom for validation of multimodality deformable image registration for adaptive radiotherapy. *Medical Physics* 2014;41:121709, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4901523>.
- [107] Pukala J, Meeks SL, Staton RJ, Bova FJ, Mañon RR, Langen KM. A virtual phantom library for the quantification of deformable image registration uncertainties in patients with cancers of the head and neck: virtual phantoms for the quantification of DIR uncertainty. *Medical Physics* 2013;40:111703, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4823467>.
- [108] Castillo R, Castillo E, Fuentes D, Ahmad M, Wood AM, Ludwig MS, et al. A reference dataset for deformable image registration spatial accuracy evaluation using the COPDgene study archive. *Phys Med Biol* 2013;58:2861–77, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/58/9/2861>.
- [109] Vandemeulebroucke J, Sarrut D, Clarysse P. The POPI-model, a point-validated pixel-based breathing thorax model 2015:8. <https://www.creatis.insa-lyon.fr/dsarrut/articles/Vandemeulebroucke2007.pdf>.
- [110] Saleh-Sayah NK, Weiss E, Salguero FJ, Siebers JV. A distance to dose difference tool for estimating the required spatial accuracy of a displacement vector field: Distance to dose difference analysis. *Medical Physics* 2011;38:2318–23, <http://dx.doi.org/10.1118/1.3572228>.
- [111] Qin A, Gersten D, Liang J, Liu Q, Grill I, Guerrero T, et al. A clinical 3D/4D CBCT-based treatment dose monitoring system. *J Appl Clin Med Phys* 2018;19:166–76, <http://dx.doi.org/10.1002/acm2.12474>.
- [112] Nie K, Chuang C, Kirby N, Braunstein S, Pouliot J. Site-specific deformable imaging registration algorithm selection using patient-based simulated deformations: site-specific DIR selection using patient-based simulated deformations. *Med Phys* 2013;40:041911, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4793723>.
- [113] Nie K, Pouliot J, Smith E, Chuang C. Performance variations among clinically available deformable image registration tools in adaptive radiotherapy – how should we evaluate and interpret the result? *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:328–40, <http://dx.doi.org/10.1120/jacmp.v17i2.5778>.
- [114] Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No 132. *Medical Physics* 2017;44:e43–76, <http://dx.doi.org/10.1002/mp.12256>.
- [115] Du W, Cho SH, Zhang X, Hoffman KE, Kudchadker RJ. Quantification of beam complexity in intensity-modulated radiation therapy treatment plans. *Medical Physics* 2014;41:021716, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4861821>.
- [116] Spreew H, Rozendaal R, Olaciregui-Ruiz I, González P, Mans A, Mijneer B, et al. Online 3D EPID-based dose verification: proof of concept: online 3D EPID-based dose verification. *Med Phys* 2016;43:3969–74, <http://dx.doi.org/10.1118/1.4952729>.
- [117] Peng C, Chen G, Ahunbay E, Wang D, Lawton C, Li XA. Validation of an online replanning technique for prostate adaptive radiotherapy. *Phys Med Biol* 2011;56:3659–68, <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/56/12/013>.
- [118] van Beek S, Betgen A, Buijs M, Stam J, Hartgring L, van Triest B, et al. Pre-clinical experience of an adaptive plan library strategy in radiotherapy of rectal cancer: an inter-observer study. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2018;6:89–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phro.2018.06.003>.

5.3. Exemples de stratégies de radiothérapie adaptative

5.3.1. Sphère ORL : Stratégie de radiothérapie adaptative par replanification

Au cours d'un traitement par radiothérapie de la sphère ORL, des variations anatomiques peuvent survenir. Celles-ci peuvent être complexes et majeures tel qu'un amaigrissement du patient, une fonte tumorale ou une diminution (et/ou déplacement) du volume des glandes parotides. Plusieurs études dont Barker et al.(1), Nishi et al.(2), Marzi et al. (3) et Castelli et al. (4) ont rapporté une diminution du volume des parotides pendant le traitement (diminution moyenne de 1 % par jour).

Les variations anatomiques peuvent entraîner des sous-dosage du volume et/ou surdosage des OAR. La stratégie de radiothérapie adaptative par replanification a pour but de maintenir la couverture tumorale et d'épargner les organes à risque tout au long du traitement. Tout ceci peut permettre une diminution de la toxicité et une amélioration du contrôle local.

5.3.1.1. Bénéfices dosimétriques et cliniques d'une stratégie de radiothérapie adaptative par replanification pour la sphère ORL

Un état de l'art des bénéfices de la stratégie de radiothérapie adaptative par replanification pour la sphère ORL a été proposé par Briens et al. (5). Le Tableau 5.1. Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer OR est le tableau récapitulatif issu de l'article.

De nombreuses études se sont intéressées à la quantification du bénéfice dosimétrique des stratégies de radiothérapie adaptative par replanification pour un cancer de la sphère ORL. Le principal bénéfice est une diminution de la dose moyenne aux glandes parotides (jusqu'à 5 Gy). La moelle épinière, la cavité buccale, le larynx ou encore les structures impliquées dans la déglutition sont mieux épargnés avec une ou des replanification(s). Concernant les volumes cibles, les études ont montré une meilleure couverture et/ou une meilleure homogénéité de dose.

Un nombre plus restreints d'études ont évalué le bénéfice clinique des stratégies de radiothérapie adaptative par replanification pour un cancer de la sphère ORL. Elles ont rapporté une amélioration du taux de contrôle local (entre +4,6 et +9 % par rapport à une planification standard) et suggéré une diminution de la toxicité. Les résultats de l'essai clinique français multicentrique de phase III (ARTIX), comparant une replanification hebdomadaire systématique à une planification standard devraient être prochainement publiés.

Tableau 5.1. Bénéfices dosimétriques et cliniques de la radiothérapie adaptative dans le cancer ORL

Auteur (année)	Nb pts	Techni-que RT	Dose/nb fx	Méthode RTA/nb plans de ttt	Imagerie pour RTA/fréquence	Bénéfices dosimétriques		Bénéfices cliniques	
						Volumes cibles	OAR	Contrôle et survie	Toxicité
Zhao et al. (2011)	33	RCMI	70 Gy/35 fx	Replanification/2	Scanner/à 15 fx	–	–	CLR à 3 ans : 72,7 % vs 68,1 %	Pas de différence de toxicité précoce ou tardive.
Duma et al. (2012)	11	RCMI	64–70 Gy/32–35 fx	Replanification/2	MVCT/quotidienne	Couverture du PTV similaire	↓ Dmoy au larynx, à la cavité orale et à la moelle.	–	–
Jensen et al. (2012)	15	RCMI	66–72 Gy/-	Adaptation online/-	Scanner/hebdomadaire	↑ couverture des volumes cible de 10,7 %	↓ Dmoy à la parotide de 11,7 %	–	–
Schwartz et al. (2012)	22	RCMI	66–70 Gy/30–33 fx	Replanification/2–3	Scanner/hebdomadaire	–	↓ Dmoy à la parotide de 1,3 à 4,1 Gy	CLR à 2 ans : 95 %	Toxicité aiguë G ≥ 3 : Mucite : 100 % Xerostomie : 5 %
Berwouts et al. (2013)	10	RCMI	70,2 Gy/30 fx	Replanification/2	PET-scanner/à 18 fx	–	↓ volume : GTV : 27,7 % CTV : 48,7 % PTV : 53,7 %	DFS : 90 % à 13 mois	Toxicité aiguë G ≥ 3 : Dysphagie : 30 % Mucite : 20 %
Yang et al. (2013)	86	RCMI	70–76 Gy/33 fx	Replanification/2–3	Scanner/à 15 et 25 fx	–	–	CLR à 2 ans : 97,2 % vs 92,4 % OS similaire : 89,8 % vs 82,2 % CLR à 2 ans : 88 % vs 79 %	–
Chen et al. (2014)	51	RCMI	60–74 Gy	Replanification/2	Scanner/à mi-ttt	–	–	–	Pas de différence de toxicité aiguë ou chronique
Olteanu (2014)	10	RCMI	70,2 Gy/30 fx	Replanification/2–3	PET-scanner/à 8 et 18 fx	↑ homogénéité de la dose aux volumes cibles ↑ 24,4 % Dmin volumes cibles	↓ 21,1 % des doses aux structures de la déglutition	–	–

Tableau 5.1 (suite)

Auteur (année)	Nb pts	Techni-que RT	Dose/nb fx	Méthode RTA/nb plans de ttt	Imagerie pour RTA/fréquence	Bénéfices dosimétriques		Bénéfices cliniques	
						Volumes cibles	OAR	Contrôle et survie	Toxicité
Castelli et al. (2015)	15	RCMI	70 Gy/35 fx	Replanification/2	Scanner/hebdomadaire	-	↓ Dmoy à la parotide de 5,1 Gy ↓ xérostomie de 11 %	-	-
Dewan et al. (2016)	30	RCMI	70 Gy/35 fx	Replanification/2	Scanner/à 20 fx	↑ homogénéité du plan de traitement par ART	↓ doses à la moelle et à la parotide ipsilatérale	-	-
Kataria et al. (2016)	36	RCMI	66-70 Gy/-	Replanification/2	Scanner/à 23 fx	-	-	RC : 80,5 % À 2 ans : DFS : 72 % OS : 75 %	Toxicité aiguë : Radiodermite : 6 % Mucite : 45 % Dysphagie : 28 % Toxicité tardive : Pas de xerostomie ou dysphagie G _{≥3}
Zhang et al. (2016)	13	RCMI	70 Gy/35 fx	Replanification/2-6	Scanner/hebdomadaire	-	↓ Dmoy à la parotide de 3,3 Gy	-	-
Castelli et al. (2018)	37	RCMI	70 Gy/35 fx	Replanification/2	Scanner/hebdomadaire	↑ D98 du CTV de 68 à 69,2 Gy	↓ dose parotide de 27,9 à 25,9 Gy	-	-
Chen et al. (2018)	198	RCMI	50-72 Gy	Replanification/2	Scanner/à mi-ttt	-	-	Pas de différence de CLR ou OS.	↓ radiodermites G _{≥3} de 35 à 15 % ↓ mucite G _{≥3} de 29 à 15 %
Liu (2018)	18	RCMI	70 Gy/35 fx	Replanification/2	CBCT/quotidienne Scanner à 10 et 22 fx	↑ couverture du CTV	↓ dose aux OAR de 1 à 5 Gy	-	-

Nb : nombre ; pts : patients ; RT : radiothérapie ; fx : fractions ; RTA : radiothérapie adaptative ; ttt : traitement ; OAR : organes à risque ; RCMI : radiothérapie par modulation d'intensité ; CLR : contrôle loco-régional ; vs : contre ; MVCT : tomographie haute énergie ; PTV : volume cible prévisionnel ; Dmoy : dose moyenne ; ↓ : diminution ; ↑ : augmentation ; G : grade ; TEP : tomographie par émission de positons ; GTV : volume tumoral macroscopique ; CTV : volume cible anatomo-clinique ; DFS : survie sans maladie ; OS : survie globale ; DXX : dose reçue par XX % du volume ; CBCT : imagerie volumétrique par faisceaux coniques.

5.3.1.2. Exemple de quantification des bénéfices dosimétriques d'une stratégie de radiothérapie adaptative par replanification pour la sphère ORL

Les bénéfices dosimétriques d'une stratégie de replanification hebdomadaire systématique ont été quantifiés à partir d'images CT en 3 classes de densité (6). Ce travail a été présenté sous forme de poster au congrès SFRO 2017.

Quantification de la dose cumulée délivrée aux parotides, avec ou sans replanification, à partir d'images CBCT

A. Barateau^{1,2}, N. Perichon³, S. Couespel³, J.Castelli^{1,2,3}, C. Lafond^{1,2,3}, E. Chajon³, O. Henry³, R. De Crevoisier^{1,2,3}

[1] Inserm, U1099, 35000 Rennes, France

[2] Université de Rennes-1, LTSI, 35000 Rennes, France

[3] Centre Eugène Marquis, Rennes, France

Objectif de l'étude : Les modifications anatomiques en cours d'irradiation de tumeurs ORL peuvent conduire à un surdosage des glandes parotides (GP), justifiant une RT adaptative. Une approche d'images CBCT en 3 classes de densités pourrait permettre de monitorer la dose, car les incertitudes dosimétriques, préalablement quantifiées, apparaissent très faibles. L'objectif de cette étude était de quantifier dans les GP, les différences entre dose planifiée et dose cumulée avec ou sans replanification, à partir de pseudo-CBCT (CT en 3 classes, CT-3C).

Matériel et méthode : 14 patients ont reçu une RCMi (56-63-70 Gy) avec replanifications hebdomadaires (protocole ARTIX, PAIR VADS 2011). La Figure 5.1 présente le workflow de l'étude. Chaque patient a eu une planification initiale (sur CT0), puis cinq replanifications hebdomadaires (sur CTi). Les GP ont été manuellement délimitées sur chaque CT. Chaque CTi a été segmenté en 3 classes (air, tissus mous et os). Les distributions de doses sans et avec replanification ont été calculées sur chaque CT-3C avec respectivement les balistiques du CT0 et des CTi. Les doses cumulées délivrées aux GP durant toute l'irradiation, sans et avec replanifications, ont été estimées par la moyenne des doses moyennes hebdomadaires et comparées avec la dose planifiée puis entre elles.

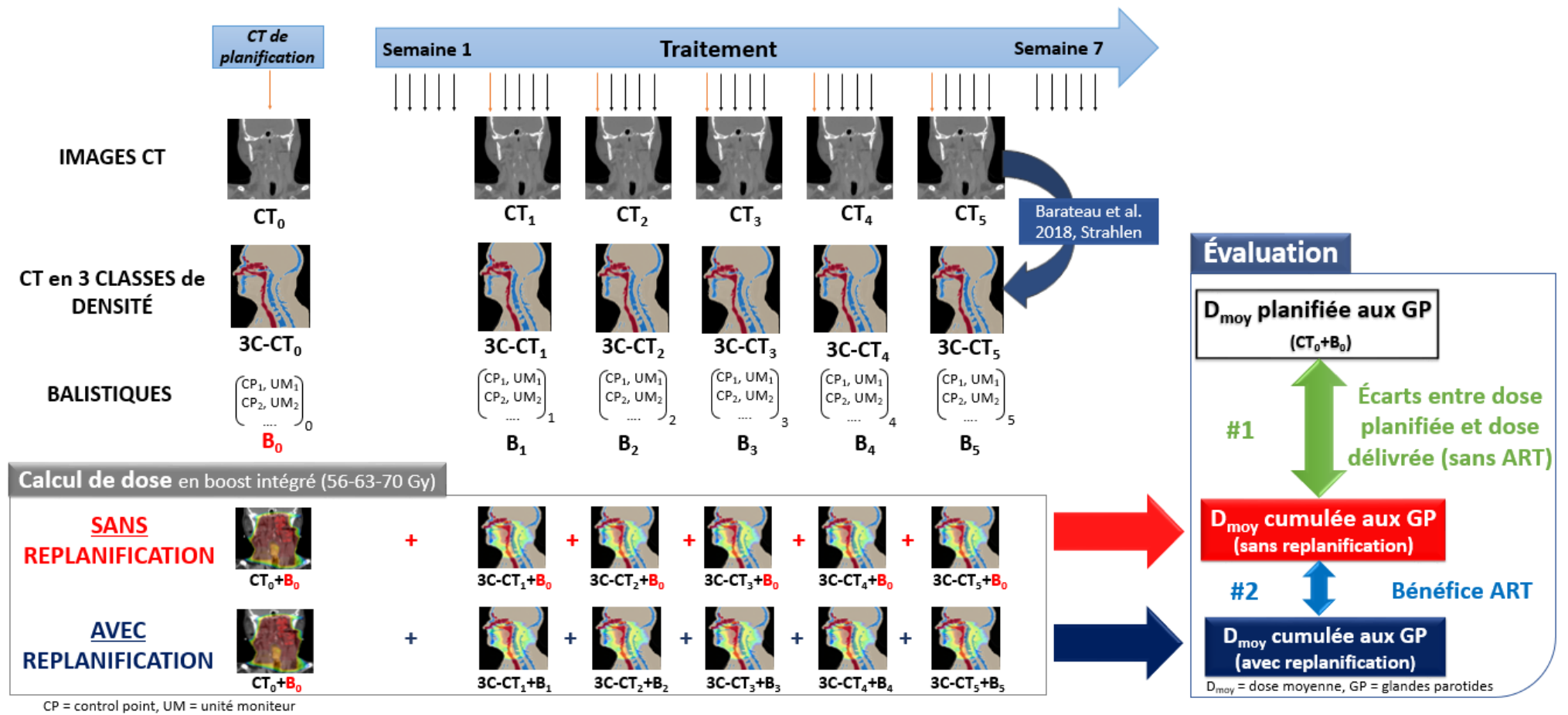


Figure 5.1. Workflow de l'étude

Résultats : - Par rapport à la planification, un surdosage des GP homolatérales et controlatérales était observé pour 71 % et 86 % des GP, correspondant à une augmentation moyenne (min-max) de 4,5 Gy (0,8 - 9,2 Gy) et 2,5 Gy (0,2 - 5,8 Gy), respectivement (Figure 5.2).

- Par rapport à la dose délivrée sans replanification, les replanifications hebdomadaires ont permis de diminuer la dose dans les GP homolatérale et controlatérale dans 64 % et 79 % des GP, correspondant à une diminution moyenne (min-max) de 4,2 Gy (0,1 - 8,6 Gy) et 3,6 Gy (0,2 - 7,6 Gy), respectivement (Figure 5.3).

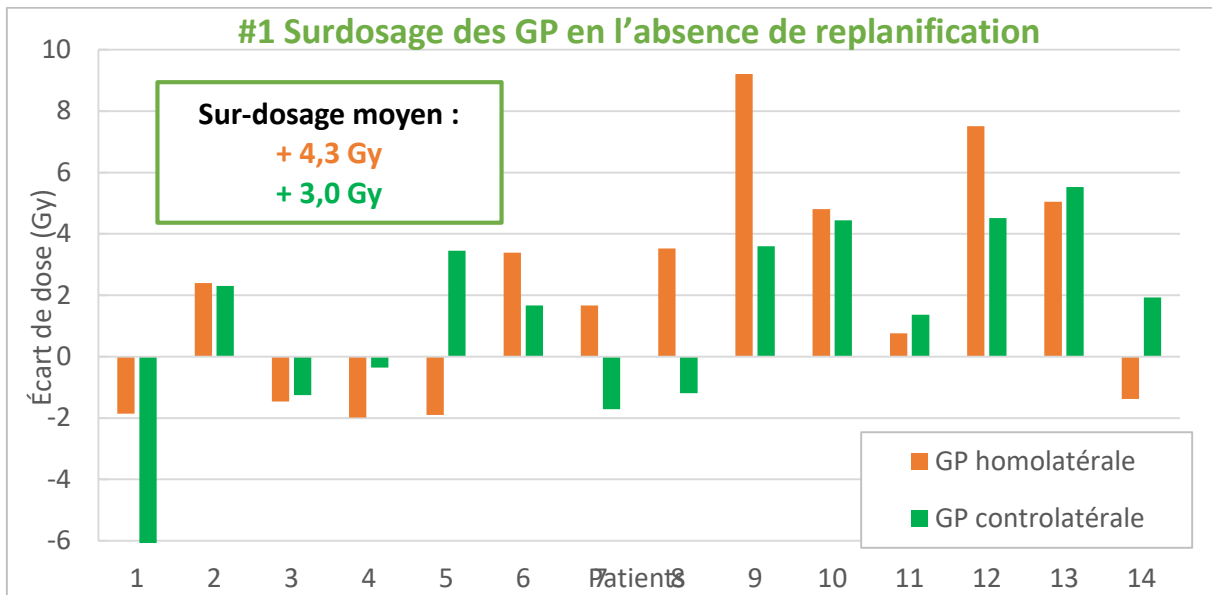


Figure 5.2. Différence de dose aux glandes parotides (GP) : dose planifiée - dose cumulée sans replanification

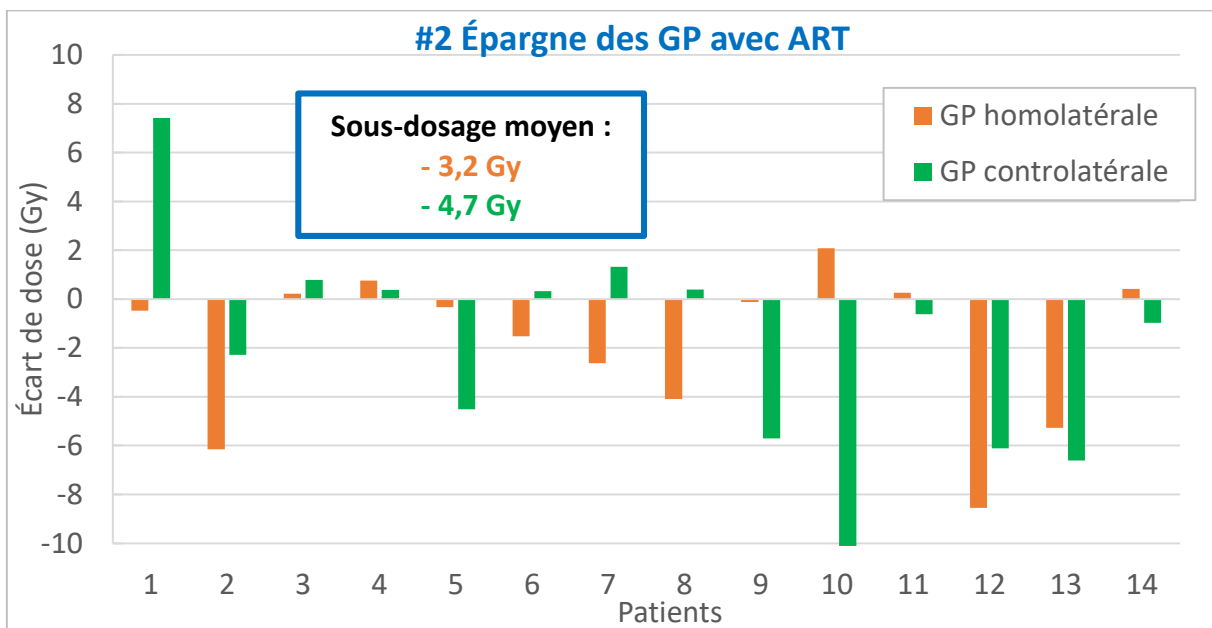


Figure 5.3. Différence de dose aux glandes parotides (GP) : dose cumulée sans replanification - dose cumulée avec replanifications hebdomadaires

Conclusion : Le monitoring de dose à partir d'un CBCT en 3 classes de densités (modélisé à partir de CT hebdomadaires) permet de quantifier un surdosage moyen aux GP de 2,2 Gy sans replanification et un gain moyen de 2,5 Gy après replanifications hebdomadaires.

5.3.2. Col de l'utérus : Stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement

Diverses variations anatomiques surviennent dans la région pelvienne. Dans le cas d'une radiothérapie du col de l'utérus, la position du CTV (col et corps de l'utérus) peut être modifiée suivant le remplissage du rectum et de la vessie. Cette variation anatomique peut survenir entre les fractions de traitement (interfractions) ou pendant une fraction de traitement (intra-fraction). La dose délivrée peut différer de la dose planifiée (avec des conséquences sur le résultat du traitement : diminution du contrôle de la tumeur et/ou effets secondaires). Les mouvements intrapelviens ont largement été étudiés dans la littérature (7–10). La stratégie de RTA la plus courante pour le cancer du col de l'utérus est la bibliothèque de plans de traitement.

5.3.2.1. *Bénéfices dosimétriques et cliniques d'une stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement pour le col de l'utérus*

De nombreuses études se sont intéressées à la quantification du bénéfice dosimétrique des stratégies de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement pour un cancer du col de l'utérus. Les bénéfices rapportés sont une diminution de la dose à la vessie, au rectum et à la cavité péritonéale. Concernant le volume cible, plusieurs études ont montré une amélioration de la couverture du CTV. Les études n'ont pas rapporté de bénéfice clinique. Une étude française multicentrique de phase II (ARCOL), consistant en une planification par bibliothèque de plans de traitement (3 CT avec des remplissages de vessie différents) est en cours.

Un état de l'art des bénéfices de la stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement pour le col de l'utérus a été proposé par Briens et al.(5). Le Tableau 5.2 est le tableau récapitulatif issu de l'article.

Auteur (année)	Nb pts	Techni-que RT	Dose/nb fx	Méthode RTA/nb plans de ttt	Imagerie pour RTA/fréquence	Bénéfices dosimétriques	
						Volumes cibles	OAR
Stewart et al. (2010)	33	RCMI	50 Gy/25 fx	Replanification/5-6	IRM--hebdomadaire	↓ sous-dosage du CTV	-
Bondar et al. (2011)	13	RCMI	-	Sélection de plans/5	-/-	-	↓ marges d'environ 50 %
Bondar et al. (2012)	14	RCMI	-	Sélection de plans/2	CBCT/quotidienne	-	↓ marges d'environ 48 % ↓ volume à l'intérieur du PTV de 5 à 45 % pour la vessie et de 26 à 74 % pour le rectum
Heijkoop et al. (2014)	64	RCMI - RC3D	46 Gy/23 fx	Sélection de plans/2	CBCT/quotidienne	-	↓ irradiation intestinale de 26 à 29 %
Lim et al. (2014)	30	RCMI	50 Gy/25 fx	Replanification/2	IRM/hebdomadaire	↑ couverture du CTV et PTV	↓ V45 pour rectum de 6 %, sigmoïde de 7,8 %, vessie de 4,3 % et intestin grêle de 4,1 %
Oh et al. (2014)	33	RCMI	50 Gy/25 fx	Replanification/2-5	IRM/hebdomadaire	↑ couverture des volumes cibles	-
Gobeli et al. (2015)	10	RCMI	45 Gy/25 fx	Sélection de plans/3	CBCT/bi-hebdomadaire	↑ dose au CTV (D98) de 1,4 Gy	↓ Dmoy au rectum de 20 %, à la vessie de 13 % et à la cavité péritonéale de 2 %
Seppenwoolde et al. (2016)	10	RCMI	45 Gy/25 fx	Sélection de plans/2	Scanner/hebdomadaire -CBCT/quotidienne	-	↓ V40 pour vessie de 7 à 15 %, rectum de 6 à 18 cc et intestins de 15 à 106 cc
Nováková et al. (2017)	14	RCMI	25 Gy/5 fx	Sélection de plans/2	CBCT/quotidienne	-	↓ V45.intestin de 17 à 26 cc ↓ V40.vessie de 14 à 23 cc ↓ V40.rectum de 4 à 6 cc
Van de Schoot et al. (2017)	10	RCMI	46 Gy/23 fx	Sélection de plans/1-3	CBCT/quotidienne	↑ couverture du CTV à 98 %	↓ doses au rectum et aux intestins
Buschmann et al. (2018)	16	RCMI	45 Gy/25 fx	Sélection de plans/2	CBCT/quotidienne	-	↑ doses à la vessie ↓ volume irradié (V42,75) de 87 cc
Rigaud et al. (2019)	20	RCMI	45 Gy/25 fx	Sélection de plans/3	CBCT/bi-hebdomadaire	↑ couverture du CTV de 3,6 %	↓ doses au rectum de 1,1 % et à la vessie de 3,2 % ↓ dose intestinale de -0,3 à -0,8 %

Nb : nombre ; pts : patients ; RT : radiothérapie ; fx : fractions ; RTA : radiothérapie adaptative ; ttt : traitement ; OAR : organes à risque ; RCMI : radiothérapie par modulation d'intensité ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; ↓ : diminution ; CTV : volume cible anatomo-clinique ; CBCT : imagerie volumétrique par faisceaux coniques ; ↑ : augmentation ; PTV : volume cible prévisionnel ; RC3D : radiothérapie conformationnelle 3D ; DXX : dose reçue par XX % du volume ; Dmoy : dose moyenne ; VXX : volume recevant XX Gy ; cc : centimètre cube.

Tableau 5.2. Bénéfices dosimétriques de la radiothérapie adaptative dans le cancer du col utérin

5.3.2.2. Bénéfices dosimétriques d'une stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement pour le col de l'utérus et cumul de dose

Une étude de faisabilité a été réalisée pour une patiente ayant eu une radiothérapie du col de l'utérus (RCMI, 45 Gy en 25 séances). Trois acquisitions CT avec différents remplissages de vessie (vessie vide, vessie intermédiaire et vessie pleine) ont été réalisées. Plusieurs CBCT hebdomadaires ont été acquis pendant le traitement avec l'imageur XVI (Elekta). Les contours des OAR (vessie, rectum) et du CTV ont été délinés sur tous les CT et CBCT par un radiothérapeute. Ce travail a été réalisé pendant le stage de Master 2 de Safaa Tahri, co-encadrée par Nicolas Perichon et moi-même.

Les stratégies comparées ont été :

- la dose planifiée sur un CT (CT vessie intermédiaire)
- la dose cumulée planifiée selon la stratégie de bibliothèque de plans de traitement (Figure 5.4)
- la dose cumulée délivrée, calculée à partir des images CBCT (Figure 5.5)

Le cumul de dose a été réalisé par déformation de la dose avec le logiciel Admire (version recherche, Admire).

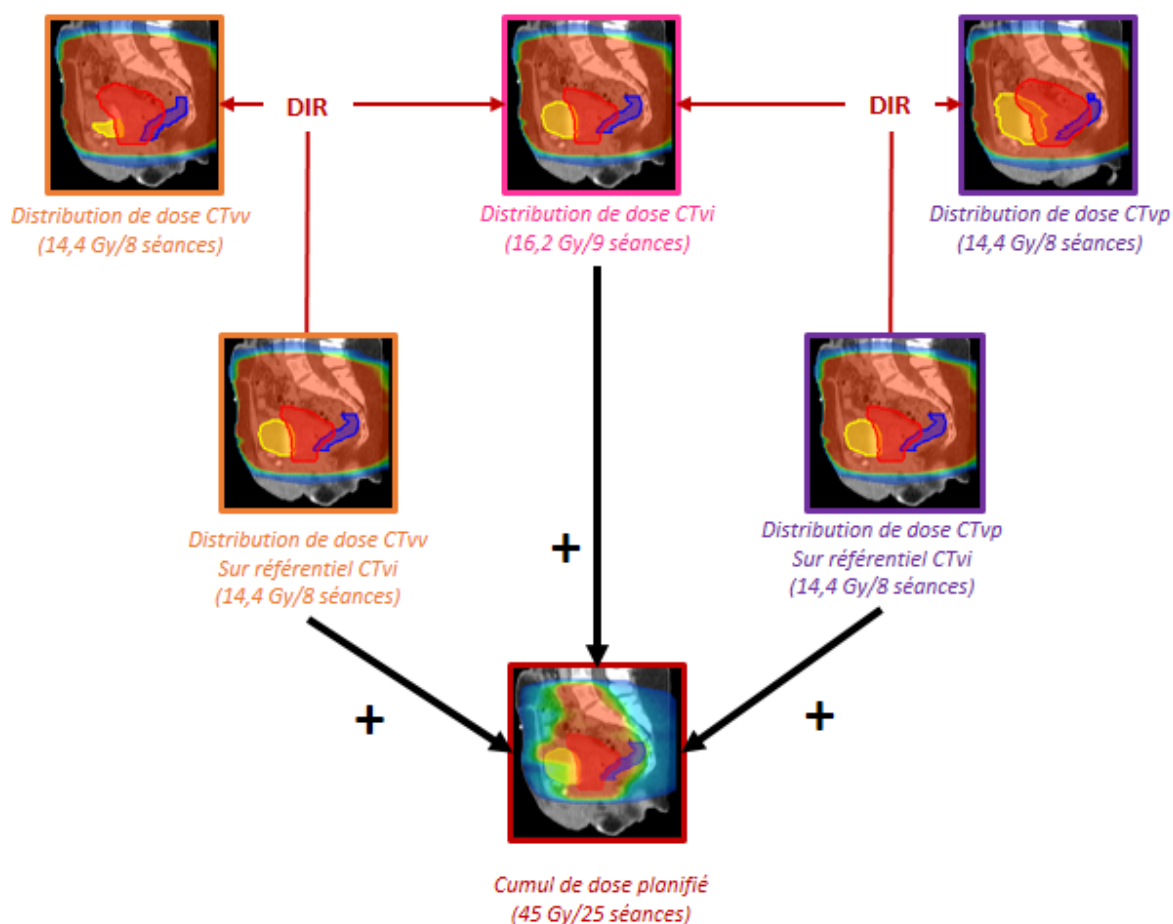


Figure 5.4. Cumul de dose planifiée par bibliothèque de plans de traitement

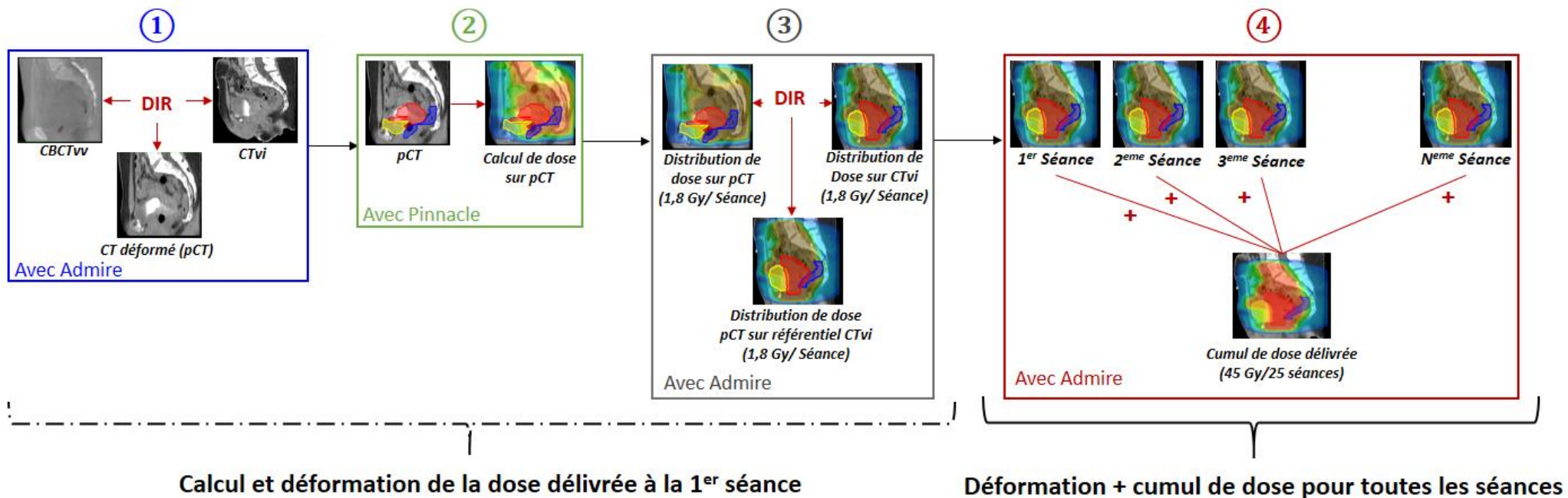


Figure 5.5. Cumul de la dose délivrée à partir des images CBCT

La Figure 5.6 montre, pour une patiente, les HDV des différentes stratégies : dose planifiée sur le CTvi, dose cumulée planifiée avec une bibliothèque de plans de traitement et la dose cumulée délivrée (calculée à partir des images CBCT).

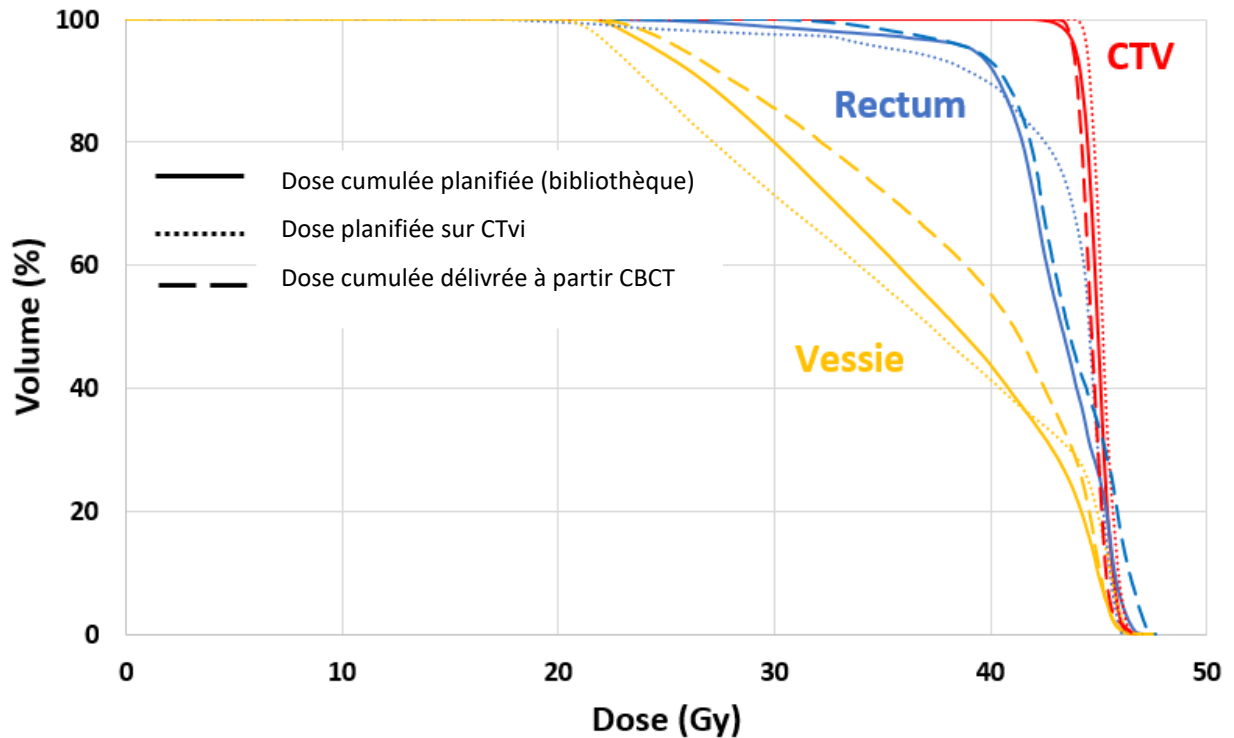


Figure 5.6. HDV des différentes stratégies

Dans ce cas particulier, la stratégie par bibliothèque de plans de traitement a montré une faible diminution de la couverture du CTV par rapport à une planification standard (un seul CT). Les différences pour le rectum et la vessie n'ont pas la même tendance sur tout l'HDV. Pour les doses supérieures à 42 Gy, la planification standard montre un surdosage.

La comparaison entre la dose cumulée planifiée et la dose délivrée (images CBCT) a montré peu de différence pour le rectum et le CTV tout au long de l'HDV. Cependant, pour la vessie, les différences étaient plus importantes, + 13 % pour la V_{40Gy} (dose cumulée délivrée par rapport à la dose cumulée planifiée).

Les résultats de cette étude de faisabilité sont à relativiser. En effet, les différentes étapes de recalage d'image, de calcul de dose sur images CBCT et de déformation de dose présentent des incertitudes. Certaines incertitudes ont été quantifiées dans le chapitre 3.

La stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de pré-traitement à partir d'acquisitions CT multiples peut s'avérer insuffisante en cas de mouvements anatomiques non prévisibles survenant pendant le traitement.

5.3.2.3. Exemple d'une stratégie de radiothérapie adaptative par bibliothèque de plans de traitement évolutive pour le col de l'utérus

Durant sa thèse, Bastien Rigaud a proposé une bibliothèque de plan de traitement évolutive, prenant en compte les anatomies en cours de traitement avec les images CBCT (11). La Figure 5.7 résume l'implémentation de la bibliothèque de plans de traitement et résumé de cette étude est le suivant :

CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT

Bastien Rigaud, Antoine Simon, Maxime Gobeli, Caroline Lafond, Julie Leseur, **Anaïs Barateau**, Nicolas Jaksic, Joël Castelli, Danièle Williaume, Pascal Haigron and Renaud De Crevoisier

Purpose: In the context of adaptive radiation therapy (ART) for locally advanced cervical carcinoma (LACC), this study proposed an original cone-beam computed tomography (CBCT)-guided “Evolutive library” and evaluated it against four other known radiotherapy (RT) strategies.

Material and methods: For 20 patients who underwent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for LACC, three planning CTs [with empty (EB), intermediate (IB), and full (FB) bladder volumes], a CT scan at 20 Gy and bi-weekly CBCTs for 5 weeks were performed. Five RT strategies were simulated for each patient: “Standard RT” was based on one IB planning CT; “internal target volume (ITV)-based RT” was an ITV built from the three planning CTs; “RT with one mid-treatment replanning (MidTtReplan)” corresponded to the standard RT with a replanning at 20 Gy; “Pretreatment library ART” using a planning library based on the three planning CTs; and the “Evolutive library ART”, which was the “Pretreatment library ART” strategy enriched by including some CBCT anatomies into the library when the daily clinical target volume (CTV) shape differed from the ones in the library. Two planning target volume (PTV) margins of 7 and 10 mm were evaluated. All the strategies were geometrically compared in terms of the percentage of coverage by the PTV, for the CTV and the organs at risk (OAR) delineated on the CBCT. Inadequate coverage of the CTV and OARs by the PTV was also assessed using deformable image registration. The cumulated dose distributions of each strategy were likewise estimated and compared for one patient.

Results: The “Evolutive library ART” strategy involved a number of added CBCTs: 0 for 55%; 1 for 30%; 2 for 5%; and 3 for 10% of patients. Compared with the other four, this strategy provided the highest CTV geometric coverage by the PTV, with a mean (min–max) coverage of 98.5% (96.4–100) for 10 mm margins and 96.2% (93.0–99.7) for 7 mm margins ($P < 0.05$). Moreover, this strategy significantly decreased the geometric coverage of the bowel. CTV undercoverage by PTV occurred in the anterior and superior uterine regions for all strategies. The dosimetric analysis at 7 mm similarly demonstrated that the “Evolutive library ART” increased the $V_{42.75\text{Gy}}$ of the CTV by 27%, 20%, 13%, and 28% compared with “Standard RT”, “ITV-based RT”, “MidTtReplan”, and “Pretreatment library ART”, respectively. The dose to the bowel was also decreased by the “Evolutive library ART” compared with that by the other strategies.

Conclusion: The “Evolutive library ART” is a personalized ART strategy that comprises a pretreatment planning library of three CT scans, enriched for half of the patients by one to three per-treatment CBCTs. This original strategy increased both the CTV coverage and bowel sparing compared with all the other tested strategies and enables us to consider a PTV margin reduction. © 2018 American Association of Physicists in Medicine [https://doi.org/10.1002/mp.12818]

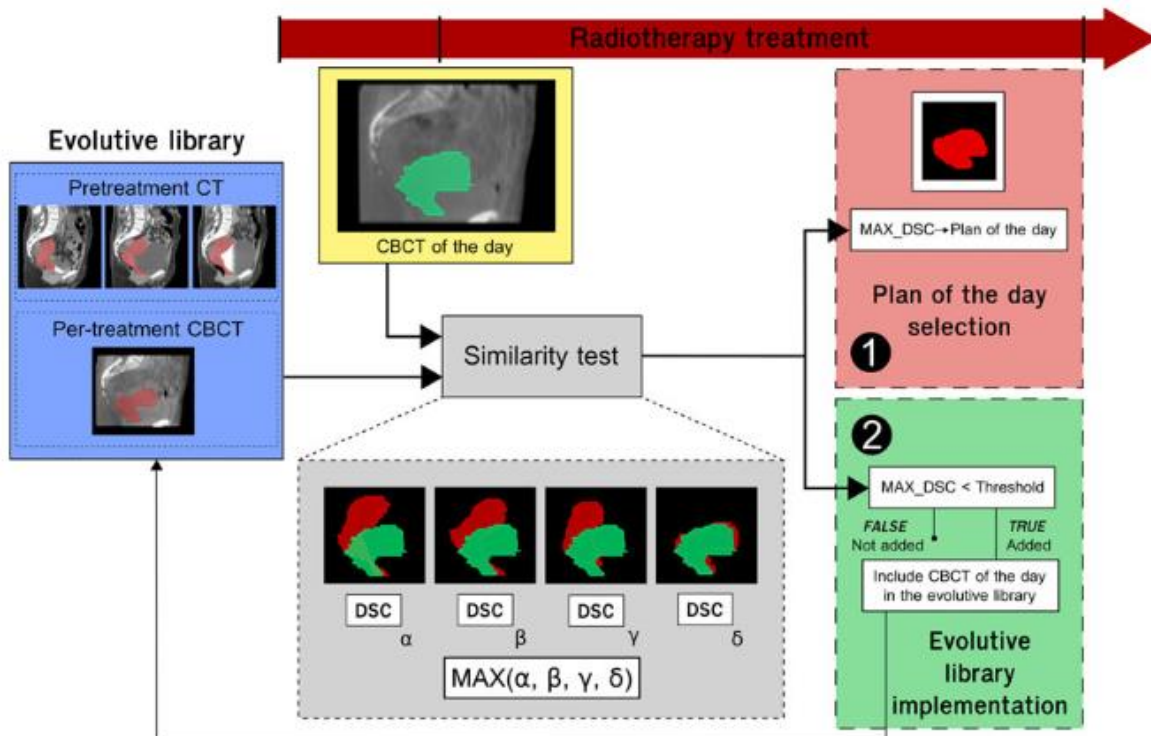


Figure 5.7. Scheme of the evolutive library strategy (Source: Rigaud et al., (11))

Whether a new CTV is included in the library depends on the result of the similarity test. MAX_DSC: maximum Sørensen–Dice similarity coefficient; CBCT: cone-beam CT; CTV: clinical target volume. The illustrated evolutive library is composed of the pretreatment library (three CTVs) and one per-treatment CBCT replanning that was previously added. For each CBCT of the day, the similarity test calculated the DSC between the daily CBCT CTV and each of the evolutive library CTVs (resulting in this example of four values: α , β , γ , and δ). The maximum DSC (MAX_DSC) enabled the identification of the plan of the day (1) and informed whether the CTV of the day should be added to the evolutive library (2). The red shapes represent the CTVs from the evolutive library. The green shape represents the CTV from the considered daily CBCT.

5.4. Conclusion

La mise en place de stratégies de radiothérapie adaptative dans les services de radiothérapie nécessitent des ressources importantes par rapport à des planifications standards. Des outils commercialisés peuvent être utilisés à différentes étapes. Ceux-ci nécessitent la mise en place d'une assurance qualité rigoureuse. Le calcul de la dose à la séance (à partir d'images CBCT ou IRM) est un de ces outils qui permet à la fois de suivre la dose pour déclencher une replanification (par comparaison avec la dose planifiée) et d'estimer la dose délivrée sur l'ensemble du traitement.

Les bénéfices dosimétriques des différentes stratégies de radiothérapie adaptative sont rapportés dans la littérature pour de nombreuses études retrospectives monocentriques alors que les bénéfices cliniques sont peu relatés. La mise en place d'études prospectives multicentriques est primordiale pour l'évaluation des bénéfices cliniques et l'identification des patients candidats à une radiothérapie adaptative.

Références

1. Barker JL, Garden AS, Ang KK, *et al.* Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2004;59:960–970.
2. Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, *et al.* Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* 2013;106:85–89.
3. Marzi S, Pinnarò P, D'Alessio D, *et al.* Anatomical and Dose Changes of Gross Tumour Volume and Parotid Glands for Head and Neck Cancer Patients during Intensity-modulated Radiotherapy: Effect on the Probability of Xerostomia Incidence. *Clin. Oncol.* 2012;24:e54–e62.
4. Castelli J, Simon A, Louvel G, *et al.* Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat. Oncol.* 2015;10:6.
5. Briens A, Castelli J, Barateau A, *et al.* Radiothérapie adaptative : stratégies et bénéfices selon les localisations tumorales. *Cancer/Radiothérapie.* 2019.
6. Barateau A, Perichon N, Castelli J, *et al.* A density assignment method for dose monitoring in head-and-neck radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 2018.
7. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, *et al.* A Systematic Review of Organ Motion and Image-guided Strategies in External Beam Radiotherapy for Cervical Cancer. *Clin. Oncol.* 2014;26:185–196.
8. Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, *et al.* Quantification of intra-fraction changes during radiotherapy of cervical cancer assessed with pre- and post-fraction Cone Beam CT scans. *Radiother. Oncol.* 2015;117:536–541.
9. Ríos I, Vásquez I, Cuervo E, *et al.* Problems and solutions in IGRT for cervical cancer. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2018.
10. Eminowicz G, Motlib J, Khan S, *et al.* Pelvic Organ Motion during Radiotherapy for Cervical Cancer: Understanding Patterns and Recommended Patient Preparation. *Clin. Oncol.* 2016;28:e85–e91.
11. Rigaud B, Simon A, Gobeli M, *et al.* CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT. *Med. Phys.* 2018.

6. Synthèse, contributions, limitations et perspectives

Dans ce dernier chapitre, nous proposons une synthèse des travaux de thèse ainsi que les contributions réalisées et les limitations associées. Enfin, nous présentons les perspectives de ce travail.

- 6. Synthèse, contributions, limitations et perspectives 221
 - 6.1. Synthèse 222
 - 6.2. Contributions et limitations 224
 - 6.3. Perspectives..... 227
 - 6.4. Conclusion 231

6.1. Synthèse

L'imagerie CBCT est l'imagerie volumique en salle de traitement la plus répandue. L'IRM, jusqu'alors absente des services de radiothérapie, se développe notamment avec l'arrivée des machines IRM-linac. Dans ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés aux problématiques de calcul de dose à partir d'images CBCT ou IRM. Bien que les problématiques initiales soient différentes, des méthodes similaires de génération d'images pseudo-CT ont été développées. Les méthodes de deep learning semblent être les plus prometteuses. Dans ce travail de thèse, plusieurs localisations anatomiques ont été étudiées, notamment la sphère ORL et le pelvis, qu'il soit masculin ou féminin. Les enjeux de calcul de dose pour ces localisations diffèrent en termes d'hétérogénéités et de mouvement/déformation des volumes cibles et organes à risque pendant le traitement. Les variations anatomiques propres à chaque localisation conduisent à la mise en place de stratégies de radiothérapie adaptative différentes. Cependant, la mise en place systématique d'une radiothérapie adaptative pour tous les patients n'est pas réalisable du fait des ressources humaines et techniques à disposition et du bénéfice clinique non encore formellement démontré. Les patients nécessitant une modification de leur plan de traitement pourraient être identifiés à partir d'un suivi de la dose à la séance. Les stratégies de radiothérapie adaptative personnalisent encore plus les traitements, par l'utilisation de plusieurs planifications dosimétriques en cours de traitement. Afin de connaître la dose totale planifiée ou délivrée, une étape de cumul de dose est nécessaire. Des précautions sont encore à prendre quant à l'analyse des résultats de cumul de dose.

Avec l'arrivée de machines IRM-linac, un workflow basé uniquement sur l'IRM est envisagé. Nous décrivons les différentes étapes d'un tel workflow dans la Figure 6.1. De plus, l'IRM comme image de planification, en substitution du CT, pourrait permettre une délimitation plus précise du volume cible et des organes à risque conduisant potentiellement à une diminution de la toxicité et une amélioration du contrôle local.

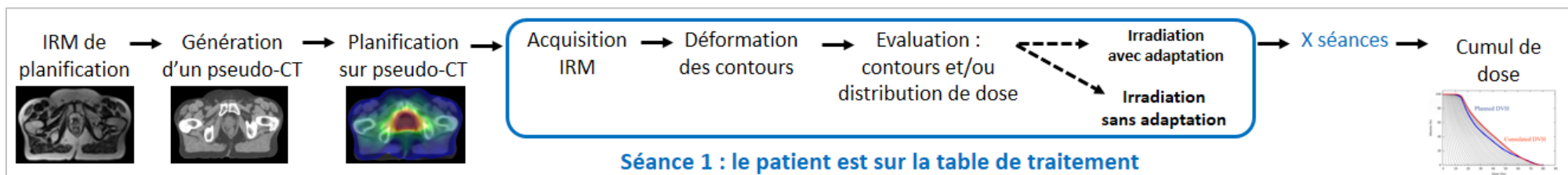


Figure 6.1. Projection d'un workflow de radiothérapie basée uniquement sur l'IRM (IRM-linac avec adaptation du plan de traitement en direct)

6.2. Contributions et limitations

Les contributions de ce travail de thèse sont présentées dans la Figure 6.2.

Des méthodes de génération de pseudo-CT à partir d'images CBCT et IRM ont été développées, évaluées et comparées à des méthodes de la littérature. Une optimisation des paramètres a été réalisée pour les méthodes de deep learning en IRM. L'impact du nombre de patients inclus dans la cohorte d'apprentissage sur la précision des CT générés a également été quantifié. Le nombre de patients introduits dans les cohortes d'apprentissage et les méthodes de validation des méthodes de machine learning varient d'une étude à l'autre dans la littérature. Ainsi, la comparaison directe ne peut se faire qu'en implémentant les méthodes et en utilisant les mêmes patients dans les cohortes d'apprentissage et d'évaluation.

La méthode de deep learning (GAN) n'avait jamais été évaluée pour un calcul de dose à partir d'images CBCT de la sphère ORL. Cette méthode de deep learning est similaire à celle utilisée pour la génération d'images pseudo-CT à partir d'IRM.

Une des problématiques du calcul de dose sur images CBCT est la taille restreinte du champ de vue. Cette problématique n'a pas été investiguée dans ce travail de thèse. Pour les acquisitions ORL, le champ de vue a été agrandi pour les acquisitions (FOV Medium), ce qui permet d'avoir accès au contour externe du patient nécessaire pour le calcul de dose (base du crâne jusqu'au haut des poumons). Pour s'affranchir totalement de cette problématique, de la matière équivalent eau a été « ajoutée » sur l'image afin de simuler un contour externe complet du patient et ainsi de réaliser un calcul de dose « réaliste ». La problématique de la taille du champ de vue nécessite d'être étudiée afin de réaliser un calcul de dose à la séance réaliste et précis.

Le nombre de patients était restreint dans l'étude portant sur le calcul de dose à partir d'images CBCT du col de l'utérus. Ceci est dû à la difficulté d'avoir accès à des images appariées (même patient, acquisitions proches l'une de l'autre) pour une évaluation précise. Les méthodes de deep learning de type cycle-GAN permettraient de s'affranchir de cette problématique puisqu'elles ne nécessitent pas de données appariées.

Une fois calculées, les doses à la séance pourront ensuite être cumulées pour réaliser un monitoring de dose, afin de déclencher une replanification en cours de traitement. Le monitoring de dose requiert une étape de cumul de dose utilisant un algorithme de recalage déformable qui doit être évalué. Nous avons évalué géométriquement un algorithme de recalage déformable pour des images CT-CT (ORL et col de l'utérus) et CT-CBCT (col de l'utérus : 240 CBCT contourés). Le recalage déformable CT-CBCT est très peu évalué dans la littérature par rapport au recalage CT-CT. Les liens entre erreurs géométriques et erreurs dosimétriques sont complexes notamment du fait du degré de déformation, de

l'hétérogénéité de la distribution de dose (gradients étroits en cas d'IMRT/VMAT) ou encore de la région considérée (haute dose ou faible dose) (1).

Nous avons réalisé une étude dosimétrique de planification à partir d'IRM, pour 15 patients traités pour un cancer de la prostate. Celle-ci a permis de montrer les bénéfices dosimétriques par rapport à une planification standard pour les organes à risque tels que la vessie et le rectum, mais aussi pour des organes visibles sur IRM et non sur CT. L'étude est cependant limitée par le faible nombre de patients.

Les stratégies de radiothérapie adaptative et les outils associés ont été présentés et détaillés dans le chapitre 5. Les bénéfices dosimétriques de deux de ces stratégies ont été évalués à partir des images acquises pendant le traitement (CT ou CBCT). Pour la sphère ORL, les images CT hebdomadaires segmentées en trois classes de densités ont été utilisées. La prochaine étape est de réaliser un calcul de dose à partir d'images CBCT. Pour le col de l'utérus, une étude de faisabilité a été réalisée avec les données d'une seule patiente. Cependant, avant d'augmenter le nombre de patientes, une évaluation dosimétrique rigoureuse du recalage déformable doit être menée. De plus la réduction de marge CTV-PTV en cas de radiothérapie adaptative n'a pas été abordée dans les travaux présentés. Différentes équipes ont proposé des évaluations, le plus souvent dosimétriques, de différentes marges CTV-PTV utilisées pour des radiothérapies de la sphère ORL (2), de la prostate (3), de la vessie (4) ou encore du col de l'utérus (5). L'objectif de cette réduction de marge est de réduire la dose aux organes à risque sans compromettre la couverture du volume cible. Des équipes ont proposé une individualisation de la marge CTV-PTV, déterminée à partir d'images des premières séances de traitement pour des cancers de la région pelvienne.

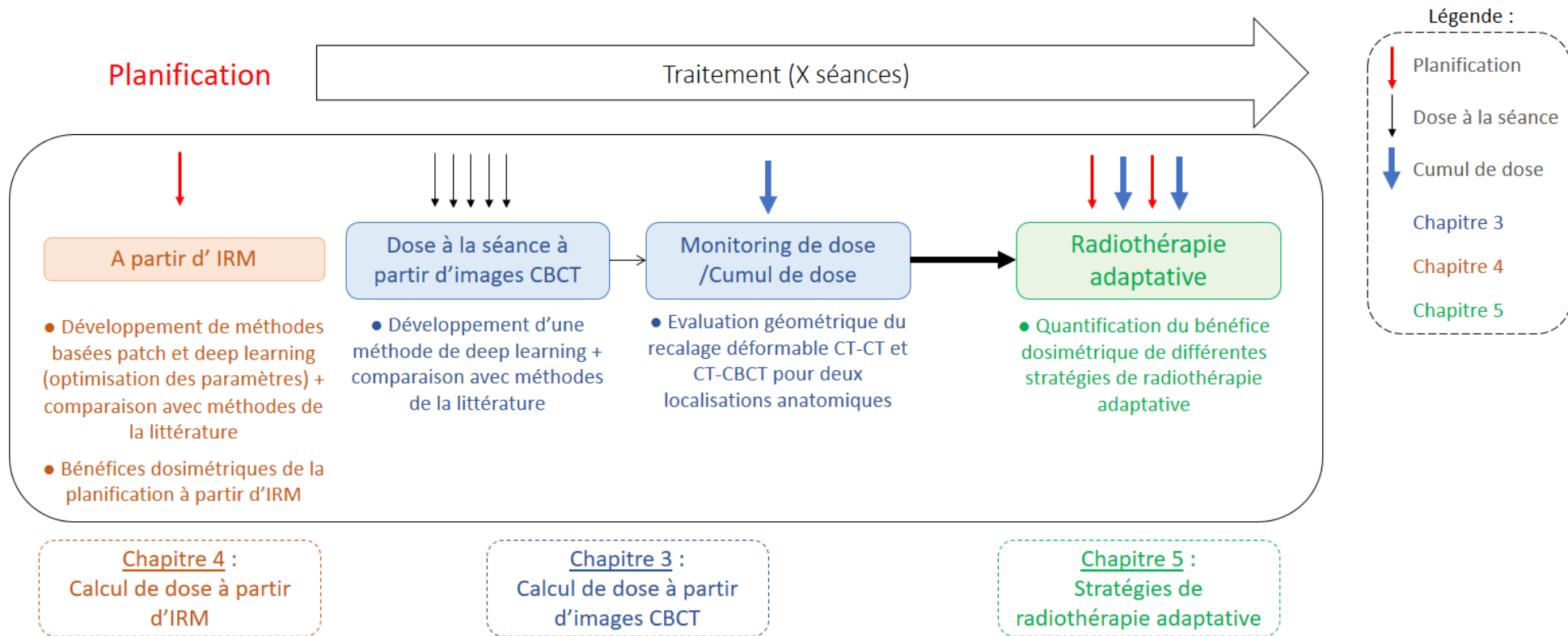


Figure 6.2. Contributions du travail de thèse

6.3. Perspectives

La Figure 6.3 groupe les perspectives de ce travail de thèse. Les perspectives sont indiquées pour les différents axes de la thèse.

Une des perspectives les plus immédiates du calcul de dose à partir d'images CBCT est d'optimiser la méthode de génération de pseudo-CT par deep learning, en modifiant notamment la fonction de coût, le nombre de couches VGG, le poids du discriminateur du GAN, la taille du mini-batch, etc. La méthode de génération de pseudo-CT à partir de CBCT par deep learning nécessite d'être évaluée pour les localisations anatomiques telles que le thorax et le pelvis. Par ailleurs, la génération de pseudo-IRM à partir d'images CBCT pourrait permettre d'améliorer le contraste de ces dernières pour un meilleur repositionnement, voire délinéation en cas de radiothérapie adaptative en direct. Les difficultés sont les artéfacts présents sur les images CBCT et les propriétés différentes de ces deux modalités d'imagerie (CBCT et IRM). Une équipe a proposé une méthode de deep learning (cycle-GAN : apprentissage dans les deux sens : CBCT \rightarrow IRM et IRM \rightarrow CBCT) pour générer des pseudo-IRM à partir d'images CBCT de la prostate et de la sphère ORL (6).

Nous nous sommes intéressés à la génération de pseudo-CT à partir d'IRM dans le cas d'irradiation de la prostate, avec une cohorte de patients australiens. Nous souhaitons créer une cohorte de patients rennais afin d'évaluer l'application d'une cohorte d'apprentissage sur des données provenant d'un autre centre. L'impact de l'utilisation de données acquises avec des protocoles différents ou provenant de machines différentes par rapport aux données de la cohorte d'apprentissage n'a pas été évalué. Or en IRM, les niveaux de gris de l'image ne sont pas seulement liés aux tissus imagés mais dépendent fortement des paramètres d'acquisition de la machine et des éventuelles corrections apportées à l'image.

Nous avons évalué la précision dosimétrique d'un calcul de dose réalisé sur une image pseudo-CT. L'étape suivante est de réaliser directement des planifications dosimétriques sur pseudo-CT et d'en évaluer le bénéfice clinique. Une demande de PHRC a été déposée par le Pr Renaud De Crevoisier pour la réalisation d'une « Etude de phase III comparant une radiothérapie avec planification directe sur IRM par rapport à une radiothérapie avec planification standard sur scanner dans les cancers de prostate ». Cette étude serait une étude randomisée multicentrique (22 centres français). Elle vise à comparer la planification basée sur l'IRM à la planification standard basée sur CT, dans un objectif de réduction de 15 % de la toxicité par diminution d'irradiation des tissus sains en cas de planification directe sur IRM. Que ce soit dans le cadre de cette étude multicentrique ou non, il serait intéressant d'établir des critères de contrôle qualité pour les pseudo-CT générés. Les métriques utilisées ne se baseraient pas sur une comparaison avec un vrai CT mais sur la « qualité » de l'image générée, puisque

la perspective est de s'affranchir totalement du CT de planification. Les critères établis seraient utilisés systématiquement pour chaque pseudo-CT généré. De plus un contrôle périodique des machines IRM (qualité image, distorsions, etc.) serait à mettre en place afin de détecter d'éventuelles dérives (7). En IRM, les distorsions sont liées non seulement à la machine (inhomogénéités du champ B_0 et non-linéarité des gradients) mais aussi au patient. Afin de minimiser les distorsions, les séquences utilisées peuvent être optimisées et des corrections proposées par le vendeur peuvent être appliquées.

L'acquisition de plusieurs séquences (seulement T2 à l'heure actuelle) est également envisagée pour les combiner et générer des pseudo-CT plus précis par méthode d'apprentissage (basée patches ou deep learning).

Peu d'études se sont intéressées à la génération de pseudo-CT à partir d'IRM de la sphère ORL (8). Les enjeux sont plus complexes avec les moyens de contention (positionnement des antennes à l'IRM) et la présence plus importante d'hétérogénéités de tissus. L'acquisition d'IRM de la sphère ORL en position de traitement a été initiée au Centre Eugène Marquis. Un système d'antennes radiofréquences flexibles dédiées à la radiothérapie, pour une prise en compte de la table plate et des contentions, a été utilisé pour l'acquisition des images. Malgré une optimisation des séquences d'acquisition, la qualité image est moins bonne avec les antennes dédiées radiothérapie qu'avec des antennes standards (perte de 30 % en termes de SNR). Les acquisitions réalisées sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir générer des pseudo-CT avec une méthode de machine learning (nécessite une cohorte d'apprentissage consistante = au moins une dizaine de patients).

Le calcul de dose à la séance n'est pas encore mis en place en clinique au centre Eugène Marquis, notamment du fait du manque d'outils permettant une automatisation du processus. Ces outils commencent à arriver sur le marché. En effet, pour les machines IRM-linac ou Halcyon, la philosophie de la radiothérapie adaptative a été implémentée afin de permettre une adaptation du plan de traitement à chaque séance (Figure 6.1). Les machines Tomotherapy (Accuray) propose également une solution de radiothérapie adaptative permettant de réaliser un cumul de dose séance après séance (PreciseART).

La difficulté de la mise en place de la radiothérapie adaptative est la sélection des patients pour qui cette démarche présente un réel bénéfice. La dosimétrie de transit peut être un moyen d'identifier les patients candidats à une radiothérapie adaptative. En effet, même si son but premier est de détecter des erreurs liées au calcul, à la délivrance ou au positionnement du patient, elle permet la comparaison entre la dose délivrée reconstruite et la dose planifiée initialement, à l'aide d'une analyse gamma. La dosimétrie de transit est utilisée en routine clinique au centre Eugène Marquis pour les patients ayant un cancer de la sphère ORL afin de détecter une éventuelle dérive des résultats pouvant traduire une fonte tumorale ou un amaigrissement du patient. Lors d'une forte dérive des résultats, après visualisation des images CBCT et discussion avec le radiothérapeute, des patients sont peut être

replanifiés en cours de traitement ([https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(18\)31199-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(18)31199-X)). Actuellement, l'image de planification initiale est utilisée pour le calcul de la dose délivrée reconstruite. Les images du jour (CBCT ou MVCT) pourraient être utilisées pour calculer la dose délivrée reconstruite qui tiendrait alors compte de l'anatomie du jour, des éventuelles erreurs de délivrance et de positionnement du patient (9).

La mise en place d'un suivi de la dose nécessite une étape de cumul de dose. Cette étape dépend de la qualité du recalage déformable. En effet, un recalage déformable est nécessaire pour mettre les images du jour et l'image de planification dans le même repère. Des recommandations existent pour évaluer la précision géométrique mais pas pour l'évaluation de la précision dosimétrique. Le problème majeur est le manque de référence. De plus, pour le cancer du col de l'utérus, le cumul des doses délivrées lors du traitement par radiothérapie externe pourrait guider le traitement de curiethérapie qui suit. Le médecin pourrait personnaliser la dose de prescription et/ou les contraintes de dose aux organes à risque pour chaque patiente selon la dose délivrée lors de la radiothérapie externe.

Quatre familles de stratégies de radiothérapie adaptative sont distinguées dans la littérature. Cependant, pour une même stratégie et même localisation anatomique, de multiples protocoles sont proposés. Ceci ne permet pas de faire des comparaisons directes des résultats. De plus, les bénéfices dosimétriques sont largement rapportés pour différentes localisations anatomiques, contrairement aux bénéfices cliniques (10). Des essais cliniques français multicentriques (ARTIX et ARCOL) portant sur l'évaluation de stratégies de radiothérapie adaptative sont en cours.

Des contrôles qualité doivent être mis en place à chaque étape d'un workflow de radiothérapie adaptative, à la fois initiaux (commissioning) et périodiques, voire systématiques pour chaque patient. Ils concernent aussi bien l'imagerie utilisée que les différents outils utilisés tels que le contourage automatique, le recalage déformable, etc. Des recommandations françaises, rédigées par des médecins médicaux en lien avec le GORTEC, sont en cours d'élaboration concernant l'homogénéisation des pratiques en cas de radiothérapie adaptative de la sphère ORL.

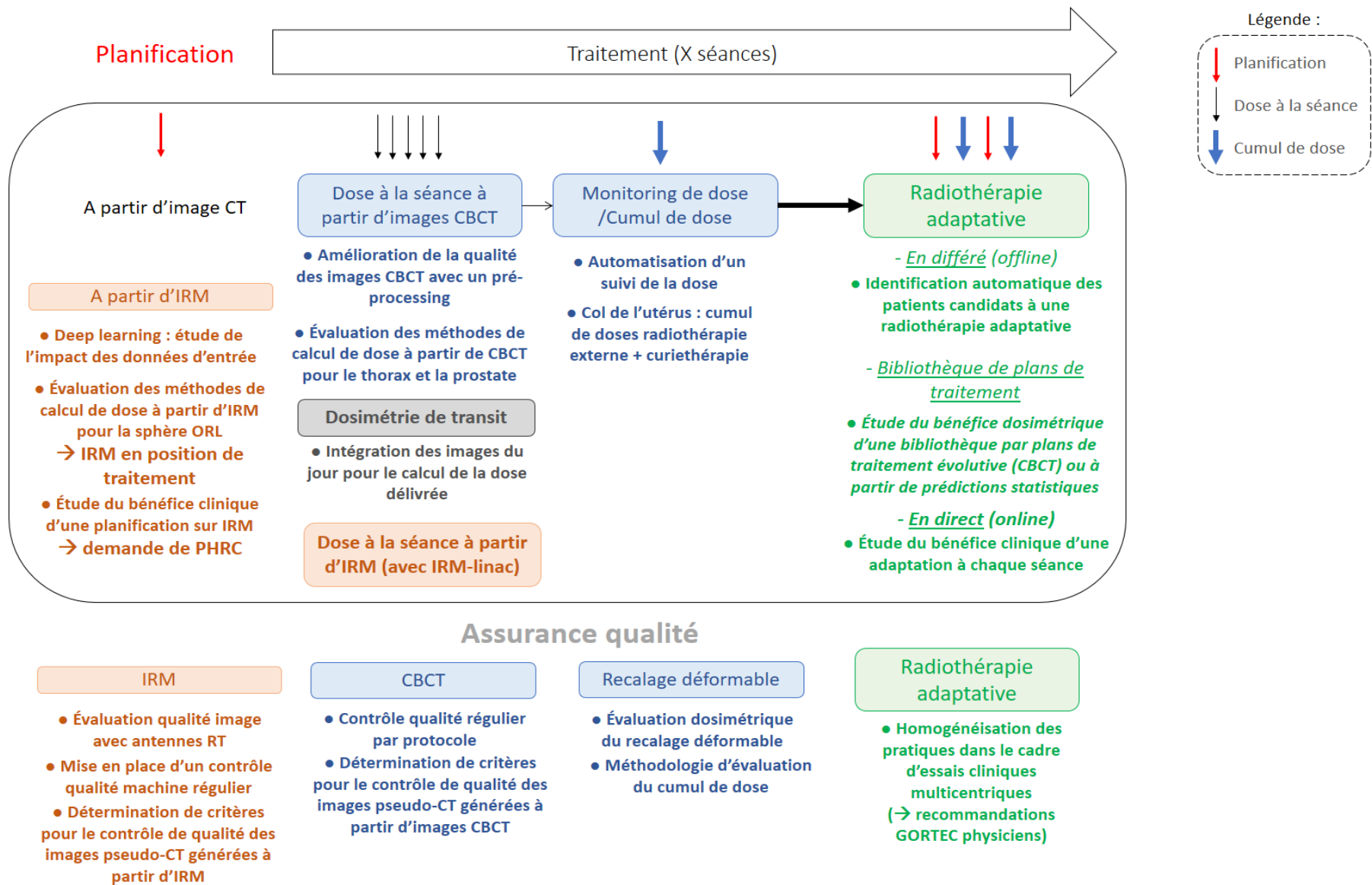


Figure 6.3. Perspectives du travail de thèse

6.4. Conclusion

En conclusion, plusieurs méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM ont été développées, évaluées et comparées pour différentes localisations anatomiques, en vue d'une planification dosimétrique, d'un calcul de dose à la séance ou d'un cumul de dose, dans un contexte de radiothérapie adaptative. Les méthodes de deep learning pour générer images des pseudo-CT sont les plus prometteuses, car elles sont à la fois rapides (temps de génération d'un pseudo-CT < 1 min) et précises (écarts dosimétriques < 1 %). L'avenir de la radiothérapie tend vers une utilisation croissante de l'IRM, que ce soit à la planification ou à chaque séance (avec les machines IRM-linac). La radiothérapie basée sur l'IRM permettrait potentiellement une diminution de la toxicité et une amélioration du contrôle local. Des essais cliniques sont nécessaires pour démontrer les bénéfices cliniques.

Références

1. Qin A, Liang J, Han X, *et al.* Technical Note: The impact of deformable image registration methods on dose warping. *Med. Phys.* 2018;45:1287–1294.
2. Navran A, Heemsbergen W, Janssen T, *et al.* The impact of margin reduction on outcome and toxicity in head and neck cancer patients treated with image-guided volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Radiother. Oncol.* 2019;130:25–31.
3. Posiewnik M, Piotrowski T. A review of cone-beam CT applications for adaptive radiotherapy of prostate cancer. *Phys. Med.* 2019;59:13–21.
4. Collins SD, Leech MM. A review of plan library approaches in adaptive radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncol.* 2018;57:566–573.
5. Sun R, Mazon R, Chargari C, *et al.* CTV to PTV in cervical cancer: From static margins to adaptive radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie.* 2016;20:622–628.
6. AIRT (Workshop), Nguyen D, Xing L, *et al.* *Artificial intelligence in radiation therapy: first International Workshop, AIRT 2019, held in conjunction with MICCAI 2019, Shenzhen, China, October 17, 2019, Proceedings.* 2019.
7. Paulson ES, Erickson B, Schultz C, *et al.* Comprehensive MRI simulation methodology using a dedicated MRI scanner in radiation oncology for external beam radiation treatment planning. *Med. Phys.* 2015;42:28–39.
8. Dinkla AM, Florkow MC, Maspero M, *et al.* Dosimetric evaluation of synthetic CT for head and neck radiotherapy generated by a patch-based 3D convolutional neural network. *Med. Phys.* 2019.
9. Rozendaal RA, Mijnheer BJ, Hamming-Vrieze O, *et al.* Impact of daily anatomical changes on EPID-based in vivo dosimetry of VMAT treatments of head-and-neck cancer. *Radiother. Oncol.* 2015;116:70–74.
10. Briens A, Castelli J, Barateau A, *et al.* Radiothérapie adaptative : stratégies et bénéfices selon les localisations tumorales. *Cancer/Radiothérapie.* 2019.

Valorisations scientifiques durant la thèse

Articles en tant que premier auteur.....

- **Medical Physics**, Comparison of CBCT-based dose calculation methods in head and neck cancer radiotherapy: from Hounsfield unit to density calibration curve to deep learning, A. Barateau, A. Largent, E. Mylona, N. Perichon, J. Castelli, E. Chajon, J.C. Nunes, O. Acosta, A. Simon, R. de Crevoisier, C. Lafond (2020)
- **Strahlentherapie und Onkologie**, A density assignment method for dose monitoring in head-and-neck radiotherapy, A. Barateau, N. Perichon, J. Castelli, U. Schick, O. Henry, E. Chajon, A. Simon, C. Lafond, R. de Crevoisier (2018)
<https://doi.org/10.1007/s00066-018-1379-y>
- **Cancer/Radiothérapie**, Calcul de dose à partir d'images Cone Beam CT en radiothérapie : état de l'art , A. Barateau, M. Céleste, C. Lafond, O. Henry, S. Couespel, A. Simon, O. Acosta, R. de Crevoisier, N. Perichon (2017)
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.07.050>

Communications orales en tant que premier auteur.....

- **Journées scientifiques SFPM (Angers)**, Comparaison d'une méthode d'apprentissage profond avec 3 autres méthodes pour calculer la dose à partir d'images CBCT en cas de radiothérapie de la sphère ORL, A. Barateau, A. Largent, N. Perichon, J. Castelli, E. Chajon, O. Acosta, A. Simon, R. de Crevoisier, C. Lafond (2019)
🏆 *Prix de la meilleure communication orale jeune physicien médical*
- **Journées scientifiques SFPM (Lyon)**, Calcul de dose sur images CBCT : évaluation de la précision de quatre méthodes, A. Barateau, N. Perichon, C. Hervé, O. Henry, R. de Crevoisier, C. Lafond (2017)
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.10.068>
🏆 *Prix de la meilleure communication orale jeune physicien médical*

Posters en tant que premier auteur.....

- **ESTRO 38 (Milan, Italie)**, Evaluation of three methods to calculate the dose on CBCT in case of IMRT for cervical cancer, A. Barateau, E. Trifard, N. Perichon, C. Hervé, D. Guillaume, J. Leseur, R. De Crevoisier, C. Lafond (2019)
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(19\)32423-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(19)32423-5)
- **ESTRO 37 (Barcelone, Espagne)**, CBCT dose calculation in H&N adaptive radiotherapy: accuracy assessment of four methods, A. Barateau, N. Perichon, C. Hervé, O. Henry, J. Castelli, E. Chajon, R. De Crevoisier, C. Lafond (2018)
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(18\)31272-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(18)31272-6)
- **SFRO (Paris)**, Peut-on calculer une distribution de dose à partir d'images CBCT en 3 classes de densités pour monitorer la dose délivrée en cours de radiothérapie ORL ?, A. Barateau, N. Perichon, S. Couespel, J. Castelli, C. Lafond, E. Chajon, O. Henry, R. de Crevoisier (2017)
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.08.092>
🏆 *Prix du meilleur poster*
- **SFRO (Paris)**, Quantification de la dose cumulée délivrée aux parotides, avec ou sans replanification, à partir d'images CBCT en 3 classes de densités, A. Barateau, N. Perichon,

S. Couespel, J. Castelli, C. Lafond, E. Chajon, O. Henry, R. de Crevoisier (2017)
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.08.028>

Communication invité.....

- **Journées scientifiques SFRO (Paris)**, Session technique : radiothérapie adaptative (SFRO-SFPM) , Vers une radiothérapie en temps réel : quelles stratégies pour quels bénéfices dosimétriques ?, A. Barateau, N. delaby (2019)

Collaborations.....

Articles.....

- **Article IJROPB (RedJournal)**, Comparison of deep learning-based and patch-based methods for pseudo-CT generation in MRI-based prostate dose planning, A. Largent, A. Barateau, J-C. Nunes, E. Mylona, J. Castelli, C. Lafond, P. B. Greer, J. A. Dowling, J. Baxter, H. Saint-Jalmes, O. Acosta, R. de Crevoisier (2019)
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.049>
- **Article Cancer/Radiothérapie**, Etat des lieux de la radiothérapie adaptative en 2019 : de la mise en place à l'utilisation clinique, A. Badey, A. Barateau, N. Delaby, P. Fau, R. Garcia, R. de Crevoisier, A. Lisbona (2019)
10.1016/j.canrad.2019.07.142
- **Article Cancer/Radiothérapie**, Radiothérapie adaptative : stratégies et bénéfices selon les localisations tumorales, A. Briens, J. Castelli, A. Barateau, N. Jaksic, K. Gnep, A. Simon , R. de Crevoisier (2019)
10.1016/j.canrad.2019.07.135
- **Article Cancer/Radiothérapie**, Implementation of an optimization method for parotid gland sparing during inverse planning for head and neck cancer radiotherapy, N. Delaby, S. Martin, A. Barateau, O. Henry, N. Perichon, R. De Crevoisier, E. Chajon, J. Castelli, C. Lafond (2020)
10.1016/j.canrad.2019.09.006
- **Article IJROPB (RedJournal)**, Pseudo-CT generation for MRI-only radiotherapy treatment planning: Comparison between patch-based, atlas-based, and bulk density methods, A. Largent, A. Barateau, J-C. Nunes, C. Lafond, P.B Greer, J. A Dowling, H. Saint-Jalmes, O. Acosta, R. de Crevoisier (2018)
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.002>
- **Article Medical Physics**, CBCT-guided evolutive library for cervical adaptive IMRT, B. Rigaud, A. Simon, M. Gobeli, C. Lafond, J. Leseur, A. Barateau, N. Jaksic, J. Castelli, D. Guillaume, P. Haigron, R. de Crevoisier (2018)
<https://doi.org/10.1002/mp.12818>
- **Conference paper EUSIPCO (Kos, Grèce)**, Pseudo-CT Generation by Conditional Inference Random Forest for MRI-based Radiotherapy Treatment Planning, A. Largent, J-C. Nunes, H. Saint-Jalmes, A. Simon, N. Perichon, A. Barateau, C. Hervé, C. Lafond, P.B. Greer, J.A. Dowling, R. de Crevoisier, O. Acosta (2017)
10.23919/EUSIPCO.2017.8081166

Communications orales.....

- **SFRO (Paris)**, Calcul de dose direct à partir d'images IRM et CBCT par méthodes d'apprentissage, J.C. Nunes, A. Largent, A. Barateau, C. Lafond, P.B Greer, J. A Dowling, J. Baxter, J. Castelli, E. Chajon, N. Perichon, H. Saint-Jalmes, R. de Crevoisier, O. Acosta (2019)
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.025>
- **Journées scientifiques SFPM (Angers)**, Comparaison de méthodes de génération de pseudo-CT pour une planification dosimétrique à partir d'IRM : deep learning, basée patches, atlas et assignement de densités, A. Largent, A. Barateau, J-C. Nunes, C. Lafond, P.B. Greer, J. A. Dowling, J. Baxter, H. Saint-Jalmes, O. Acosta, R. De Crevoisier (2019)
- **Journées scientifiques SFPM (Angers)**, Evaluation et comparaison de la qualité du recalage déformable CT-CBCT de deux logiciels dans le cadre d'une radiothérapie du col de l'utérus, S. Tahri, A. Barateau, M. Gobeli, J. Leseur, D. Williaume, R. de Crevoisier, C. Hervé, E. Trifard, C. Lafond, N. Perichon (2019)
- **Journées scientifiques SFPM (Toulouse)**, Génération de pseudo-CT à partir d'IRM en radiothérapie : comparaison de 3 méthodes, A. Largent, A. Barateau, J-C. Nunes, C. Lafond, P.B Greer, J. A Dowling, H. Saint-Jalmes, O. Acosta, R. de Crevoisier (2018)
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.09.042>
- **Journées scientifiques SFPM (Lyon)**, De la validation d'un outil de dosimétrie portale à son utilisation clinique : application à l'outil d'Elekta iViewDose, N. Delaby, J. Bouvier, F. Jouyaux, A.Barateau, C. Lafond (2017)
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.10.065>

Posters.....

- **ESTRO 38 (Milan, Italie)**, Comparison of deep learning with three other methods to generate pseudo-CT for MRI-only radiotherapy, A. Largent, A. Barateau, J-C. Nunes, C. Lafond, P.B Greer, J. A Dowling, H. Saint-Jalmes, O. Acosta, R. de Crevoisier (2019)
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(19\)31427-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(19)31427-6)
- **Poster au congrès SFRO (Paris)**, Calcul de dose à partir d'IRM en radiothérapie de la prostate : comparaison de 3 méthodes de génération de pseudo-CT, A. Largent, A. Barateau, J-C. Nunes, C. Lafond, P.B Greer, J. A Dowling, H. Saint-Jalmes, O. Acosta, R. de Crevoisier (2018)
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.07.036>
- **Poster au congrès ESTRO 37 (Barcelone, Espagne)**, Validation of transit EPID and application for Head & Neck adaptive radiotherapy, N. Delaby, J. Bouvier, S. Sorel, F. Jouyaux, E. Chajon, J. Castelli, A. Barateau, C. Lafond (2018)
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(18\)31199-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(18)31199-X)

Articles soumis (en cours de révision).....

- **Frontiers in Oncology**, Planning with a rectal voxel-wise sub-region model decreases probability of toxicity in prostate cancer radiotherapy, C. Lafond, A. Barateau, J. N'Guessan, N. Perichon, N. Delaby, A. Simon, P. Haigron, E. Mylona, O. Acosta, R. de Crevoisier

Titre : Calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM en radiothérapie externe

Mots clés : tomographie conique (CBCT) ; imagerie par résonance magnétique (IRM) ; calcul de dose ; recalage déformable ; radiothérapie adaptative

Résumé : Une radiothérapie externe repose sur l'acquisition d'une image scanner (computed tomography : CT) de planification. Celle-ci contient l'information des densités électroniques nécessaires au calcul de la dose à délivrer. Des images volumiques, cone beam CT (CBCT), MV-CT ou imagerie par résonance magnétique (IRM), sont acquises pour le repositionnement du volume cible sous la machine de traitement. Ces images pourraient être utilisées pour quantifier l'impact dosimétrique des variations anatomiques pouvant survenir en cours de traitement.

L'objectif de cette thèse était de développer, d'évaluer et de comparer des méthodes de calcul de dose à partir d'images CBCT et IRM, dans une perspective de radiothérapie adaptative guidée par la dose.

Pour un calcul de dose à partir d'images CBCT, une méthode de deep learning a été comparée à trois méthodes de la littérature de la sphère ORL. Pour un calcul de dose sur IRM, neuf méthodes, dont une méthode atlas, une méthode patches et des méthodes de deep learning avec différentes architectures ont été comparées. De plus, les bénéfices dosimétriques de stratégies de radiothérapie adaptative par replanification (ORL) et par bibliothèque de plans de traitement (col de l'utérus) ont été évalués.

En conclusion, les méthodes de deep learning pour générer des pseudo-CT sont prometteuses, car rapides et précises. Ces méthodes peuvent être utilisées pour un suivi de la dose en cours de traitement dans le cadre d'une radiothérapie adaptative.

Title : CBCT-based and MRI-based dose calculation in external radiotherapy

Keywords : cone beam CT (CBCT) ; magnetic resonance imaging (MRI) ; dose calculation ; deformable image registration ; adaptive radiotherapy

Abstract: Standard external beam radiotherapy is based on a planning computed tomography (CT) scan. This CT provides electron densities required for dose calculation. 3D imaging such as cone beam CT (CBCT), MV-CT or magnetic resonance imaging (MRI), are acquired just before irradiation for target volume registration. These images could be used to quantify dosimetric impact of anatomical variations occurring during the treatment course.

The objective of the thesis was to develop, evaluate and compare CBCT-based and MRI-based dose calculation methods, in a dose-guided adaptive radiotherapy perspective.

For head-and-neck CBCT-based dose calculation, a deep learning method was compared to three other methods from literature. For prostate MRI-based dose calculation, nine methods including an atlas-based, a patch-based and deep learning methods with different architectures were compared. Moreover, dosimetric benefits of adaptive radiotherapy strategies (offline for head-and-neck and plan treatment library for cervix) were evaluated.

To generate pseudo-CT from CBCT or MRI, deep learning methods are promising, since they are fast and accurate. These methods can be used for a dose monitoring during treatment course in an adaptive radiotherapy process.