



5. Imagerie des tumeurs :

*modèles biophysiques
pour quantifier et prédire*

Nicholas Ayache

27 mai 2014

Collège de France



Le patient numérique personnalisé
Images, médecine et informatique



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

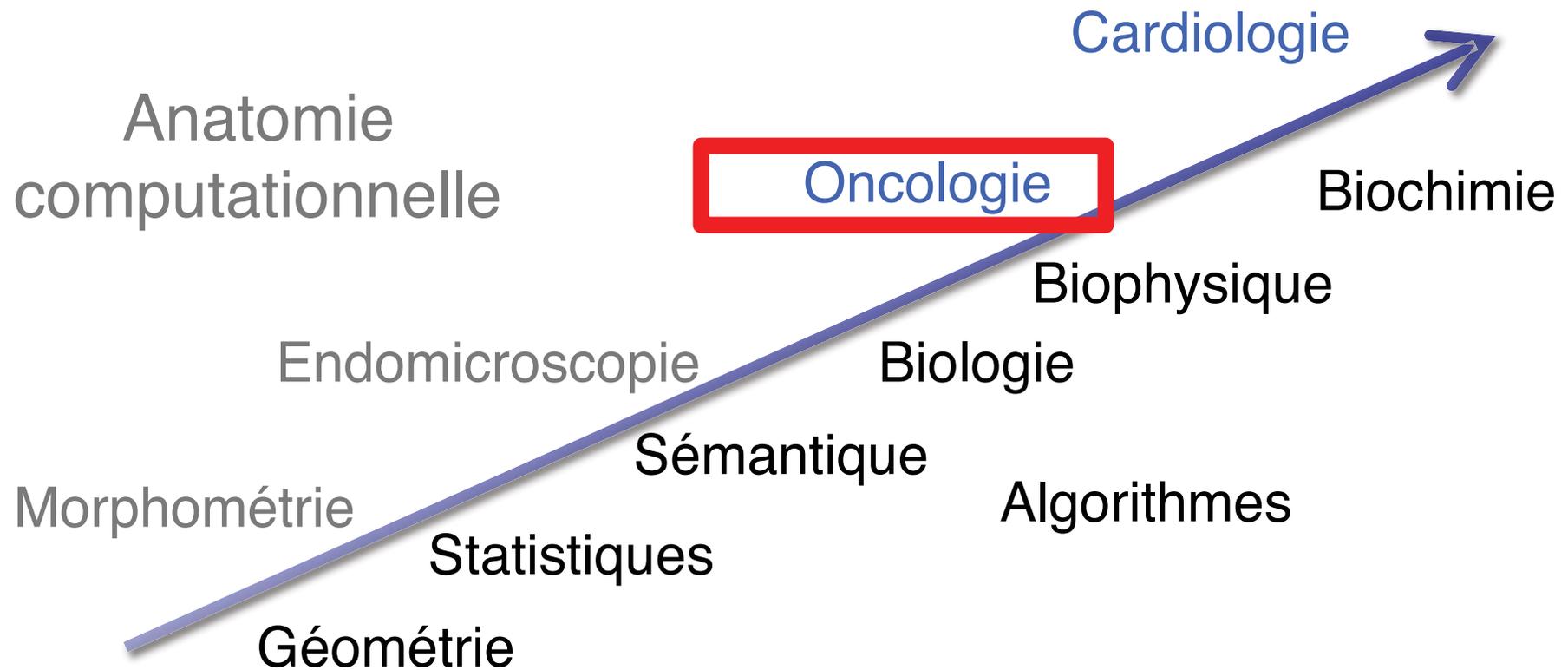
- 29 avril 2014 **Sciences des images médicales : les grandes classes de problèmes + recalage**
Chirurgie du futur guidée par l'image numérique, Jacques Marescaux, *IHU Strasbourg, IRCAD*
Cardiologie du futur à l'ère du patient numérique, Michel Haïssaguerre, *CHU Bordeaux, Université Victor-Segalen, IHU LIRYC*
- 6 mai 2014 **Se repérer dans les images : recalage et segmentation**
Mesurer le cerveau numérique, Jean-François Mangin, *Neurospin Saclay*
Reconstruction d'organes dans les formes, Hervé Delingette, *Inria, Sophia Antipolis*
- 13 mai 2014 **Variabilité anatomique et fonctionnelle : atlas statistiques**
Phénotype, fonction et génotype, Bertrand Thirion, *Inria Saclay Île-de-France, CEA, DSV, I2BM, Neurospin*
Statistiques de formes et variétés anatomiques, Xavier Pennec, *Inria Sophia Antipolis*
- 20 mai 2014 **La dimension temporelle : quantifier une évolution**
La neuro-imagerie à l'ère du patient numérique, Stéphane Lehericy, *IHU Pitié Salpêtrière*
Biomarqueurs d'imagerie dans les pathologies cérébrales, Christian Barillot, *CNRS, Inserm, Inria Rennes*
- 27 mai 2014 **Imagerie des tumeurs : modèles biophysiques pour mesurer et prédire**
Neurochirurgie guidée par l'image, Emmanuel Mandonnet, *Hôpital Lariboisière*
Radiothérapie guidée par l'image, Jocelyne Troccaz, *TIMC Grenoble, CNRS*
- 03 juin 2014 **Imagerie microscopique in vivo : mosaïques numériques et indexation**
Les enjeux médicaux de l'endomicroscopie, Jean-Paul Galmiche, *CHU Nantes*
Des étoiles aux cellules, de la recherche à l'entreprise, Sacha Loiseau, *Mauna Kea Technologies*
- 10 juin 2014 **Le cœur numérique personnalisé : diagnostic, pronostic et thérapie**
Images et signaux cardiaques : état de l'art et futur, Pierre Jaïs, *CHU Bordeaux, Université Victor-Segalen, IHU LIRYC*
Vers un système vasculaire numérique, Jean-Frédéric Gerbeau, *Inria UPMC*
- 17 juin 2014 **Réalité virtuelle, simulation, et perspectives**
Réalité augmentée en endoscopie et chirurgie, Luc Soler, *IRCAD/IHU, Strasbourg*
Simulation en médecine : présent et futur, Stéphane Cotin, *Inria*

Imagerie des tumeurs

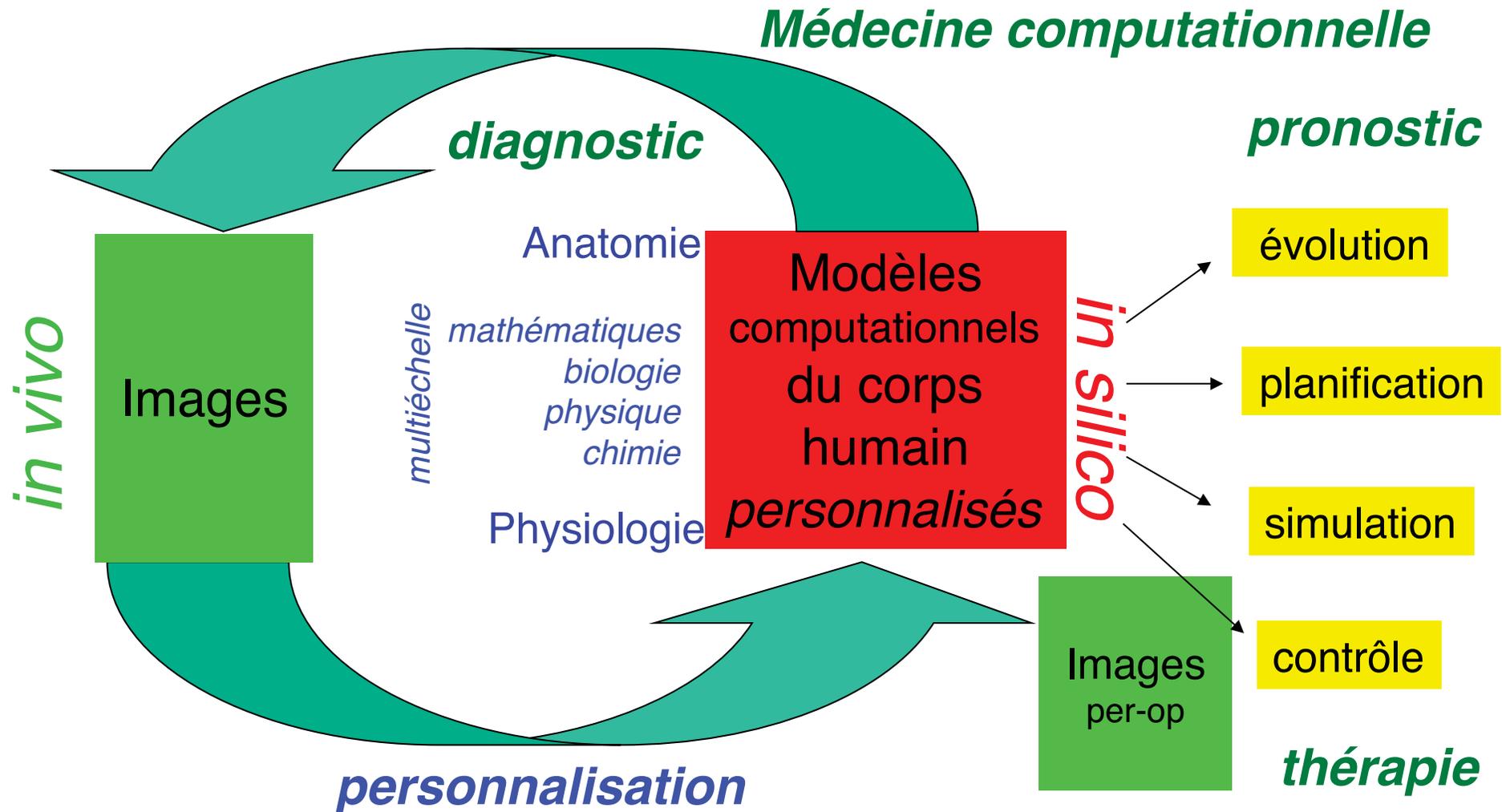
modèles biophysiques pour quantifier et prédire

- Ce cours illustre une transition de l'anatomie à la physiologie computationnelle.
- Les algorithmes d'analyse et de simulation d'images s'appuient progressivement sur des modèles géométriques, statistiques, puis biophysiques de l'anatomie et de la physiologie

Physiologie computationnelle



Patient numérique

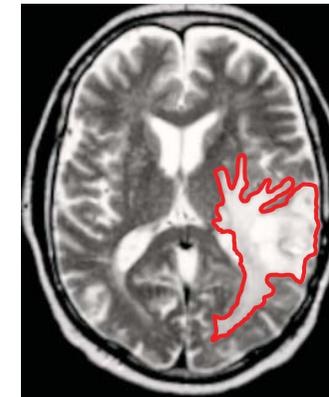


- N Ayache, P Ciarlet , JL Lions (Editors) Computational Models for the Human Body, Elsevier, 2004
- N Ayache, A Frangi, P Hunter, R Hose, I Magnin, M Viceconti et al. Towards Virtual Physiological Human, European White Paper , 2005

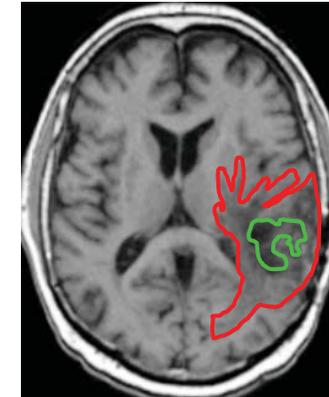
Tumeurs cérébrales

- **Fréquence** : 5 cas/10.000 personnes
 - Jeunes adultes : 3^{ème} cause de décès
 - Enfants : 2^{ème} cancer après leucémie
- **IRM**
- **Modélisation pour**
 - *Quantifier* évolution *passée*
 - *Extrapoler* infiltration *présente*
 - *Prédire* évolution *future*

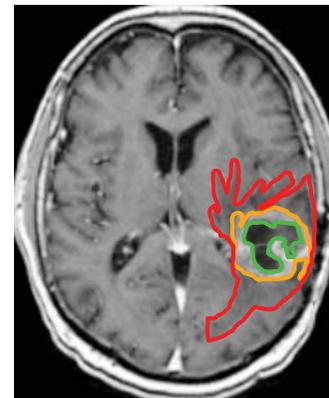
Personnaliser diagnostic et thérapie



T2



T1

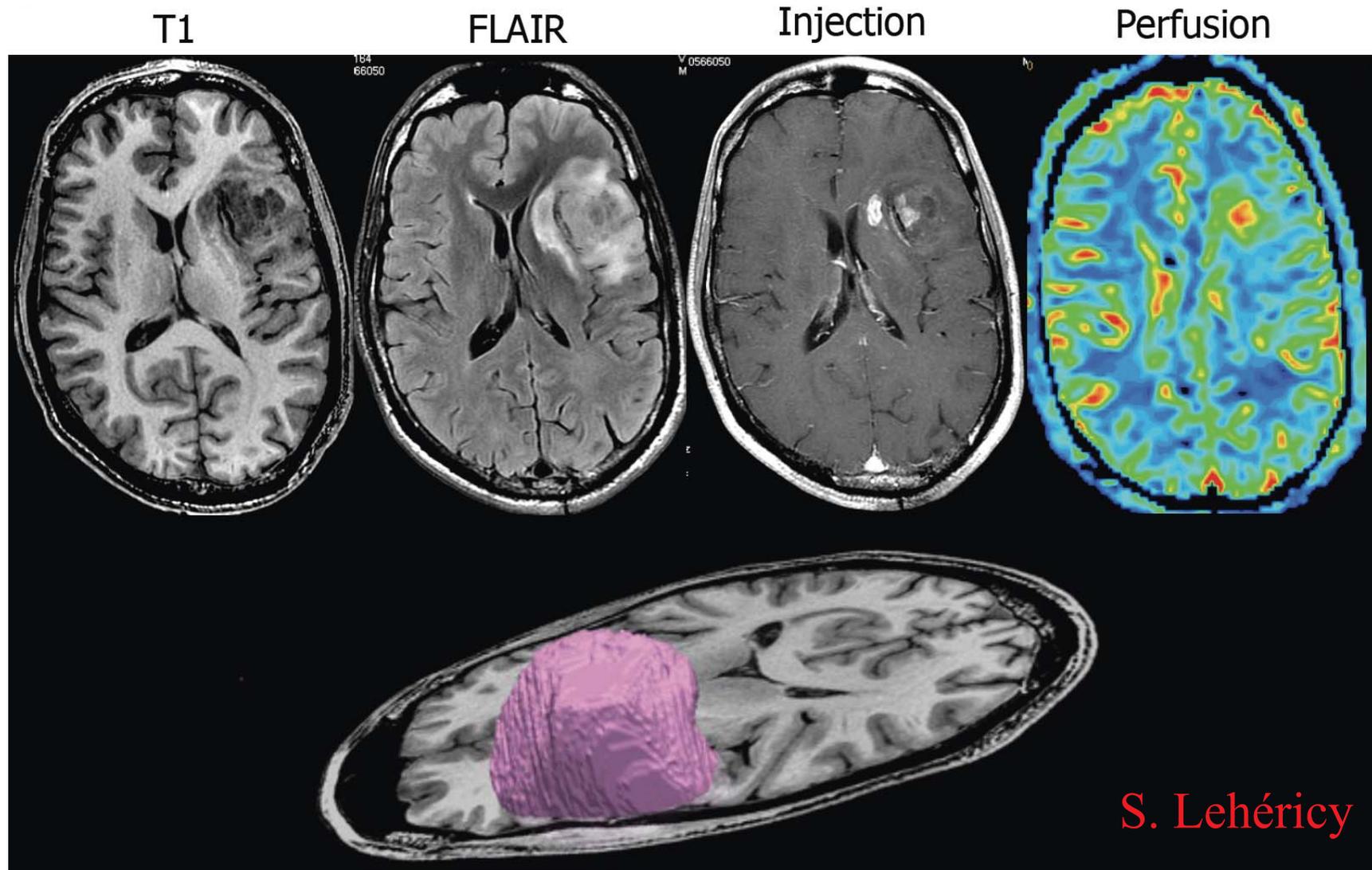


T1+ gad

Plan

- Extraire les différents compartiments de la tumeur
- Modèle biophysique d'évolution
- Personnaliser le modèle
- Modéliser la thérapie

Exploration IRM multi-séquences



S. Lehéricy

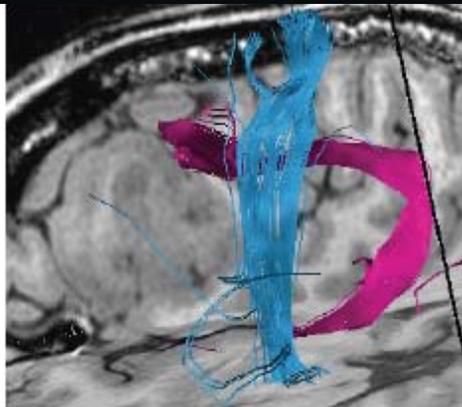
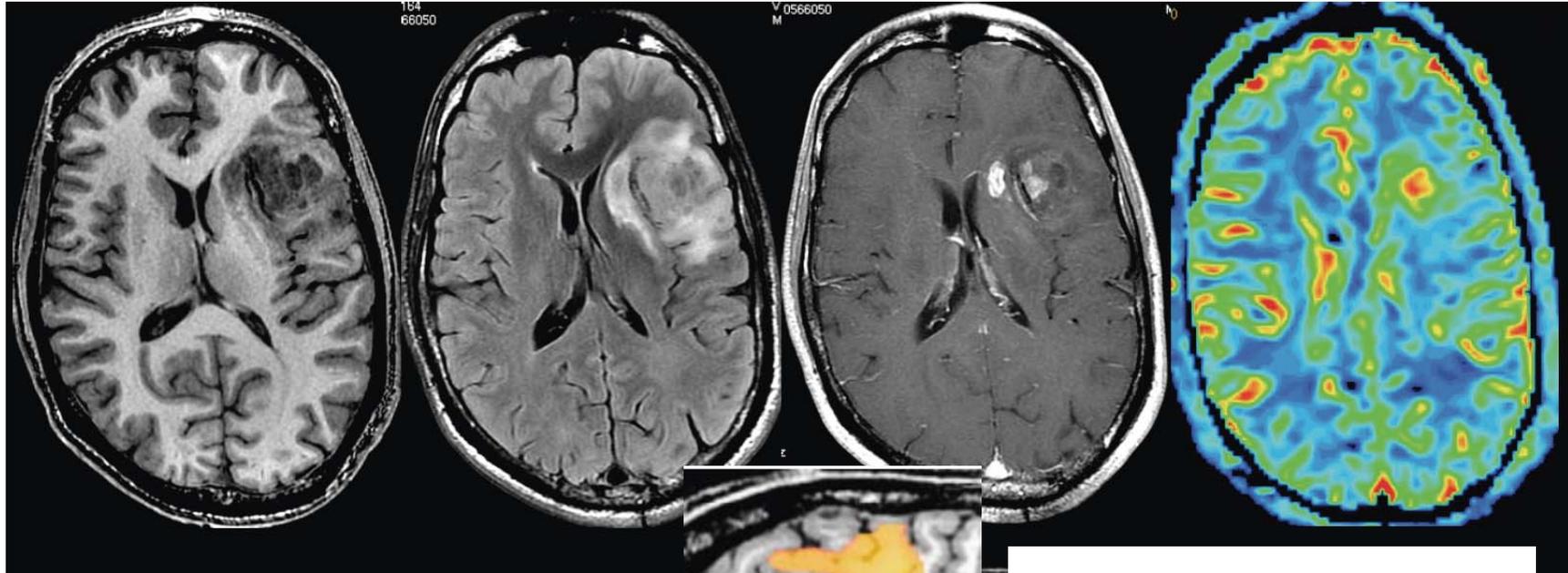
Exploration IRM multi-séquences

T1

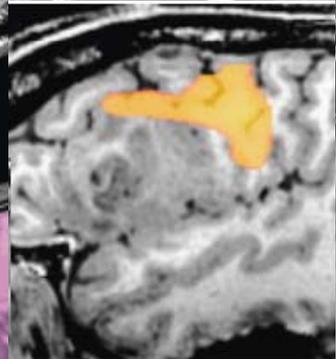
FLAIR

Injection

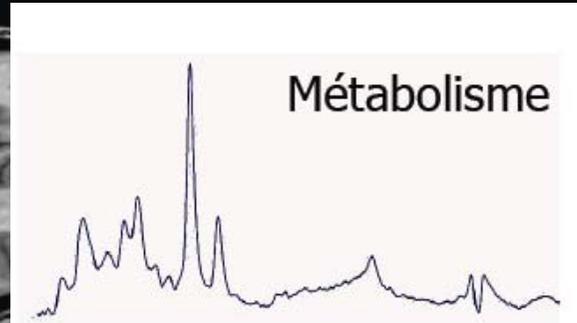
Perfusion



Connexions



Fonction

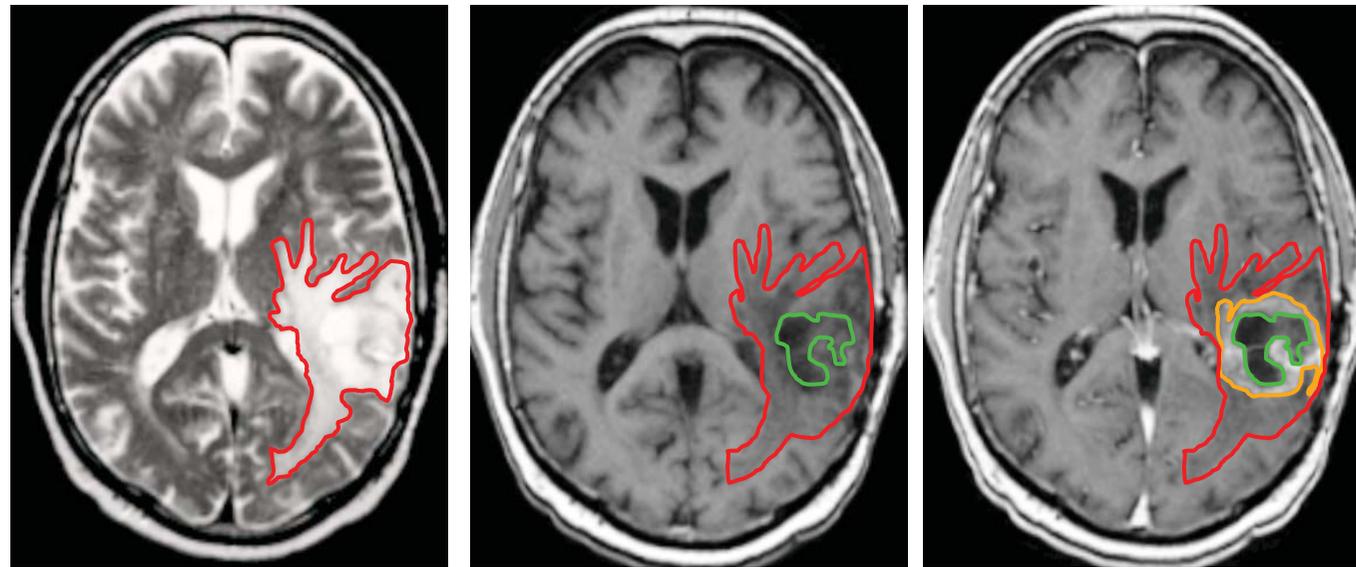


Métabolisme

S. Lehéricy

Gliome de haut grade

Légende:
 + hyper-intense
 - hypo-intense
 0 pas de signal



Structures pathologiques

T2

T1

T1+gad

Œdème / infiltration	++	-	-
Région proliférante	++	-	++
Cœur nécrotique	++	--	--

Segmentation automatique

- Plusieurs méthodes présentées au cours 2
- Puissance des algorithmes fondées sur les forêts aléatoires et l'apprentissage statistique
- Initialisation avec un atlas et des mélanges de modèles gaussiens, algorithme EM
- Autres approches :

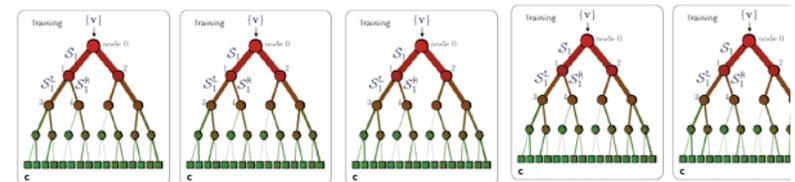
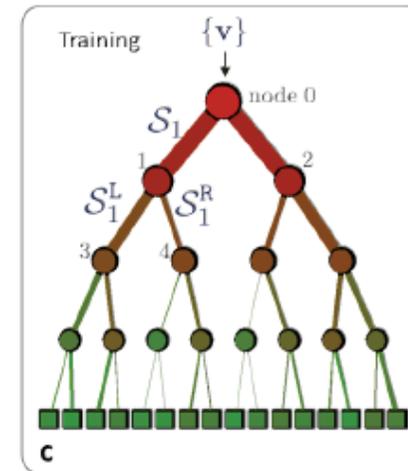
S. Parisot, H. Dufaut, S. Chemouny & N. Paragios. *Graph Based Spatial Position Mapping of Low-grade Gliomas*, MICCAI'2011

Angelini E., Clatz O., Mandonnet E., Konukoglu E., Capelle L. and Duffau H. , *Glioma Dynamics and Computational Models: A review of Segmentation, Registration and In Silico Growth Algorithms and their Clinical Applications*, Current Medical Imaging Reviews, 2007



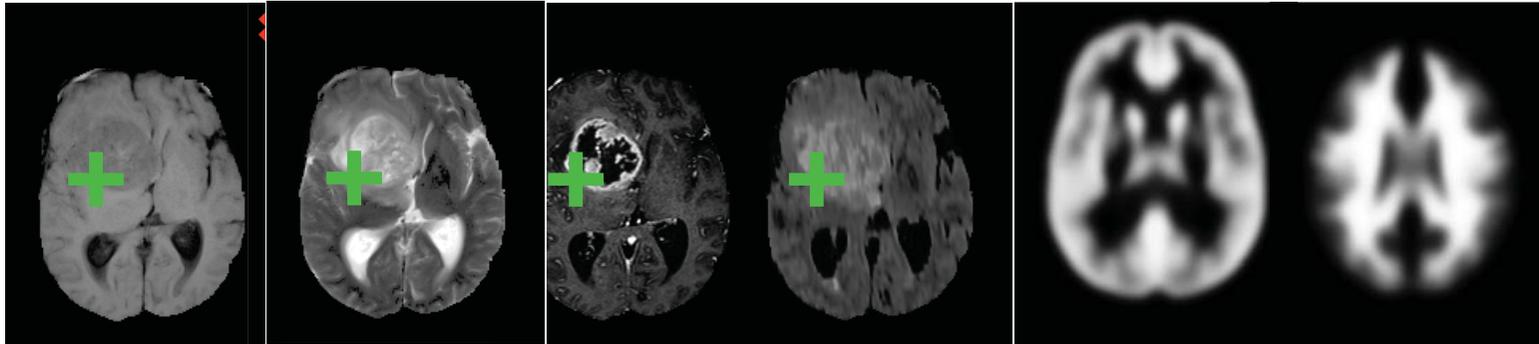
Arbres et forêts aléatoires

- **Arbre aléatoire** : en chaque nœud, générer aléatoirement un très grand nombre de tests et conserver celui qui maximise le gain d'information
- **Forêt aléatoire** : constituée de plusieurs arbres aléatoires générés indépendamment



Principaux tests

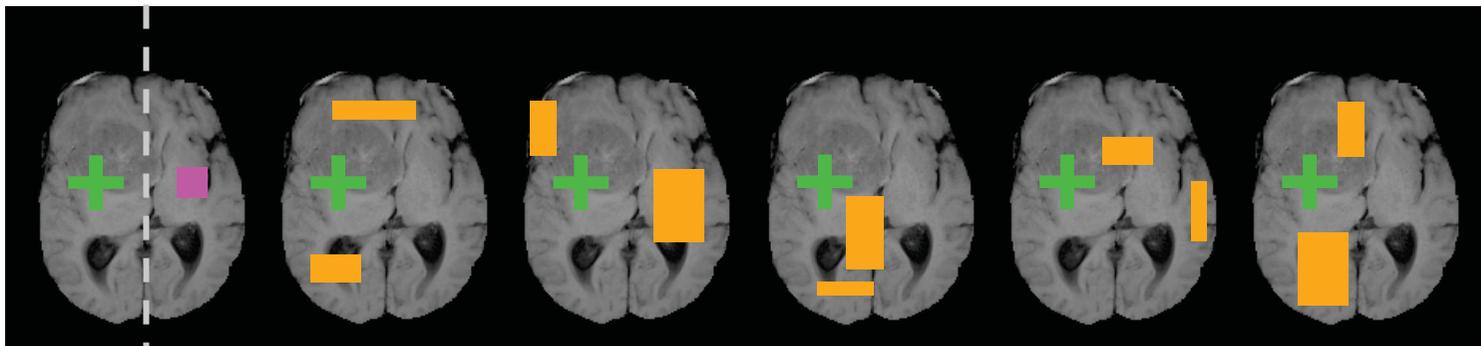
locaux



Multi-channel MRIs
T1, T2, T1+Gd, Flair

Spatial priors
GM, WM

contextuels



asymmetry

Randomized context-rich features

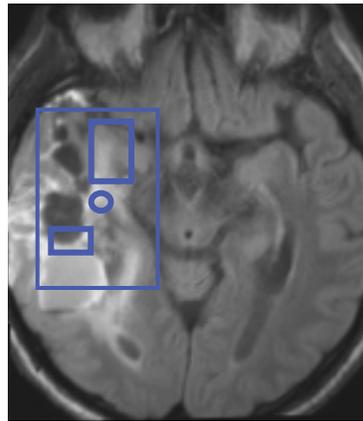
E. Geremia, D. Zikic, O. Clatz, B.H. Menze, B. Glocker, E. Konukoglu, J. Shotton, O.M. Thomas, S.J. Price, T. Das, R. Jena, N. Ayache, and A. Criminisi, *Classification Forests for Semantic Segmentation of Brain Lesions in Multi-Channel MRI*, in *Decision Forests for Computer Vision and Medical Image Analysis*, Springer, 2013

Nicholas Ayache
27 mai 2014

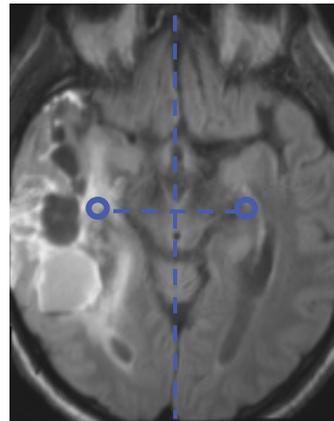
Le patient numérique personnalisé
Images, médecine & informatique



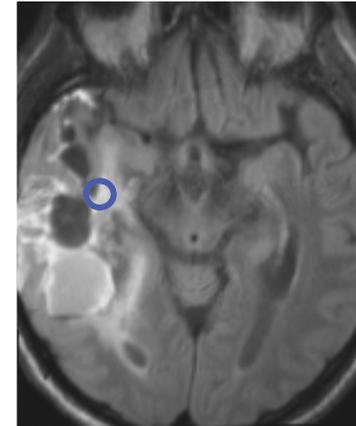
Mesures sélectionnées



41 %
mesures
contextuelles
vs. 78%

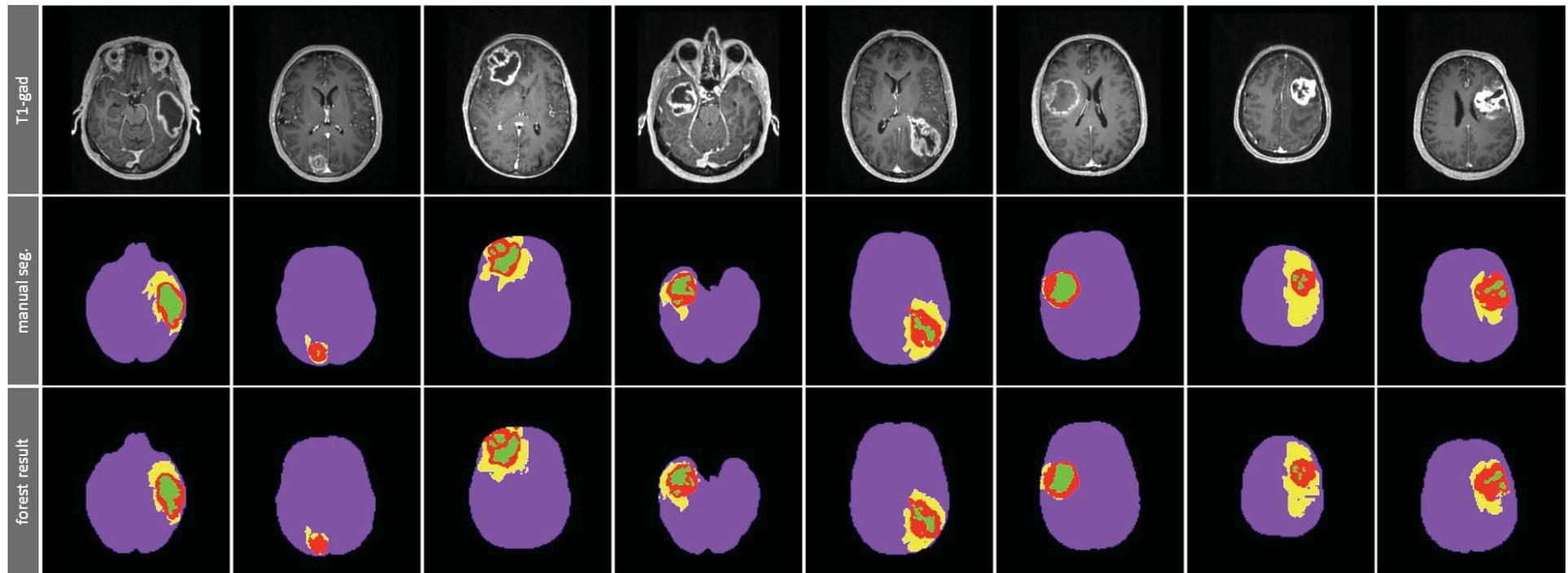
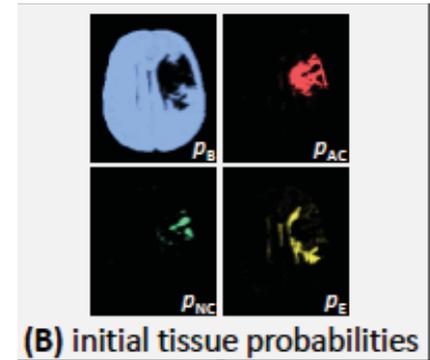
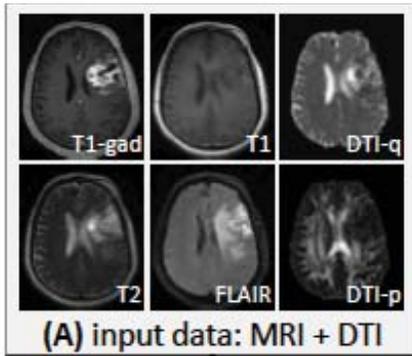


36 %
asymétrie
vs. 1%



23 %
mesures
locales
vs. 21%

Résultat typiques



Cœur nécrotique

Cellules proliférantes

Œdème

Parenchyme

E. Geremia, D. Zikic, O. Clatz, B.H. Menze, B. Glocker, E. Konukoglu, J. Shotton, O.M. Thomas, S.J. Price, T. Das, R. Jena, N. Ayache, and A. Criminisi, *Classification Forests for Semantic Segmentation of Brain Lesions in Multi-Channel MRI*, in *Decision Forests for Computer Vision and Medical Image Analysis*, Springer, 2013

Nicholas Ayache
27 mai 2014

Le patient numérique personnalisé
Images, médecine & informatique



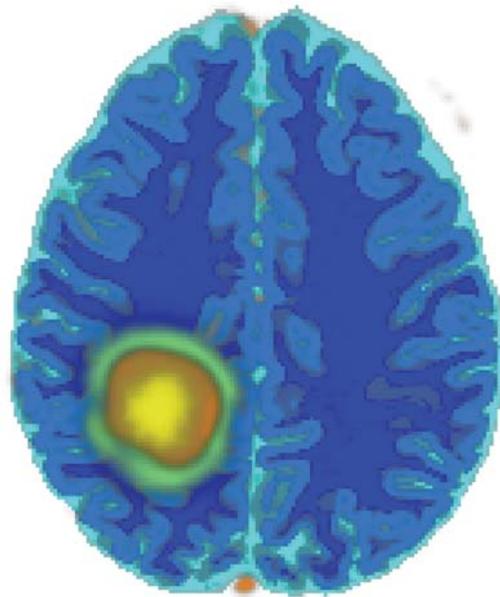
COLLÈGE
DE FRANCE¹⁵
—1530—

Augmenter l'ensemble d'apprentissage

- Par la simulation, en utilisant un modèle biophysique de croissance de tumeurs et de formation d'image.
- Stratégie utilisée par *Microsoft Research* pour entraîner la *Kinect*

Simuler pour apprendre

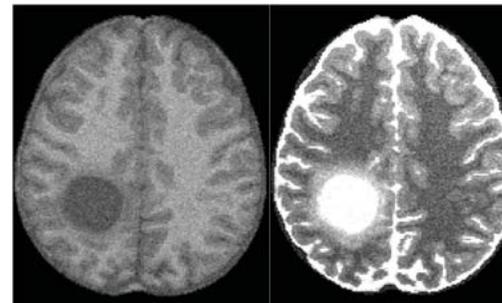
Croissance tumorale simulée



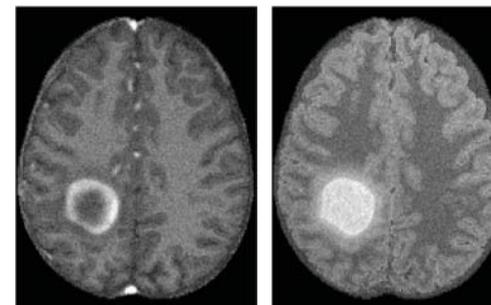
- matière grise
- matière blanche
- liquide CR
- nécrose
- vaisseaux
- œdème

Univ Utah
Microsoft Research

IRM Simulées 500

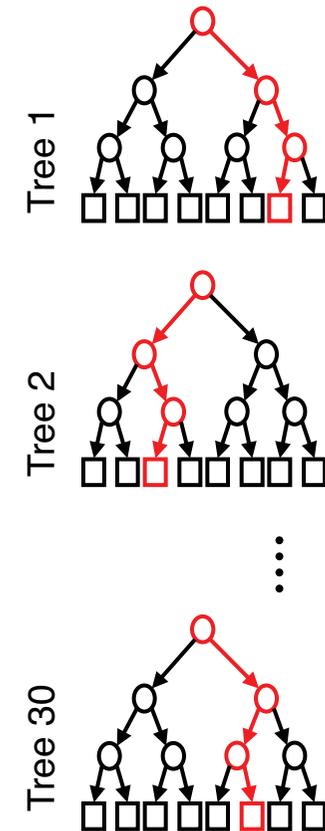


T1 T2



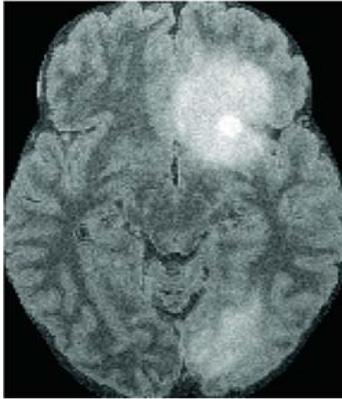
T1+Gad FLAIR

Apprentissage Statistique

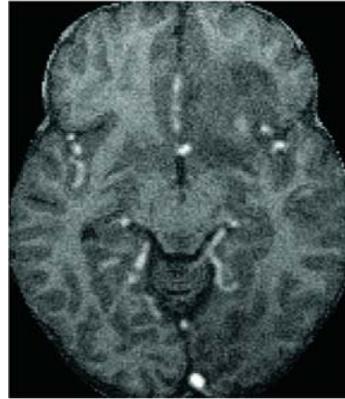


Prédire

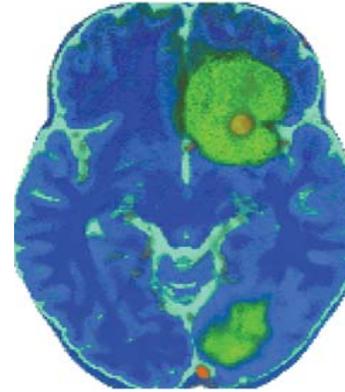
simulées



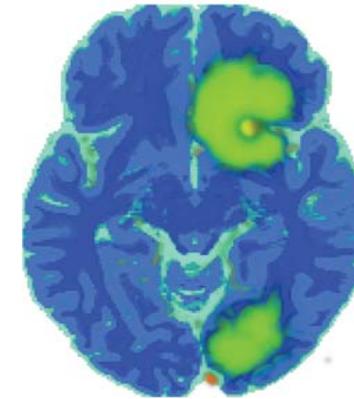
IRM Flair



T1 + Gd



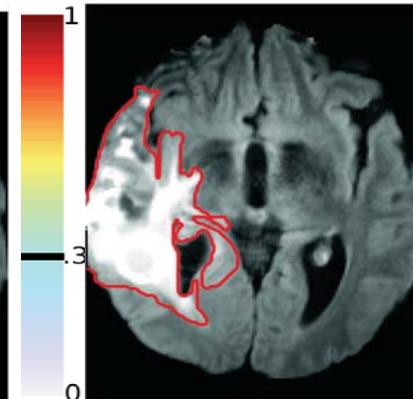
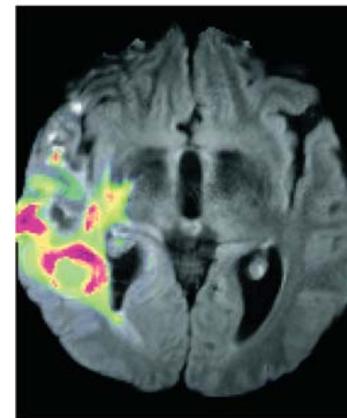
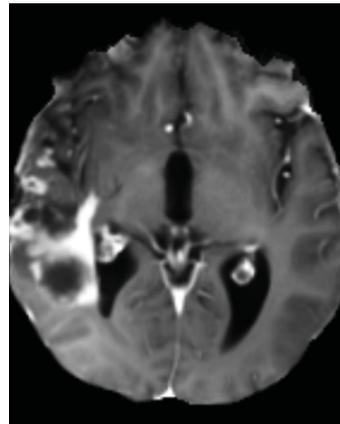
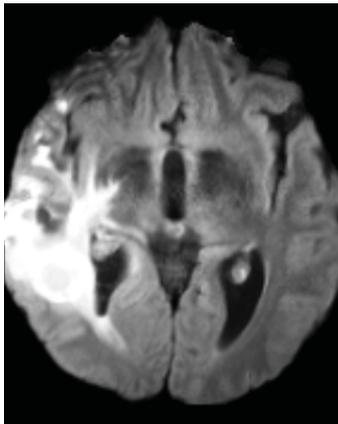
prédiction



vérité

250

réelles



16

E Geremia, B H. Menze, M Prastawa, MA Weber, A Criminisi, and N Ayache. *Brain tumor cell density estimation from multi-modal MR images based on a synthetic tumor growth model*. In MICCAI Workshop on Medical Computer Vision, LNCS, 2012.

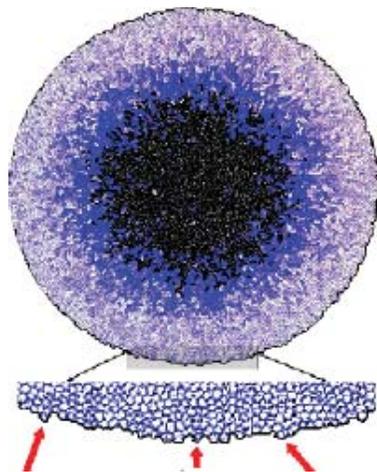
Plan

- Extraire les différents compartiments de la tumeur
- **Modèle biophysique d'évolution**
- Personnaliser le modèle
- Modéliser la thérapie

Croissance Tumorale

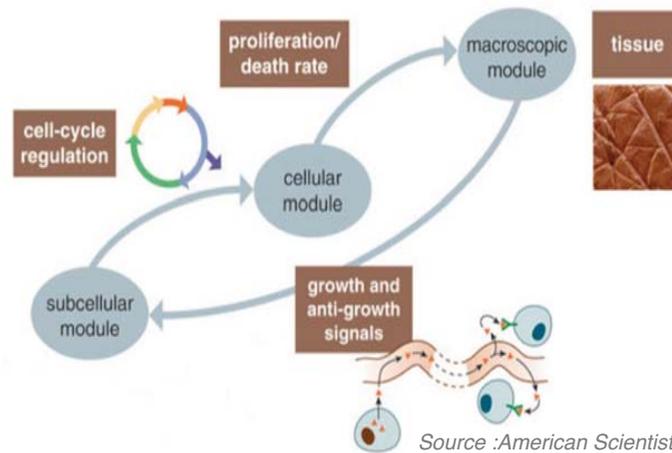
gènes ↔ protéines ↔ enzymes ↔ cellules ↔ tissus ↔ organes

Croissance avasculaire



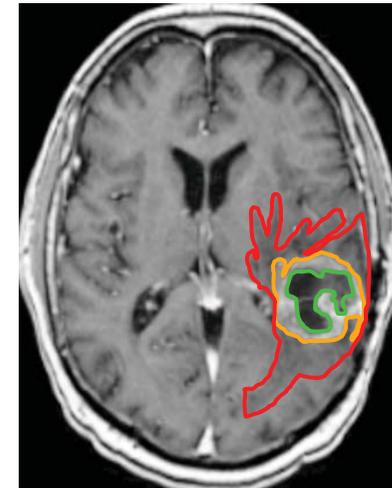
Drasdo et al., Phys. Biol. 2005

Interactions multi-échelles



Ribba et al., Theor. Biol. Med. Models 2006

Croissance vascularisée



T1+ gad

Action Monica

T S Deisboeck and G Stamatakos, editors, *Multiscale Cancer Modeling*, CRC Press, 2010.

Modèles *microscopiques*

- À l'échelle cellulaire,
- Interactions avec le réseau génétique, entre cellules
- Multiplication, migration, apoptose
- Automates cellulaires, EDO, modèles stochastiques
- Très grand nombre de variables et de paramètres
- Modèles directs, en général non inversibles

Athale-Deisboeck [JTB 2006], Byrne [Math Med Bio 2003, MMMAS 2006], Breward [Bull. Math. Biol. 2004], Chaplain [NeuroOncology 2003], Drasdo [Phys. Biol. 2005], Frieboes-Cristini [NeuroImage 2007], Perthame,

Modèles *macroscopiques*

- Éléments finis de taille compatible avec la résolution des images (tétraèdres, voxels)
- Densité de cellules, de molécules
- Interactions moyennées
- EDP, EDO, règles de transition statistiques
- Nombre limité de variables et de paramètres
- Modèles inversibles dans certaines situations (personnalisation)

Ashraf-Davatzikos [Media 2006], Jbadbi-Benali [MRM 2005], Murray [Mathematical Biology 2002], Prastawa-Gerig [MICCAI 2005], Ribba et al., [Clinical Cancer Research 2012] Stamatakos [Brit. J. Rad. 2006], Swanson [British Journal of Cancer 2002, 2008, Cancer Research 2011], Tracqui [Cell Proliferation 1995],

Colloque 24 Juin

09h10 Biophysical Models for Cancer Imaging

Michael Brady, *University of Oxford, United Kingdom*

09h50 Learning Clinical information from Medical Images

Daniel Rueckert, *Imperial College London, United Kingdom*

10h30 Spatiotemporal Analysis of Brain Development and Disease Progression

Guido Gerig, *University of Utah, United States*

11h10 Break

11h20 Decision Forests in Medical Image Analysis

Antonio Criminisi, *Microsoft Research, United Kingdom*

12h00 Computational Physiology: Connecting Molecular Systems Biology with Clinical Medicine

Peter Hunter, *University of Auckland, New Zealand*

14h10 Toward a Statistical Neuroscience

Olivier Faugeras, *Inria, Université de Nice Sophia Antipolis*

14h50 Model-Based Biomedical Image Analysis

James Duncan, *Yale University, United States*

15h30 Multi-Scale Image-Guided Interventions

David Hawkes, *University College London, United Kingdom*

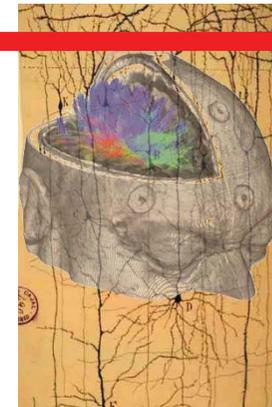
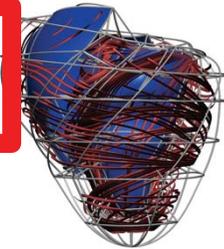
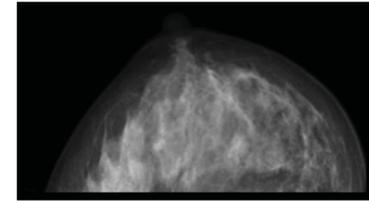
16h10 Break

16h20 Augmented Reality in the Operating Room

Nassir Navab, *Tech. Univ. Munich, Germany & J. Hopkins Univ., United States*

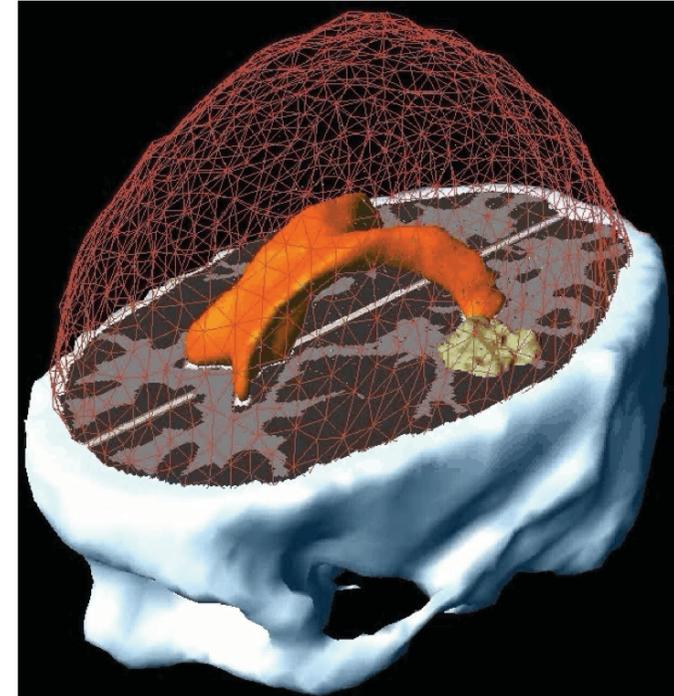
17h00 Towards Image-Based Personalized Medicine

Dorin Comaniciu, *Siemens Corporate Technology, United States*



Un modèle macroscopique de croissance de gliome

- Multi-composantes
 1. Géométrie
 2. Biomécanique
 3. Physiopathologique

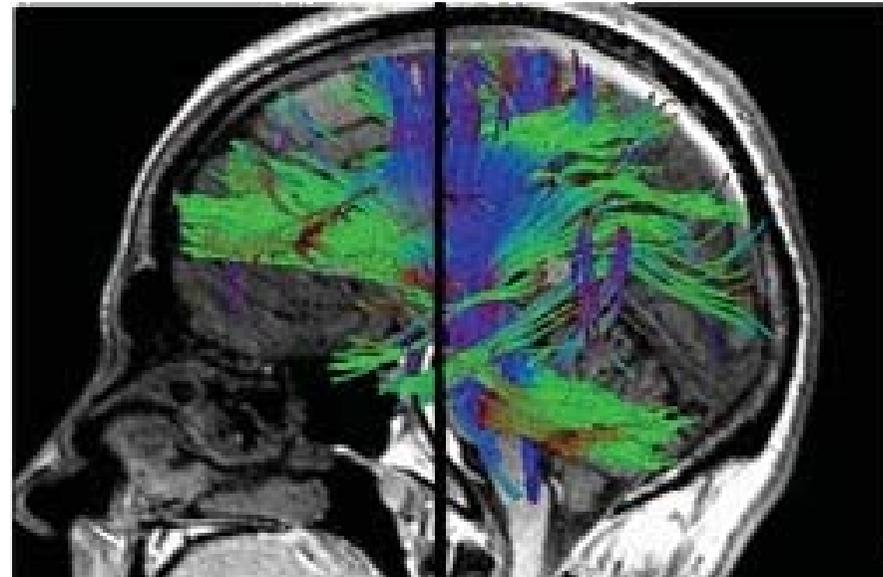


O. Clatz, M. Sermesant, P.Y. Bondiau, H. Delingette, S. Warfield, G. Malandain, N. Ayache. Realistic Simulation of the 3D Growth of Brain Tumors in MR Images Including Diffusion and Mass Effect. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2005.

1. Géométrie



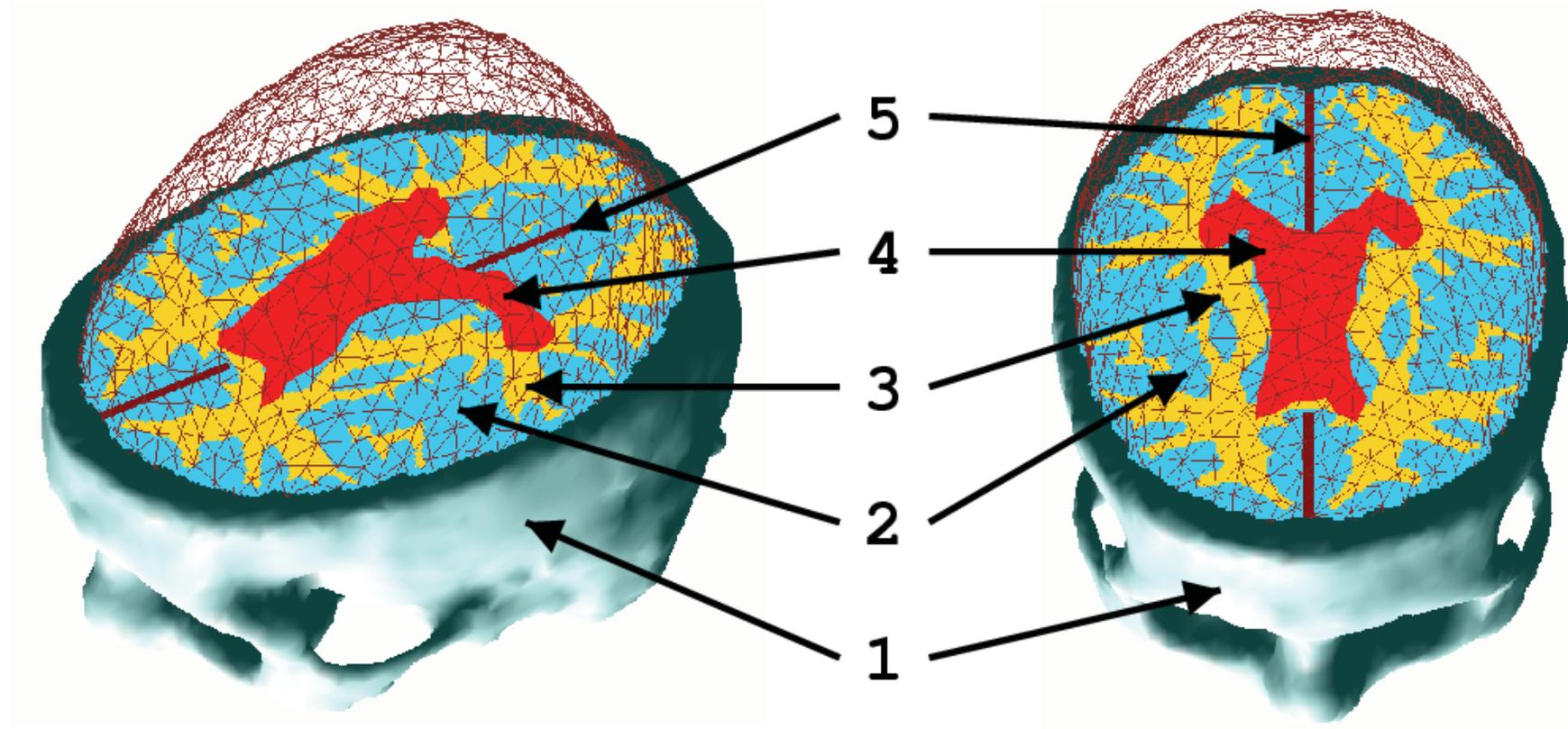
IRM anatomique
MG, MB, LCR, Crâne, etc.



IRM de diffusion
Fibres de MB

2. Biomécanique

élastique linéaire hétérogène anisotrope



1 Crâne. 2 Matière grise. 3 Matière blanche. 4 Ventricules. 5 Faux.

3. Physiopathologique

u : densité tumorale

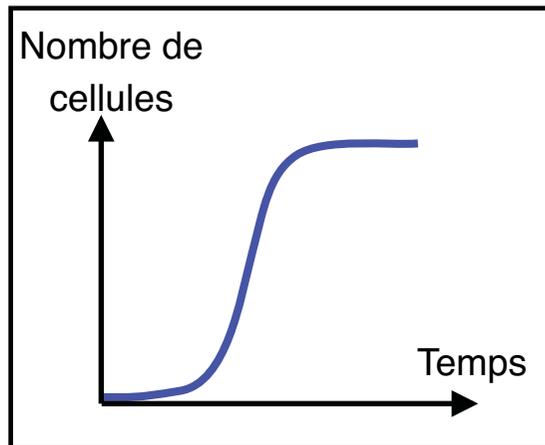
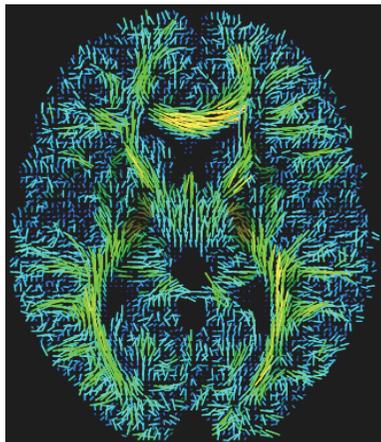
Fisher Kolmogorov

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla u) + \rho u (1 - u)$$

$D(x)$

Migration cellulaire anisotrope

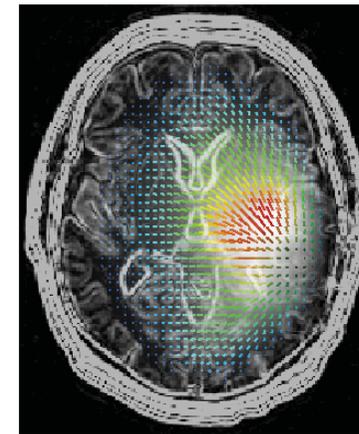
Multiplication cellulaire

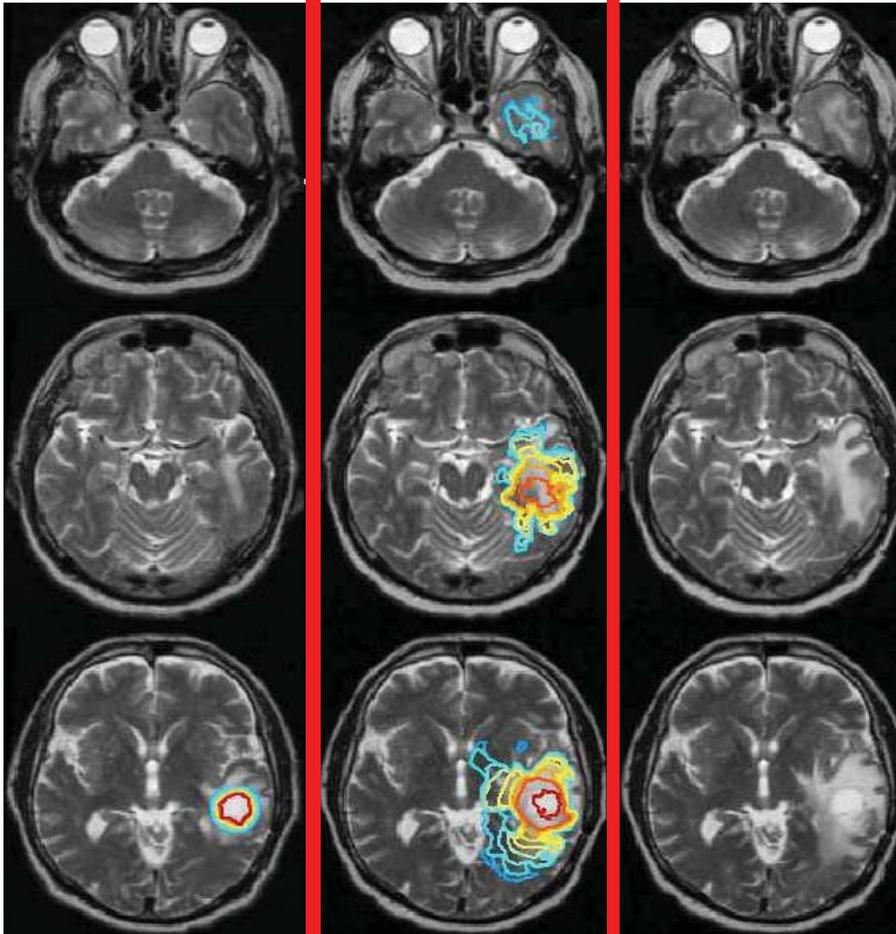


Couplage biomécanique

$$\text{div}(\sigma - \alpha u I_3) + Fe = 0$$

Effet de masse associé

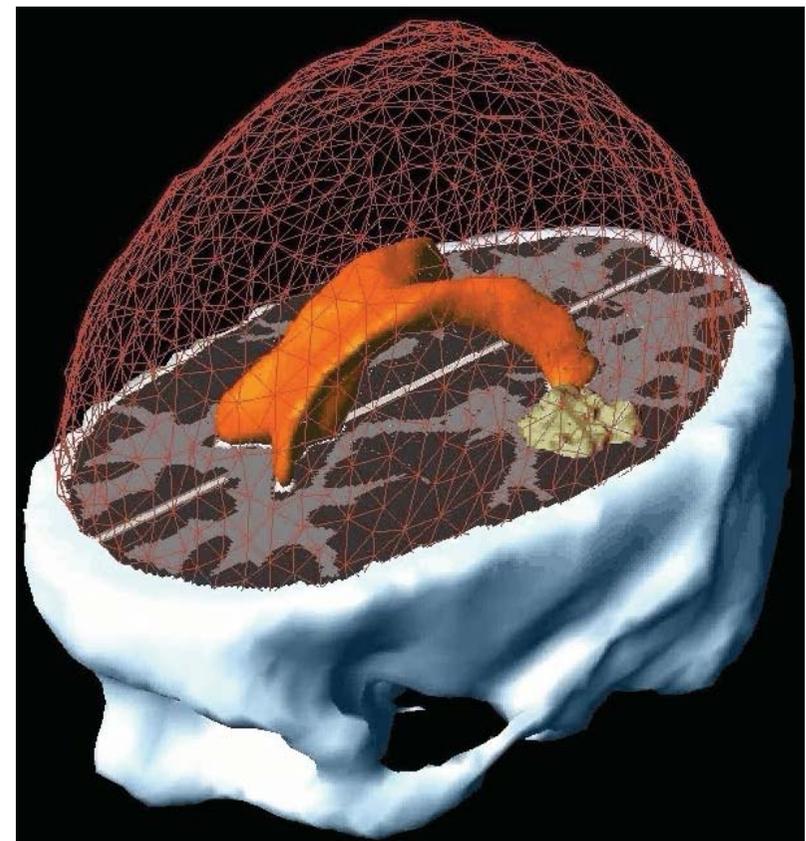
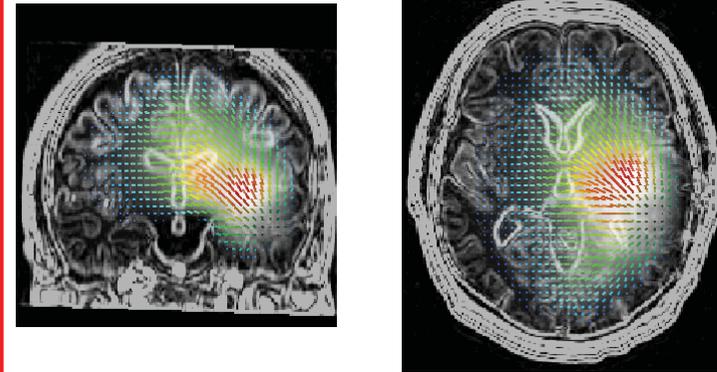




Mars

Septembre
Simulation

Septembre



O. Clatz, M. Sermesant, P.-Y. Bondiau, H. Delingette, S. Warfield, G. Malandain, N. Ayache. Realistic Simulation of the 3D Growth of Brain Tumors in MR Images Including Diffusion and Mass Effect. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2005

Nicholas Ayache
12 mai 2009

Le patient numérique personnalisé



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

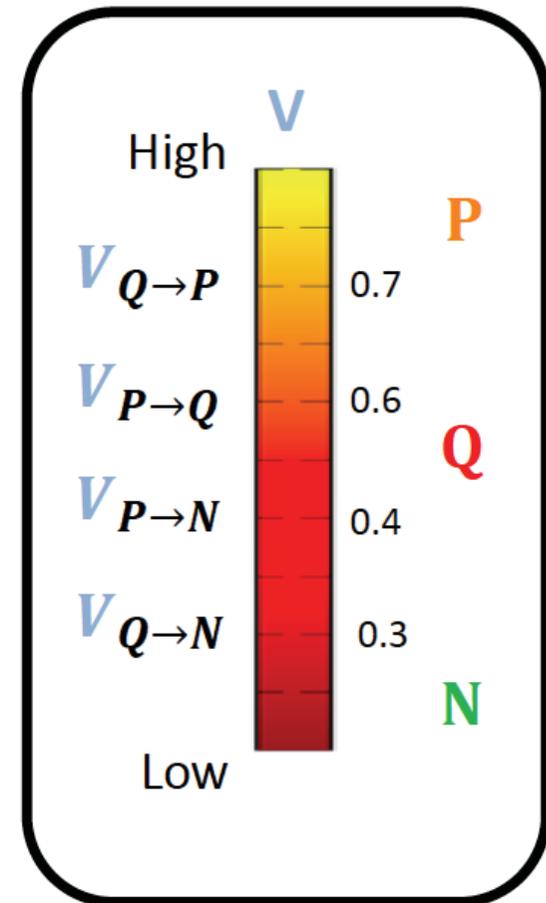
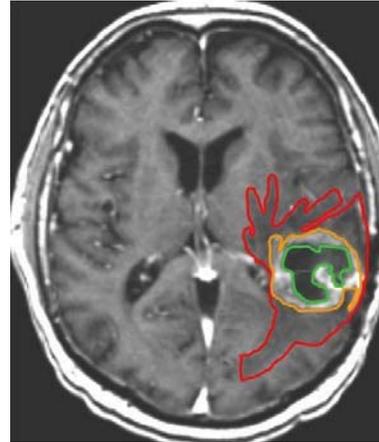
Nécrose et vascularisation

3 types de cellules tumorales

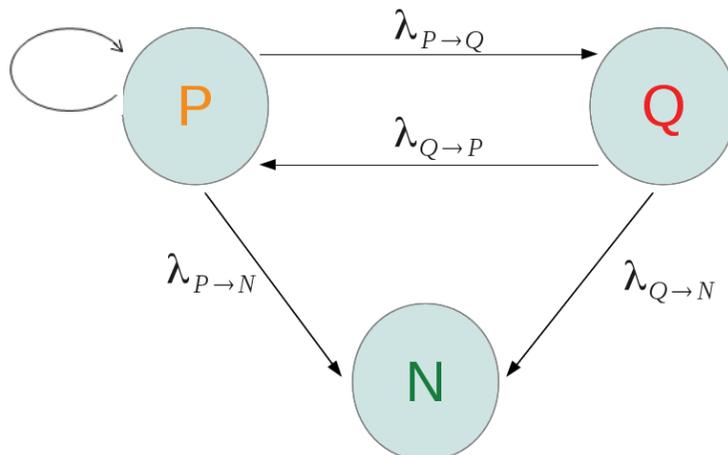
Proliférantes : multiplication et diffusion

Quiescentes : forte diffusion

Nécrosées : statiques



- **Transitions** : fonction de la vascularisation



équations aux dérivées partielles couplées, coefficients non stationnaires

- **Vascularisation** : fonction de P et N

T. Colin, O. Saut et al., 2012, M. Le 2012

Nécrose et vascularisation

DIFFUSION

PROLIFERATION

TRANSITIONS

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \nabla \cdot (D_P(1 - T)\nabla P) + \rho P(1 - T) - \lambda_{P \rightarrow Q} P - \lambda_{P \rightarrow N} P + \lambda_{Q \rightarrow P} Q$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \nabla \cdot (D_Q(1 - T)\nabla Q) - \lambda_{Q \rightarrow P} Q - \lambda_{Q \rightarrow N} Q + \lambda_{P \rightarrow Q} P$$

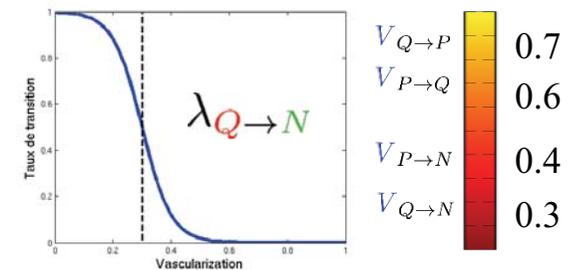
$$\frac{\partial N}{\partial t} = +\lambda_{P \rightarrow N} P + \lambda_{Q \rightarrow N} Q$$

$$T = P + Q + N$$

ANGIOGENÈSE

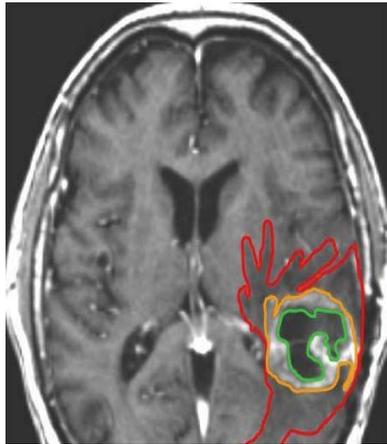
DEGRADATION

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \alpha P(1 - V) - \beta NV$$



T. Colin et al. "An inverse problem for the recovery of the vascularization of a tumor." Journal of Inverse and Ill-Posed Problems 2012

Nécrose et vascularisation



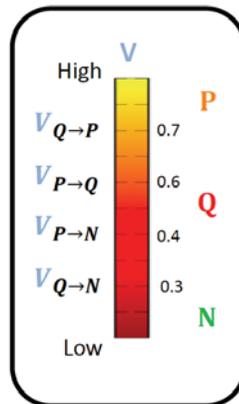
**cellules
tumoraux**

Proliférantes

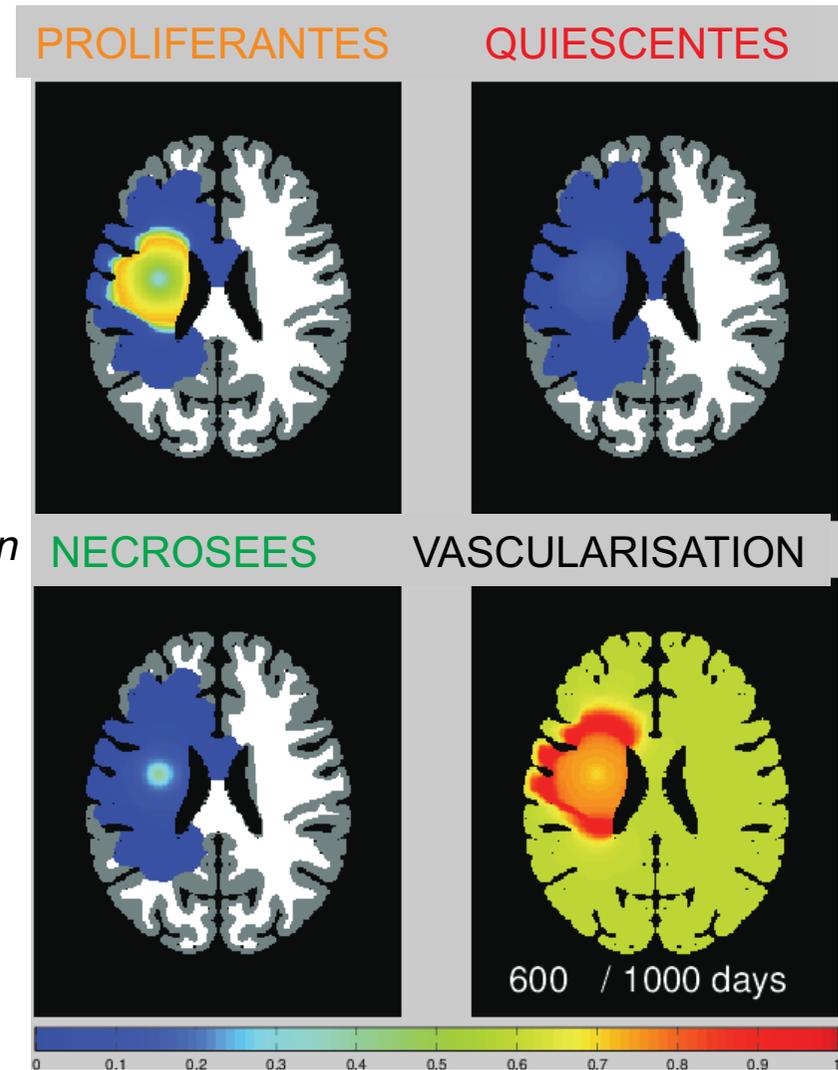
Quiescentes

Nécrosées

- **Transitions** : fonction de la vascularisation



- **Vascularisation** : fonction de P et N



T. Colin, O. Saut et al., M. Le 2012

Plan

- Extraire les différents compartiments de la tumeur
- Modèle biophysique d'évolution
- Personnaliser le modèle
- Modéliser la thérapie



Équation de Fisher Kolmogorov

- Deux paramètres clefs à identifier

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla u) + \rho u(1 - u)$$

diffusion : D

prolifération : ρ

$$\mathbf{D} = \begin{cases} d_w \mathbf{D}_{\text{water}} \\ d_g \mathbf{I}_3 \end{cases}$$

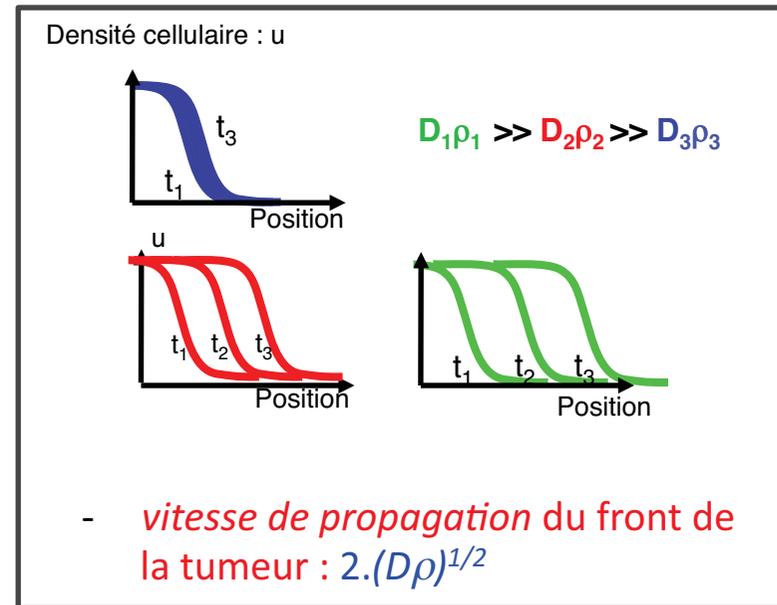
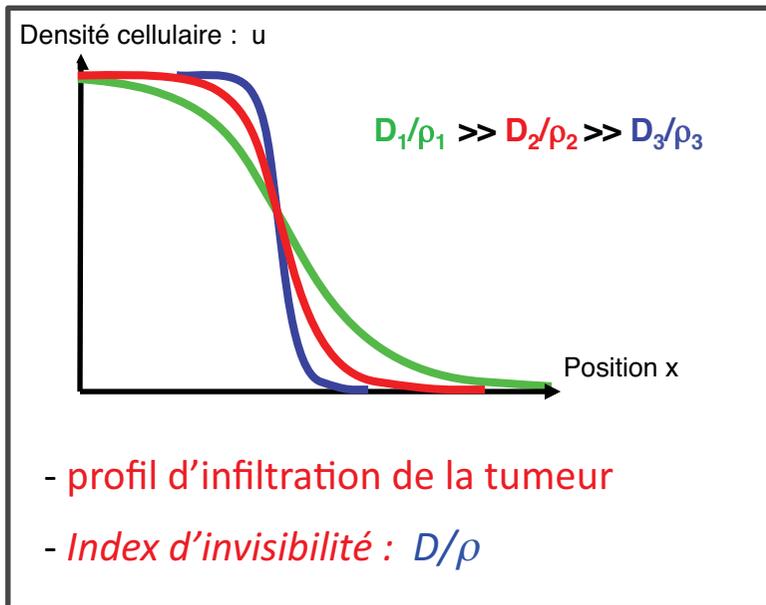
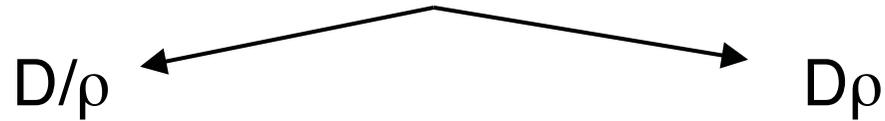
- **Difficulté** : on n'observe pas la densité tumorale u dans les images mais plutôt la frontière de la partie visible de la tumeur
- **Produit** et **rapport** des paramètres :
 - peuvent être identifiés dans les images

Infiltration vs. propagation

diffusion : D

prolifération : ρ

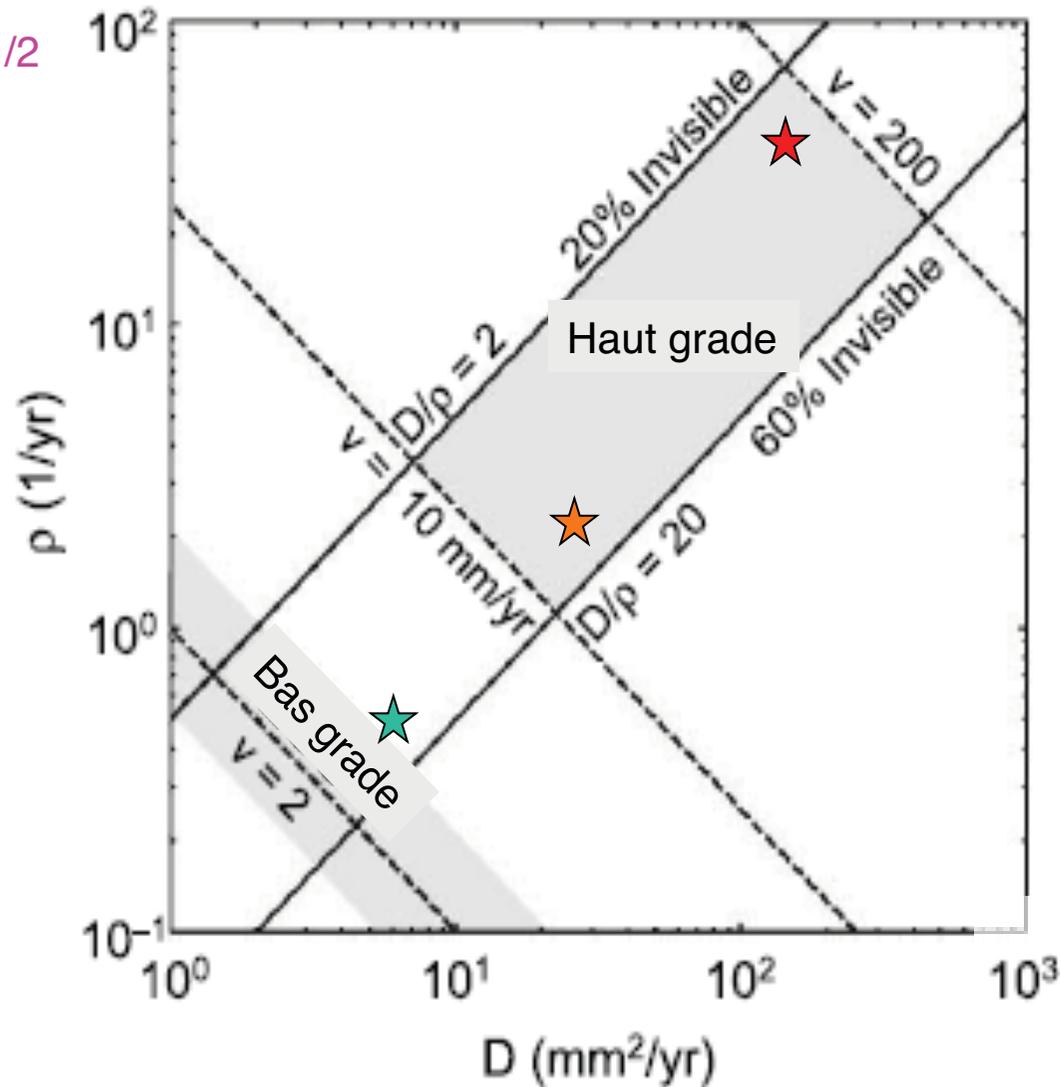
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla u) + \rho u(1 - u)$$



Infiltration vs. propagation

$$v = 2 (D\rho)^{1/2}$$

$$i = D/\rho$$



Haut grade ★



Bas grade ★



State space Fisher equation

Swanson et al.

Personnalisation

- 1. vitesse de propagation
- 2. index d'invisibilité

Personnaliser la vitesse de propagation

- Ajuster le *produit* des paramètres D et ρ pour reproduire l'évolution visible du front de la tumeur
- Pas de solution analytique : il faut simuler et corriger les paramètres après chaque itération : réaction-diffusion trop coûteuse.



mars

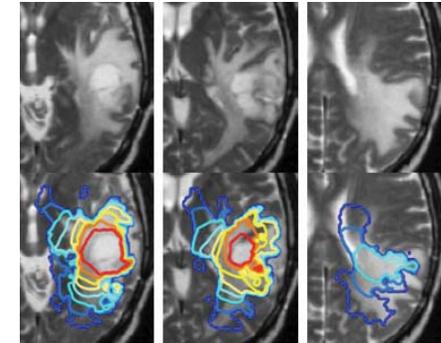


septembre

Propagation de front

Équation de réaction-diffusion

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u) + \rho u(1-u)$$



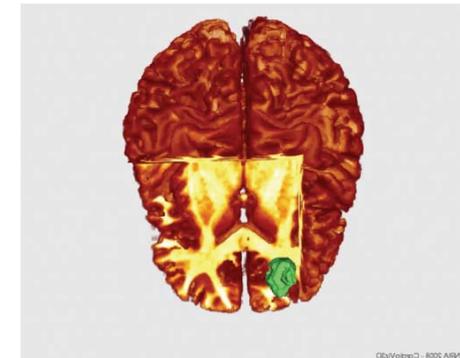
Équation eikonale associée

$$\left\{ \frac{4\rho T - 3}{2T\sqrt{\rho}} - 0.3\sqrt{\rho} \left(1 - e^{-|\kappa_{eff}|/(0.3\sqrt{\rho})} \right) \right\} \sqrt{\nabla T' \mathbf{D} \nabla T} = 1$$

Convergence temporelle

courbure

$$\kappa_{eff} = \nabla \cdot \frac{\mathbf{D} \nabla T}{\sqrt{\nabla T' \mathbf{D} \nabla T}}$$



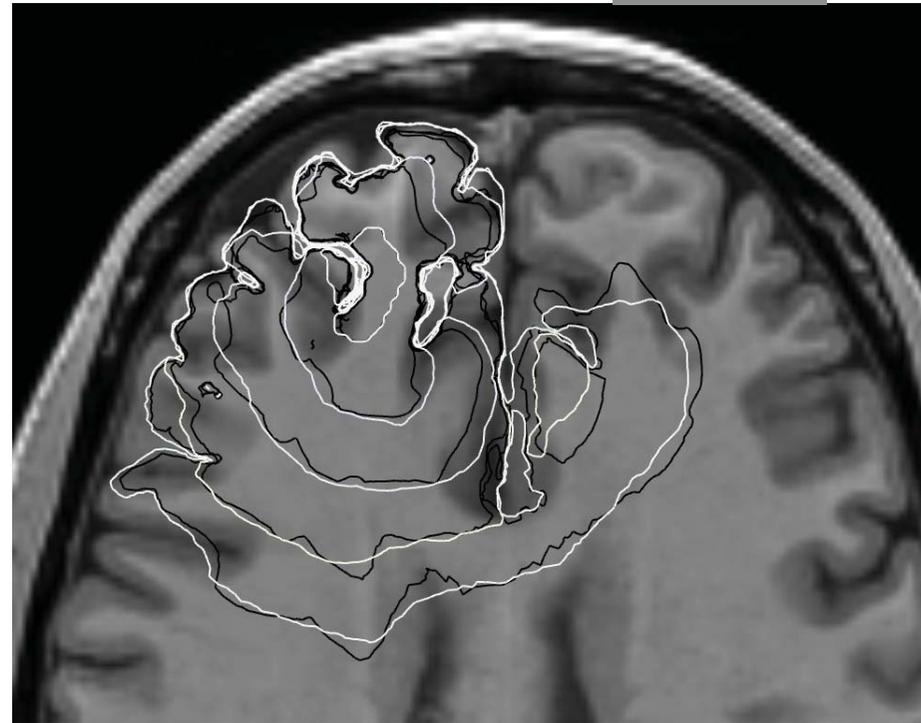
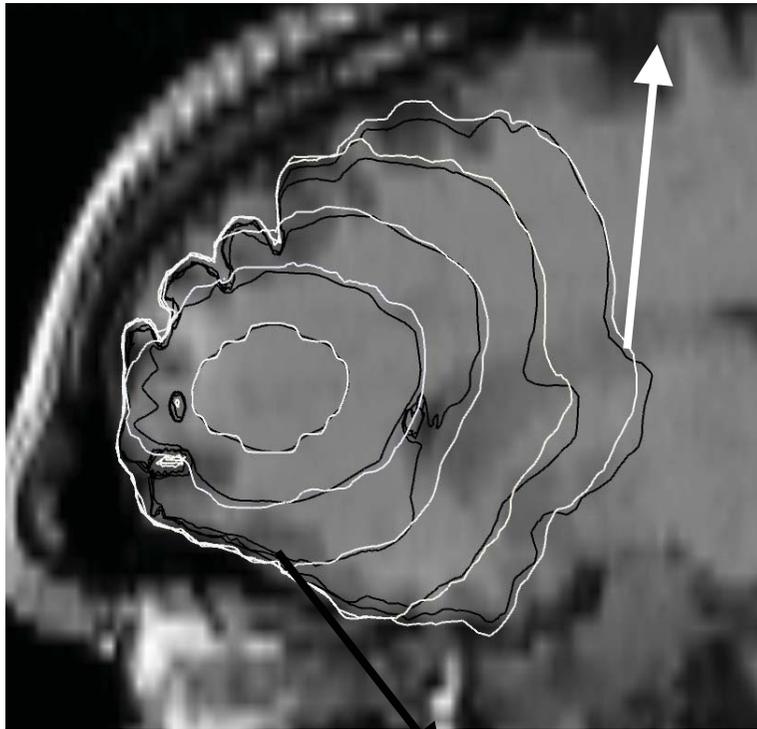
E Konukoglu, O Clatz, B H. Menze, MA Weber, B Stieltjes, E Mandonnet, H Delingette, and N Ayache, *Image Guided Personalization of Reaction-Diffusion Type Tumor Growth Models Using Modified Anisotropic Eikonal Equations*. IEEE Transactions on Medical Imaging 2010

Qualité de l'approximation

Blanc : Réaction-Diffusion

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla u) + \rho u(1-u)$$

Isocontours
u = 0.4



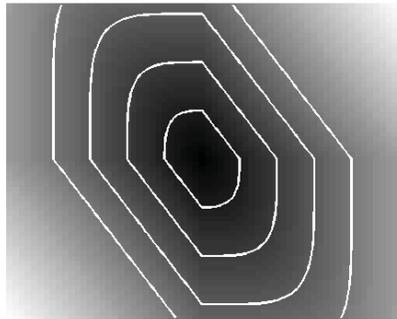
Noir : eikonale

$$\left\{ \frac{4\rho T - 3}{2T\sqrt{\rho}} - 0.3\sqrt{\rho} \left(1 - e^{-|\kappa_{eff}|/(0.3\sqrt{\rho})} \right) \right\} \sqrt{\nabla T' \mathbf{D} \nabla T} = 1, \quad \kappa_{eff} = \nabla \cdot \frac{\mathbf{D} \nabla T}{\sqrt{\nabla T' \mathbf{D} \nabla T}}$$

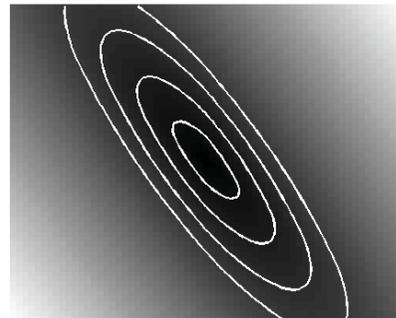
Contours simulés aux jours 400, 600, 800, 1000 and 1200

Marche rapide anisotrope

$$\sqrt{\nabla T^T D \nabla T} = \frac{1}{2\sqrt{\rho}}$$

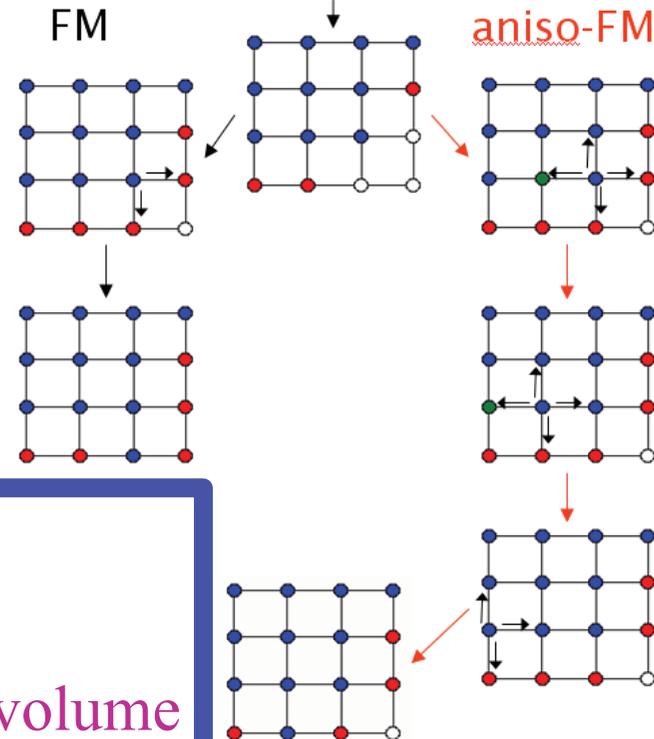


Normal Fast Marching



Recursive Fast Marching

- Known point
- Unknown p.
- Trial p.
- Changed-known p.



- Complexité algorithmique
 - R/D : nb de voxels de la tumeur : un **volume**
 - EK : nb de voxels du front : une **surface!**

E. Konukoglu, M. Sermesant et al. : *A Recursive Anisotropic Fast Marching Approach to Reaction Diffusion Equation: Application to Tumor Growth Modeling*. IPMI'2007

Marche rapide anisotrope



2000 fois
plus rapide
que la R/D

Algorithme de personnalisation

- Approche itérative
 - Simuler propagation entre deux examens successifs
 - Calculer un critère d'erreur
 - Descente de gradient
 - Ajuster vitesse de propagation dans la matière grise et blanche pour réduire l'erreur

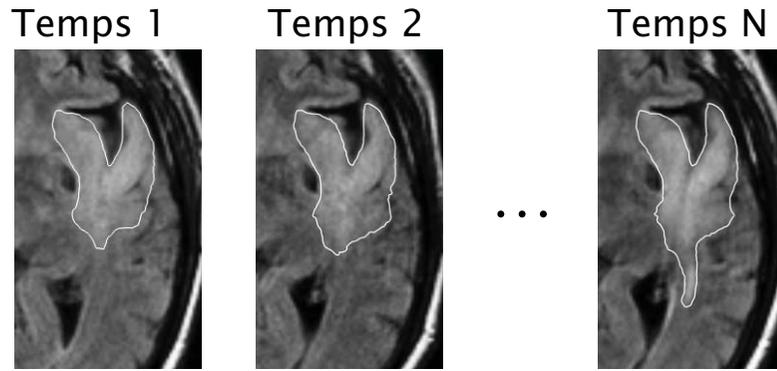


$$[D\rho]_{wm} = 4.7 \times 10^{-2} \frac{mm^2}{day^2}$$

$$[D\rho]_{gm} = 4.3 \times 10^{-4} \frac{mm^2}{day^2}$$

Algorithme de personnalisation

- **Entrée**

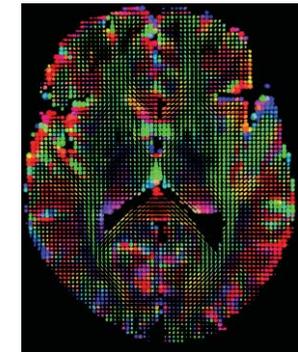


Contourage des tumeurs

Temps entre examens

$$\Delta t_1, \Delta t_2, \dots, \Delta t_{N-1}$$

Diffusion



$\mathbf{D}_{\text{water}}$

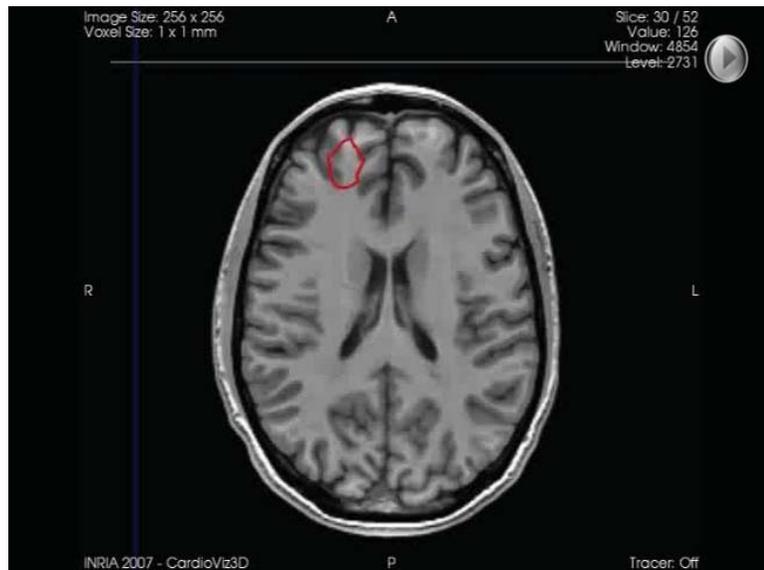
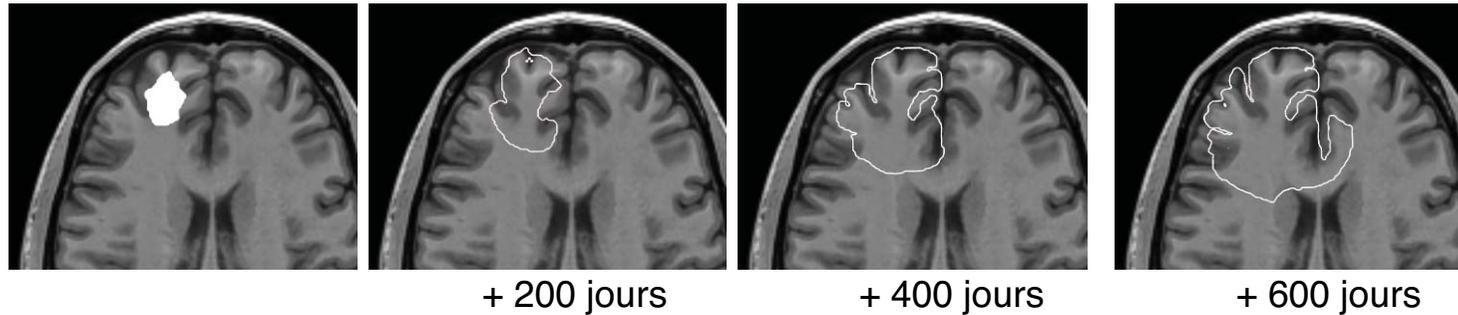
- **Sortie**

$$(\rho d_w, \rho d_g, T_0)$$

$$\mathbf{D} = \begin{cases} d_w \mathbf{D}_{\text{water}} \\ d_g \mathbf{I}_3 \end{cases}$$

Simulation : futur et passé

Pour un jeu de paramètres $(\rho d_w, \rho d_g, T_0)$



Propagation vers le futur

Estimation de $(\rho d_w, \rho d_g)$

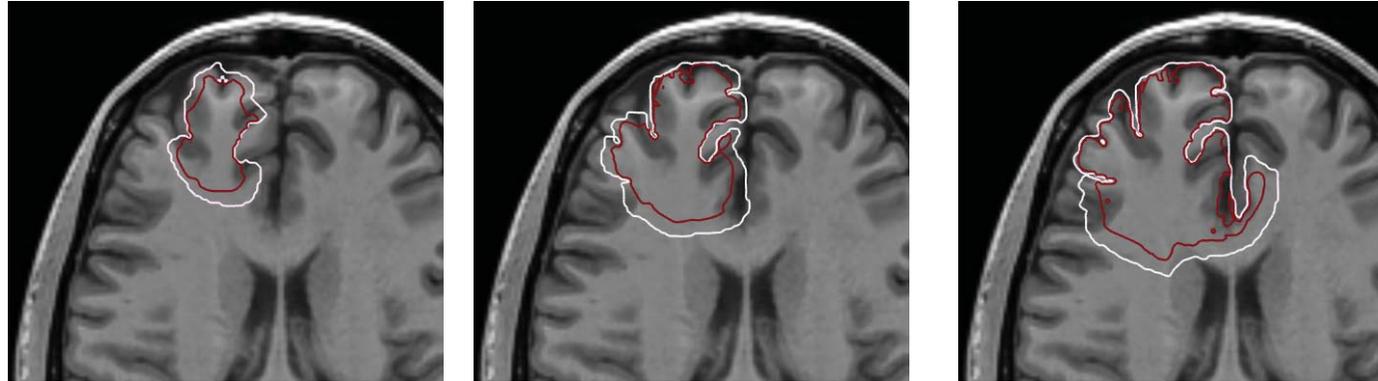


Retour vers le passé

Estimation de T_0

Critère d'erreur

Pour un jeu de paramètres $(\rho d_w, \rho d_g, T_0)$



$$\text{dist}(\Gamma_1, \hat{\Gamma}_1)$$

$$\text{dist}(\Gamma_2, \hat{\Gamma}_2)$$

$$\text{dist}(\Gamma_3, \hat{\Gamma}_3)$$

Différence entre contours simulés
et contours réels

$$C_1 = \sum_{i=1, \dots, N-1} \text{dist}(\Gamma_i, \hat{\Gamma}_i)^2$$

Différence entre le temps nécessaire à
retourner vers 1 simple voxel et T_0

$$C_2 = (v_{\min} |T_{\min} - T_0|)^2$$

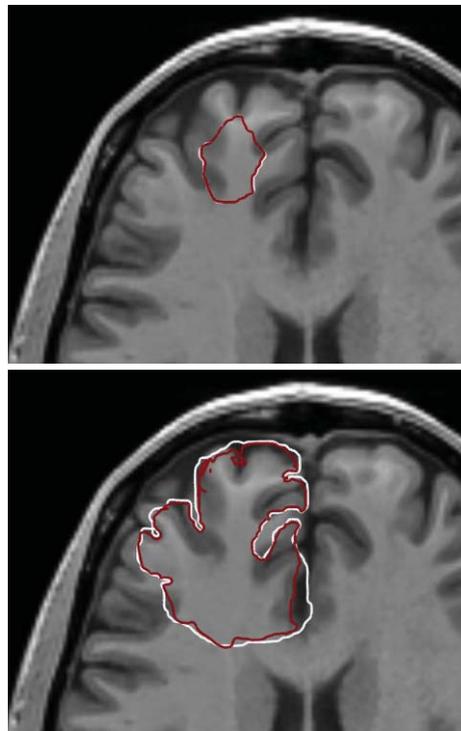
Optimisation

- Minimisation du critère

$$C = C_1 + C_2$$

- Algorithme de Powell

$$(\rho d_w^*, \rho d_g^*, T_0^*)$$



Powell, *Mathematical Programming*, vol. 92, no. 3, 2002

Deux cas réels

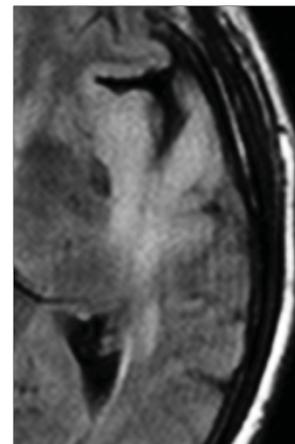
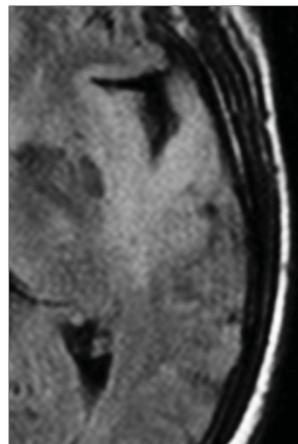
Temps 1



Temps 2

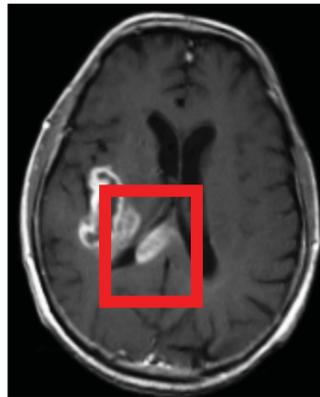


Evolution d'un gliome de **haut grade**



Evolution d'un gliome de **bas grade**

Gliome de haut grade



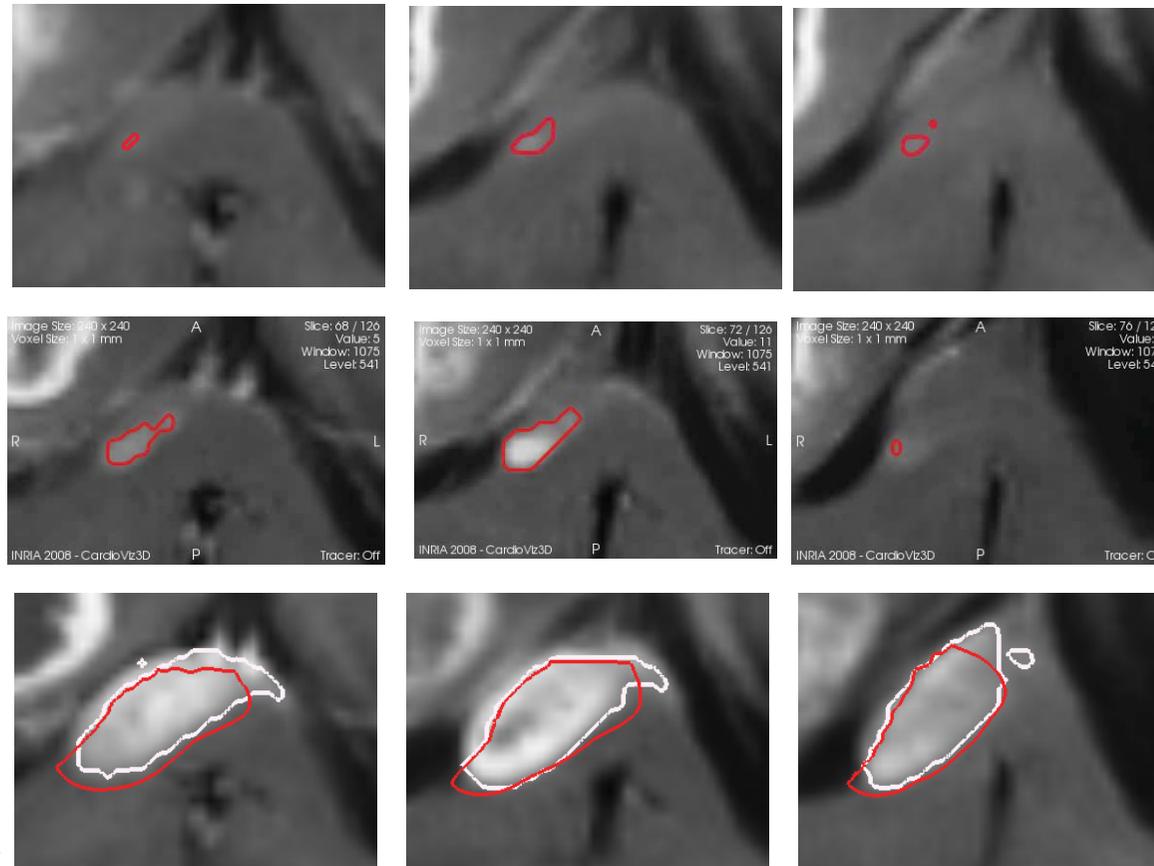
jour 1

jour 21

jour 67

temps

espace



apprendre

prédire

MRI T1 Gd, 0.5*0.5*6.5mm
3 time points

MR DTI : 2.5mm (time 2)

$\rho(\text{set})$	d_w	d_g
0.05 1/day	0.66 mm ² /day	0.0013 mm ² /day

Simulation/réalité

Nicholas Ayache
27 mai 2014

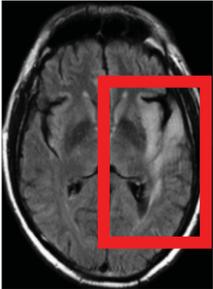
Le patient numérique personnalisé
Images, médecine & informatique



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

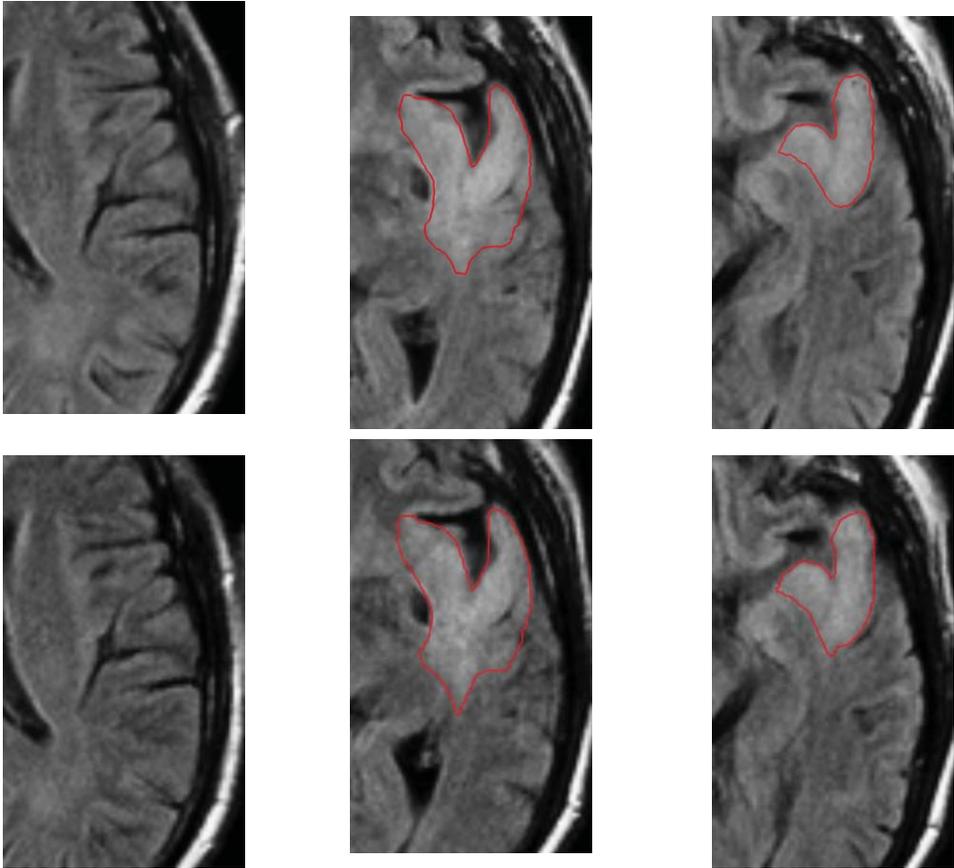
Gliome de bas grade

espace



Apprendre
sur
4 mois

temps



$\rho(\text{set})$	d_w	d_g
0.008 1/day	0.20 mm ² /day	0.0007 mm ² /day

IRM T2 Flair
0.5*0.5*6.5mm
5 time points
MR DTI : 2.5mm (T0)

Nicholas Ayache
27 mai 2014

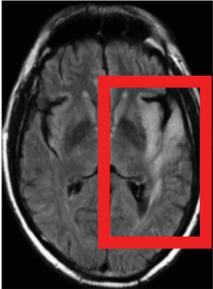
Le patient numérique personnalisé
Images, médecine & informatique



COLLÈGE
DE FRANCE⁴⁹
—1530—

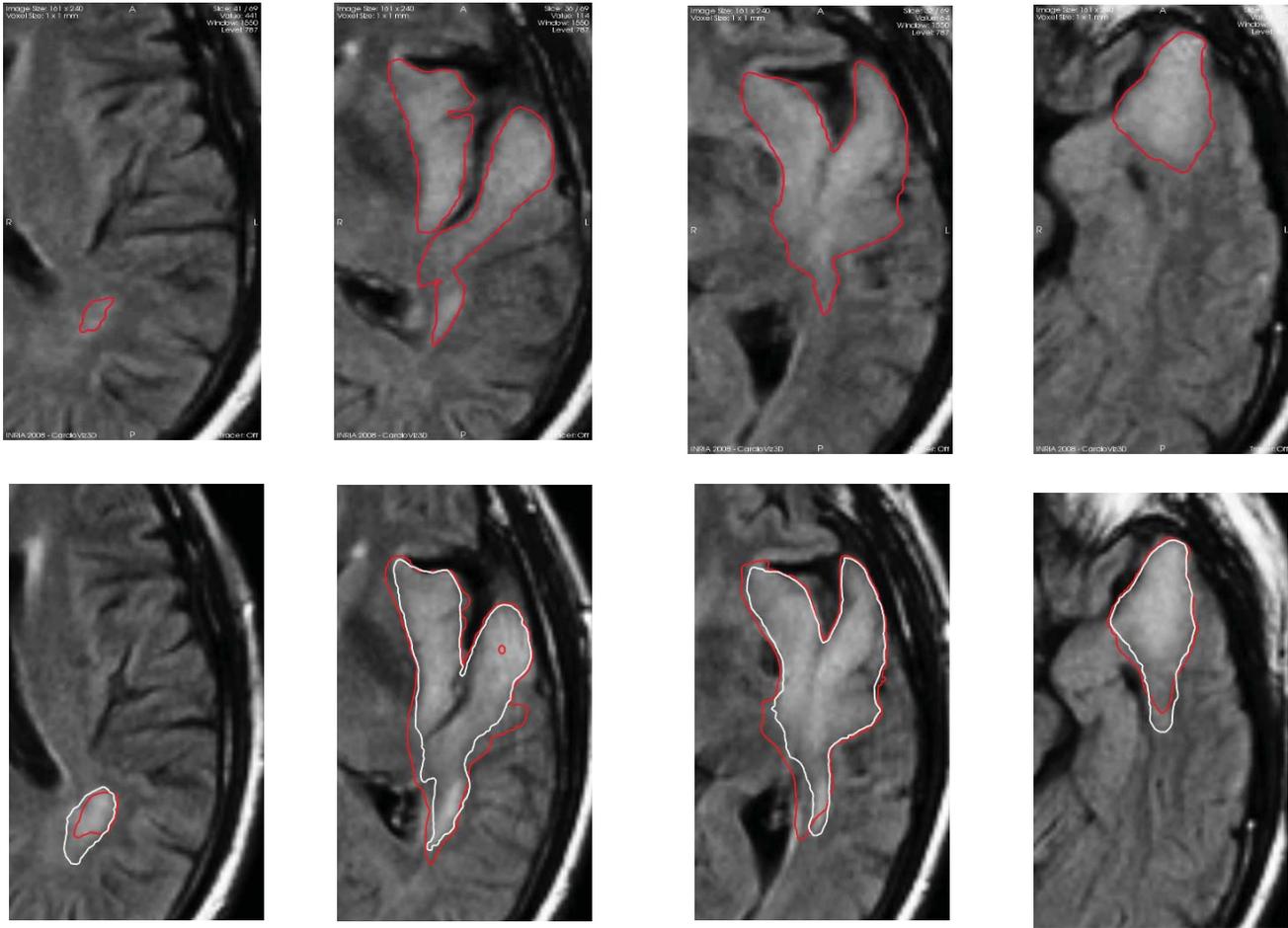
Gliome de bas grade

espace



Prédire
à
9 mois

temps



$\rho(\text{set})$	d_w	d_g
0.008 1/day	0.20 mm ² /day	0.0007 mm ² /day

Simulation/réalité

IRM T2 Flair
0.5*0.5*6.5mm
5 time points
MR DTI : 2.5mm (T0)

Nicholas Ayache
27 mai 2014

Le patient numérique personnalisé
Images, médecine & informatique



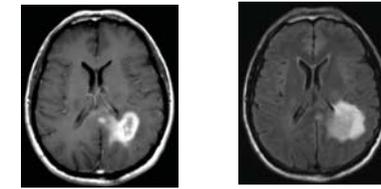
COLLÈGE
DE FRANCE⁵⁰
—1530—

Personnalisation

- 1. vitesse de propagation
- 2. **index d'invisibilité**

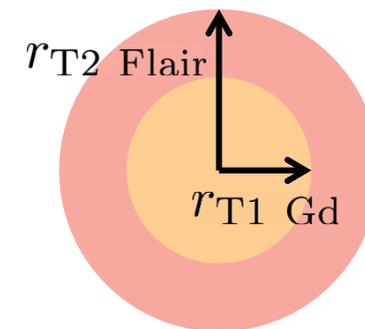
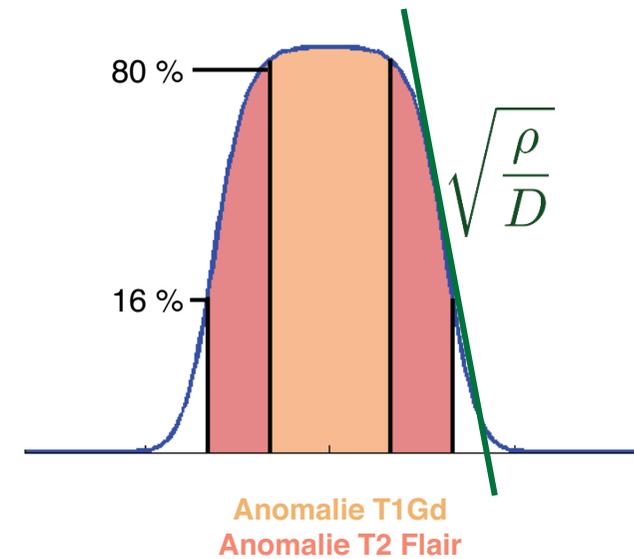
Index d'invisibilité

- Un seul instant, mais 2 séquences IRM nécessaires (T1Gd et T2 Flair)
- Une formule empirique permet de prédire l'index d'invisibilité à partir du rayon de la tumeur dans ces 2 séquences IRM



T1Gd

T2Flair



D Corwin, K Swanson et al. "Toward Patient-Specific, Biologically Optimized Radiation Therapy Plans for the Treatment of Glioblastoma." PloS one 8.11 (2013).

Prédire l'infiltration courante

- À partir de l'index d'invisibilité
- Résoudre une nouvelle équation de propagation d'onde (Hamilton-Jacobi)

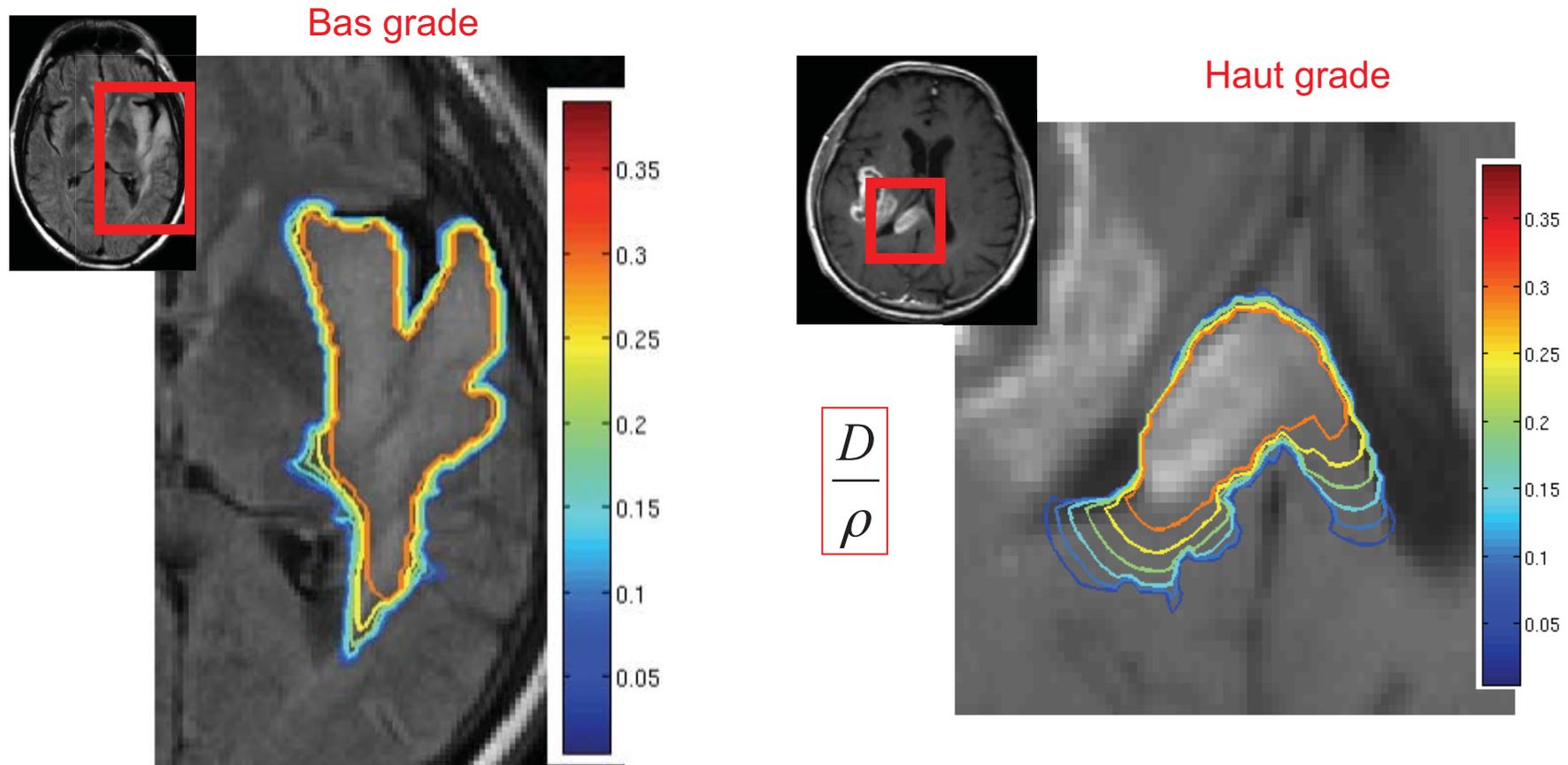
$$\frac{\sqrt{\nabla \tilde{u} \cdot (\mathbf{D} \nabla \tilde{u})}}{\sqrt{\rho \tilde{u} (1 - \sqrt{\tilde{u}})}} = 1, \quad \tilde{u}(\Gamma) = u_0$$

- Algorithme de marche rapide anisotrope

E. Konukoglu, O. Clatz, P.Y. Bondiau, H. Delingette, N. Ayache. *Extrapolating Glioma Invasion Margin in Brain MRI: Suggesting New Irradiation Margins*. *Medical Image Analysis* 2010.

Prédire l'infiltration invisible

Isodensités prédites entre 40% et 1%



E. Konukoglu, O. Clatz, P.Y. Bondiau, H. Delingette, N. Ayache. *Extrapolating Glioma Invasion Margin in Brain MRI: Suggesting New Irradiation Margins*. *Medical Image Analysis* 2010.

Conclusion provisoire

Modèles biophysiques

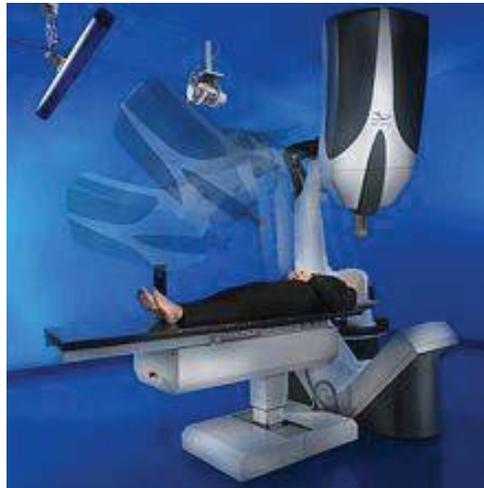
- Résultats très préliminaires
- Perspectives prometteuses pour
 - caractériser la dynamique volumique propre à chaque tumeur, prédire une évolution 4-D, prédire l'infiltration invisible
- Personnalisation difficile pour modèles plus réalistes
 - plus d'images pour valider les modèles
 - IRM spectro, TEP, perfusion, microscopie *in vivo*, etc.

Plan

- Extraire les différents compartiments de la tumeur
- Modèle biophysique d'évolution
- Personnaliser le modèle
- **Modéliser la thérapie**



Radiothérapie guidée par l'image



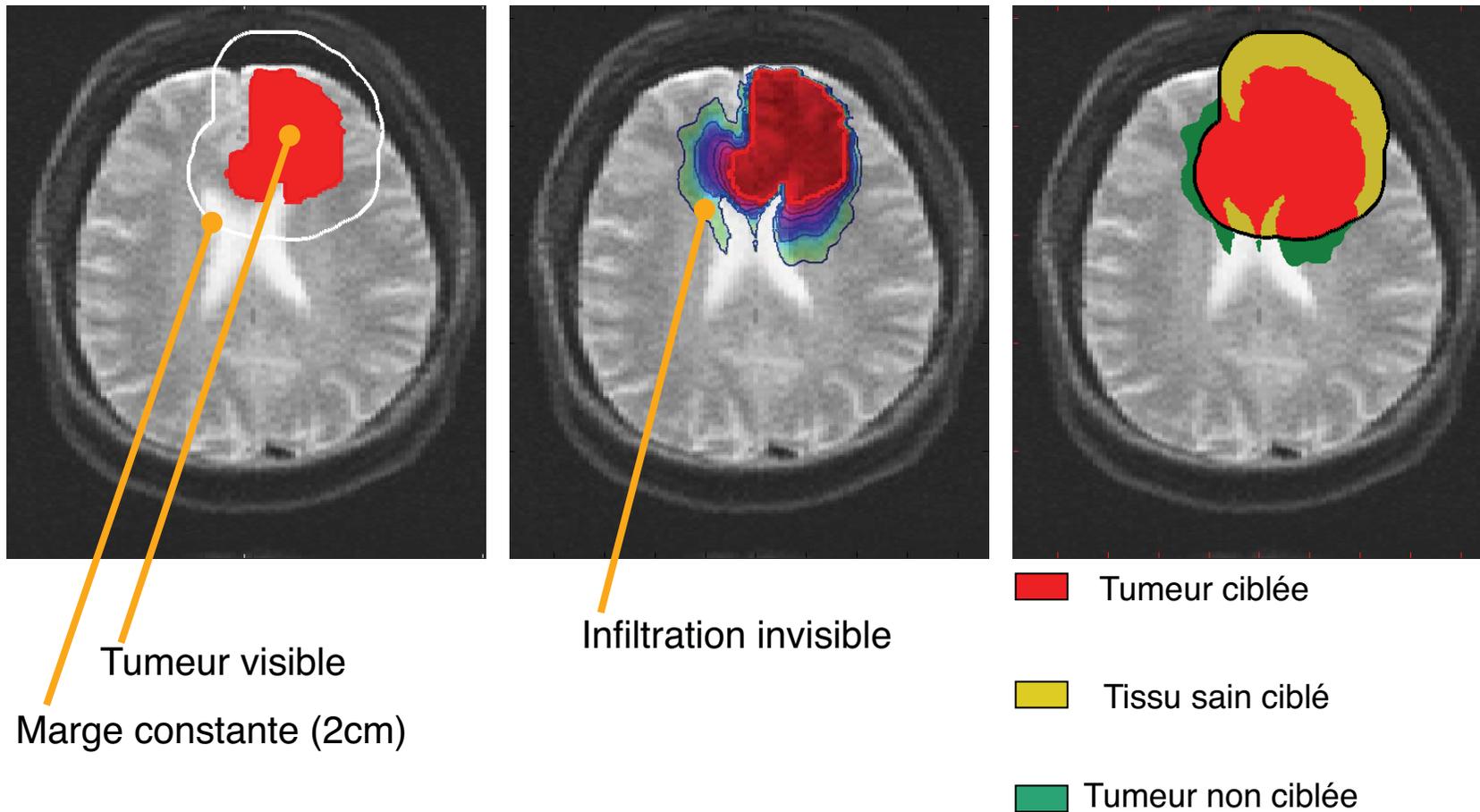
Cyberknife au CAL, Nice



MGH
Boston

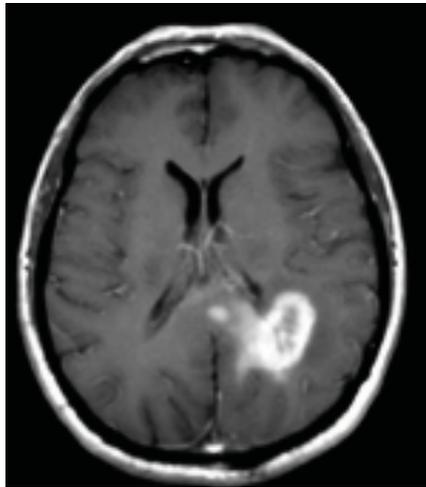


Planification de la dosimétrie

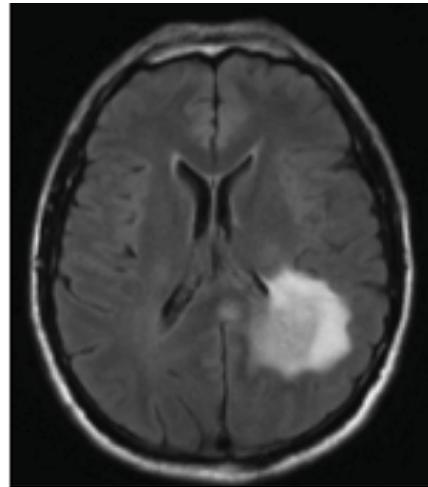


Prédiction de l'infiltration

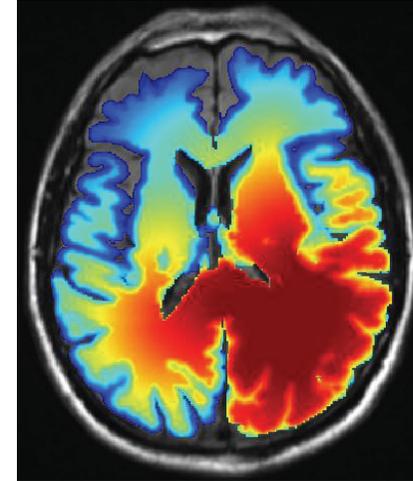
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla u) + \rho u(1 - u)$$



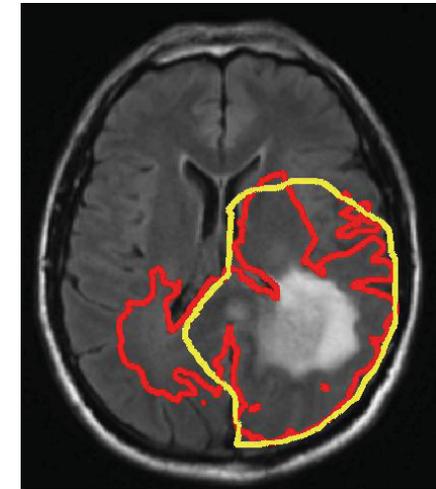
T1 Gd



T2 Flair



Log-densité
cellules tumorales
prédites par le modèle

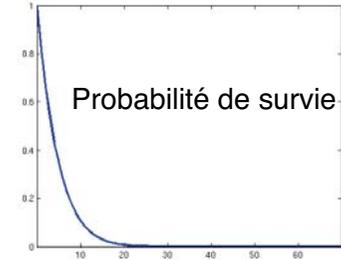


Volume cible
modèle

Volume cible
standard

Même
volume

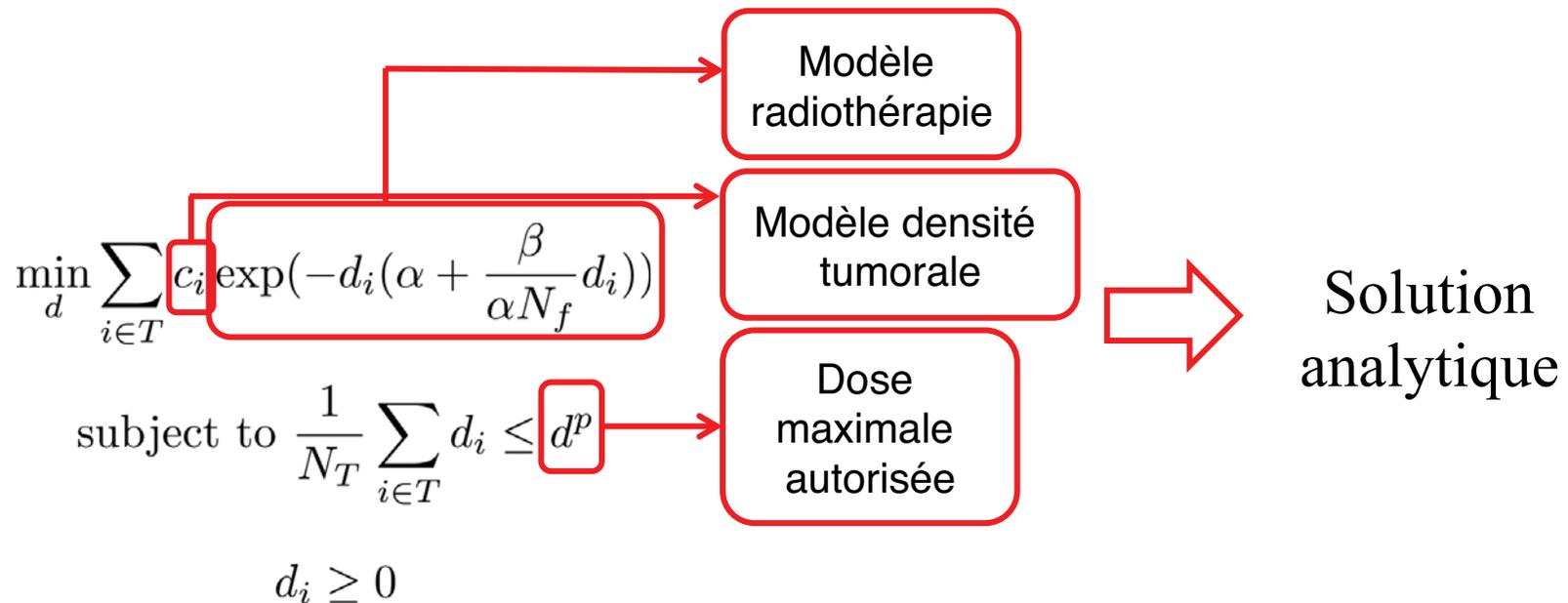
Modèle Radiothérapie



- Modèle linéaire quadratique

Prob. de survie d'une cellule soumise à dose d (N fractions) : $\exp(-d(\alpha + \frac{\beta}{N_f}d))$

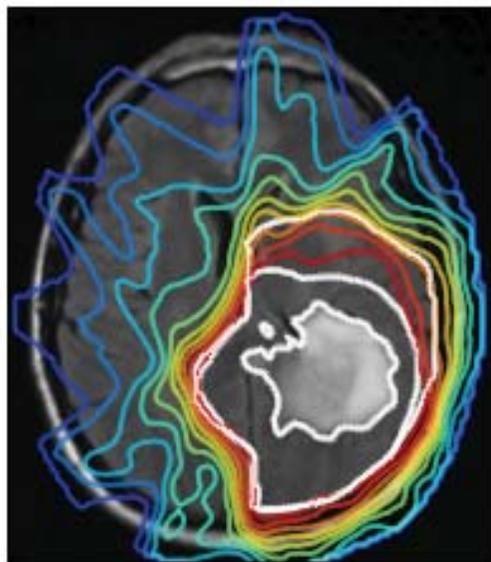
- Optimiser d_i en chaque voxel pour minimiser cellules tumorales survivantes



J Unkelbach B Menze, E Konukoglu, F Dittmann, N Ayache, H Shi, *Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: implications for spatial dose redistribution*. *Physics in Medicine and Biology*, December 2013.

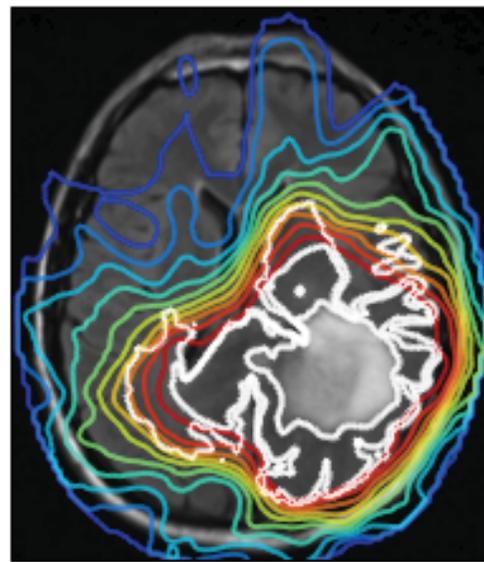
Radiothérapie

Dosimétrie standard
Contours tumeurs
+ marges



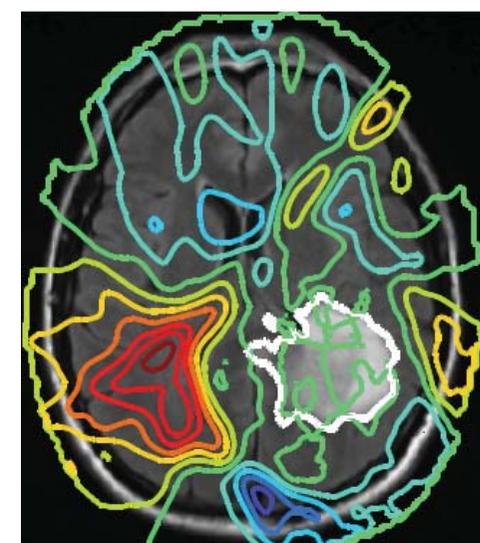
GTV : 60 Gy - T1Gd + 2cm
CTV 46 Gy - T2Flair + 1.5cm

Dosimétrie optimisée
pour le modèle de croissance
personnalisé



Même dose totale

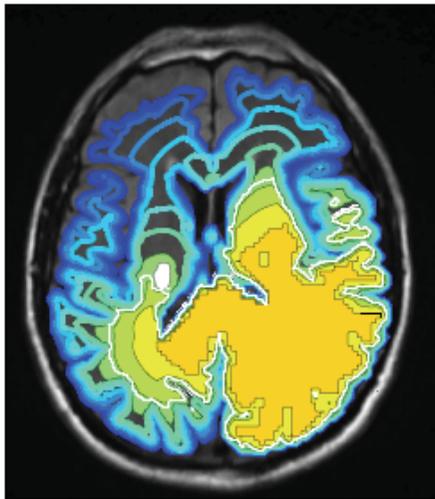
différence



J Unkelbach, B Menze, E Konukoglu, F Dittmann, M Le, N Ayache, H Shi. *Radiotherapy planning for glioblastoma based on a tumor growth model: improving target volume delineation.* Physics in Medicine and Biology, December 2013.

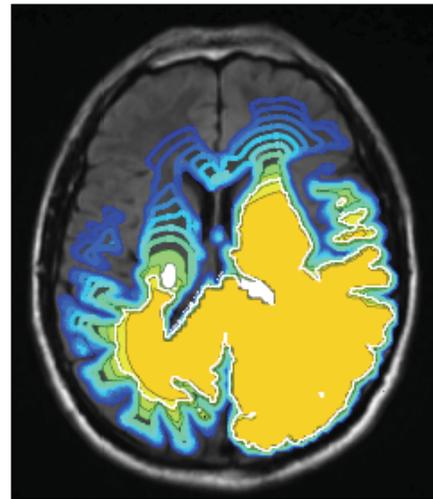
Impact de l'index d'invisibilité

$$\sqrt{\frac{D}{\rho}} = 4,2 \text{ mm}$$

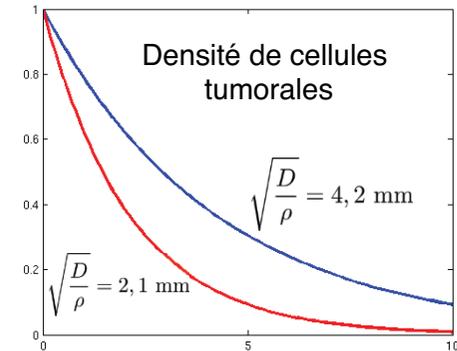


Dose calculée (Gray)

$$\sqrt{\frac{D}{\rho}} = 2,1 \text{ mm}$$



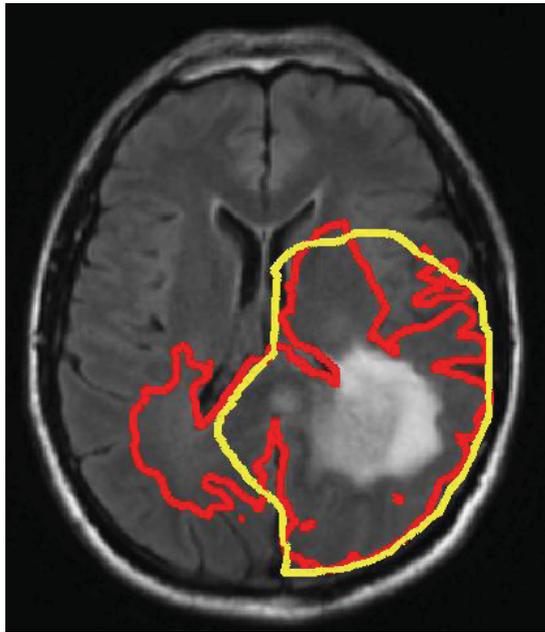
Dose calculée (Gray)



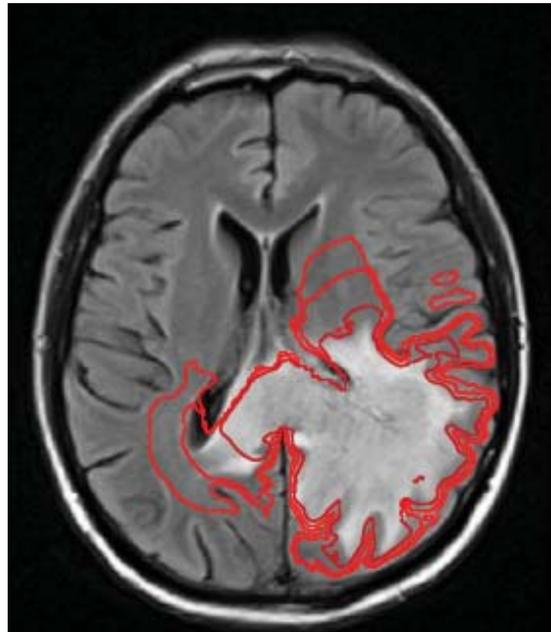
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla u) + \rho u (1 - u)$$

Voir également : Rockne et al., Phys. Med. Biol. 2010

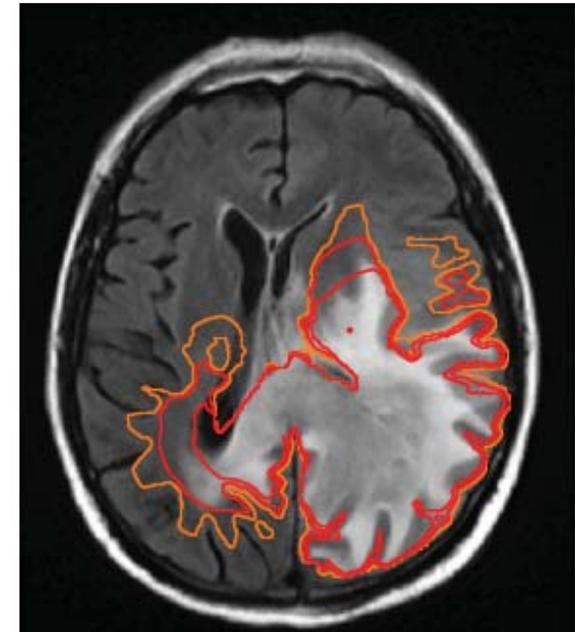
Images post-thérapie



pré-thérapie : isodensité
prédite par le modèle



3.5 mois post-thérapie
Isodensités de 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3}



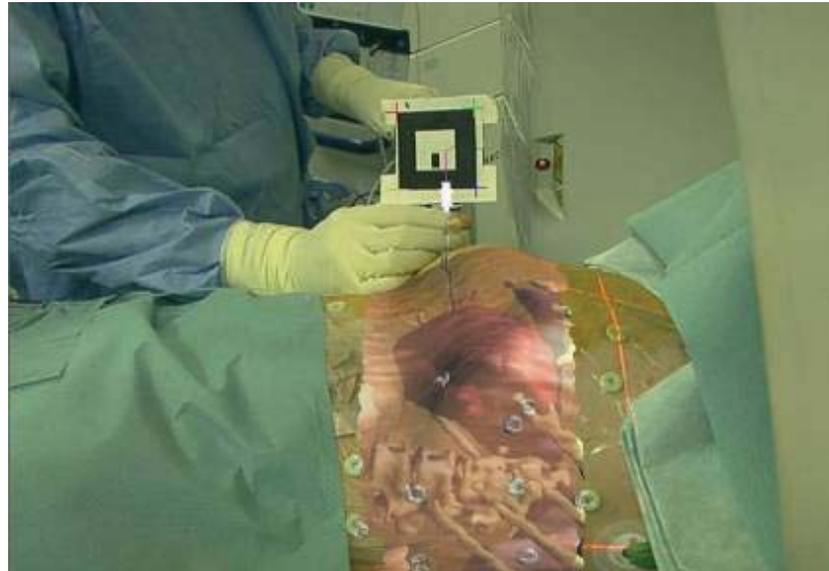
7.5 mois post-thérapie
Isodensités de 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}

Perspectives

- Combinaison de modèle biophysiques personnalisés permet théoriquement de mieux prendre en compte l'infiltration anisotrope le long des faisceaux de fibres de matière blanche et d'optimiser la thérapie
- Études rétrospectives à plus grande échelle pour valider les modèles, par exemple en étudiant dans un premier temps la localisation de la récurrence, puis études prospectives

Pour terminer

- Modélisation biophysique de l'ablation radiofréquence de tumeurs hépatiques



IHU Strasbourg

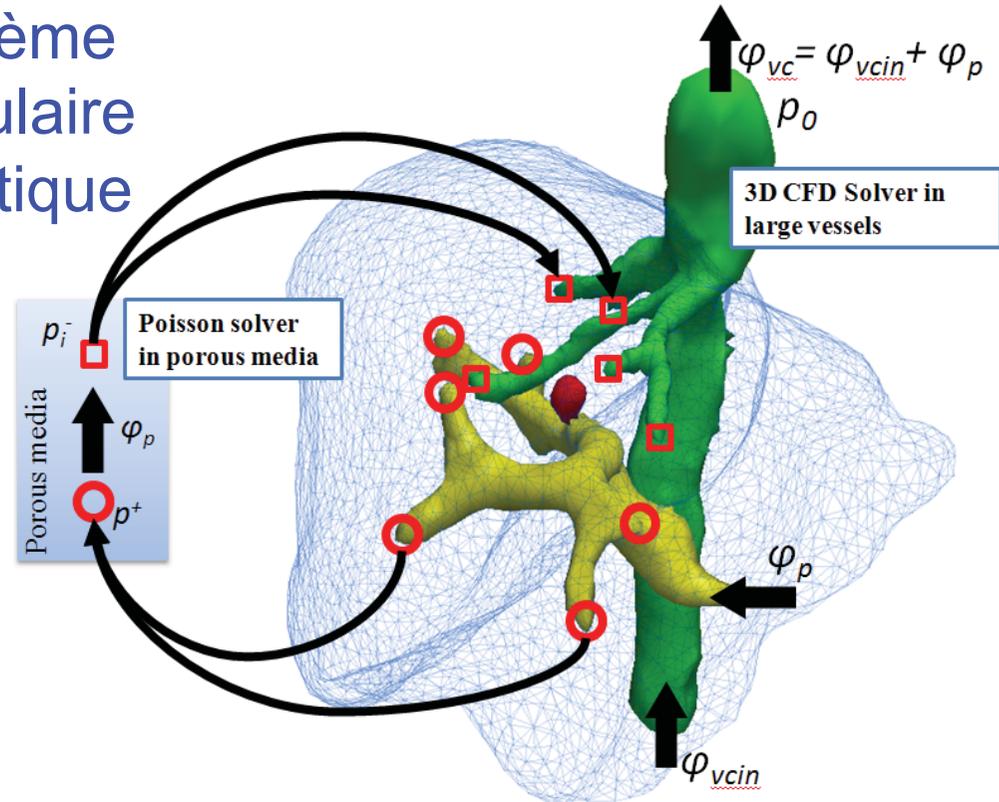
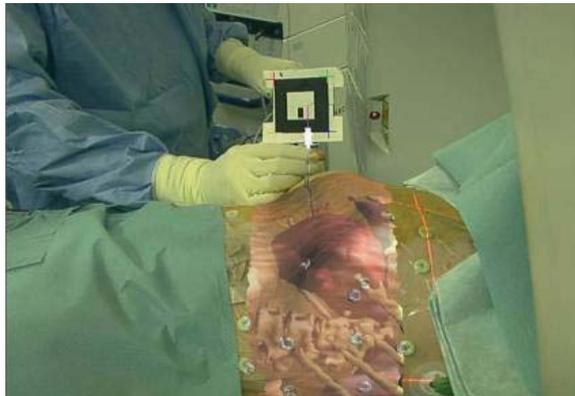
Radiologie interventionnelle

Thermoablation

Siemens Princeton
J. Hopkins Hospital
IHU Strasbourg
Inria

Modélisation des transports thermiques

Système vasculaire hépatique



Radiologie interventionnelle

C Audigier, T Mansi, H Delingette, D Comaniciu, N Ayache, *Lattice-Boltzmann methods for fast Patient-specific Model of Liver Tumor Ablation from CT images*, MICCAI 2013

Modélisation

- Principales étapes
 1. anatomie hépatique
 2. flux sanguin
 3. flux thermique
 4. mort cellulaire



1. Anatomie du foie et sa vascularisation



Réseau veineux
Veine cave en bleu ciel
Veine porte en bleu nuit

Réseau artériel en rouge

Réseau biliaire en vert
vésicule biliaire en vert

Images pré-opératoires



Nicholas Ayache
27 mai 2014

Le patient numérique personnalisé
Images, médecine & informatique



COLLÈGE
DE FRANCE⁶⁹
—1530—

Images per-opératoires



Intra-operative Zeego acquisition

Nicholas Ayache
27 mai 2014

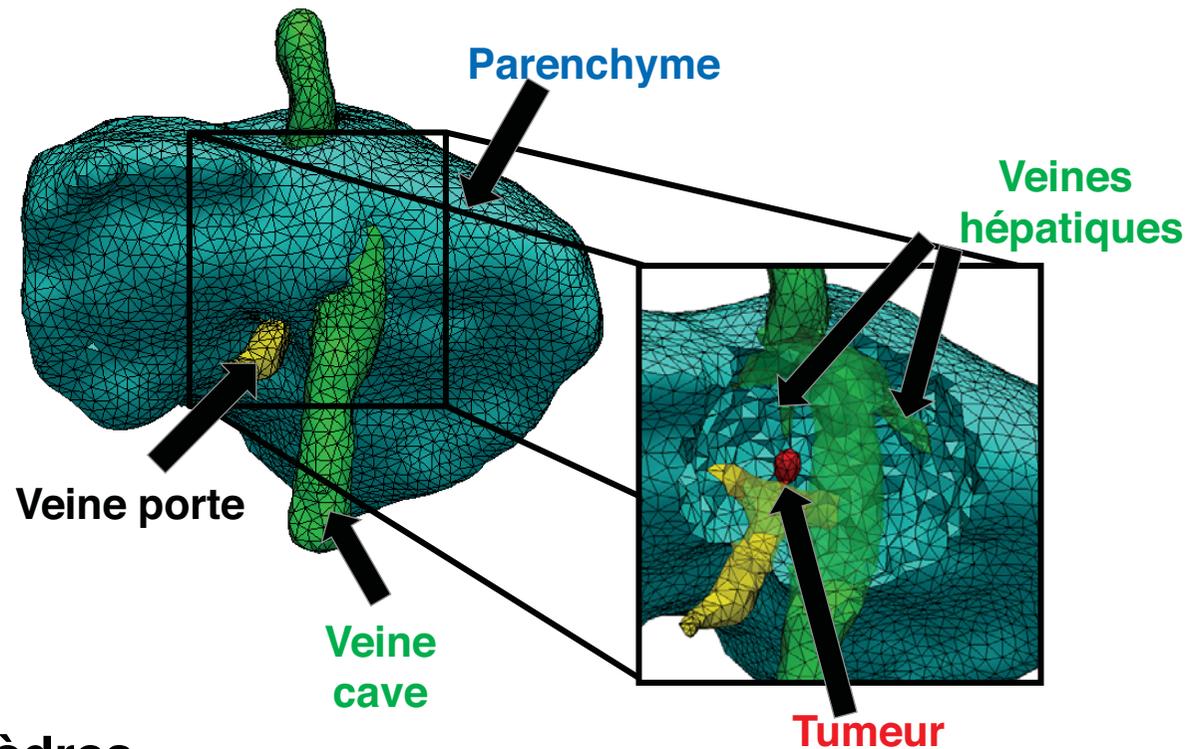
Le patient numérique personnalisé
Images, médecine & informatique



COLLÈGE
DE FRANCE 70
—1530—

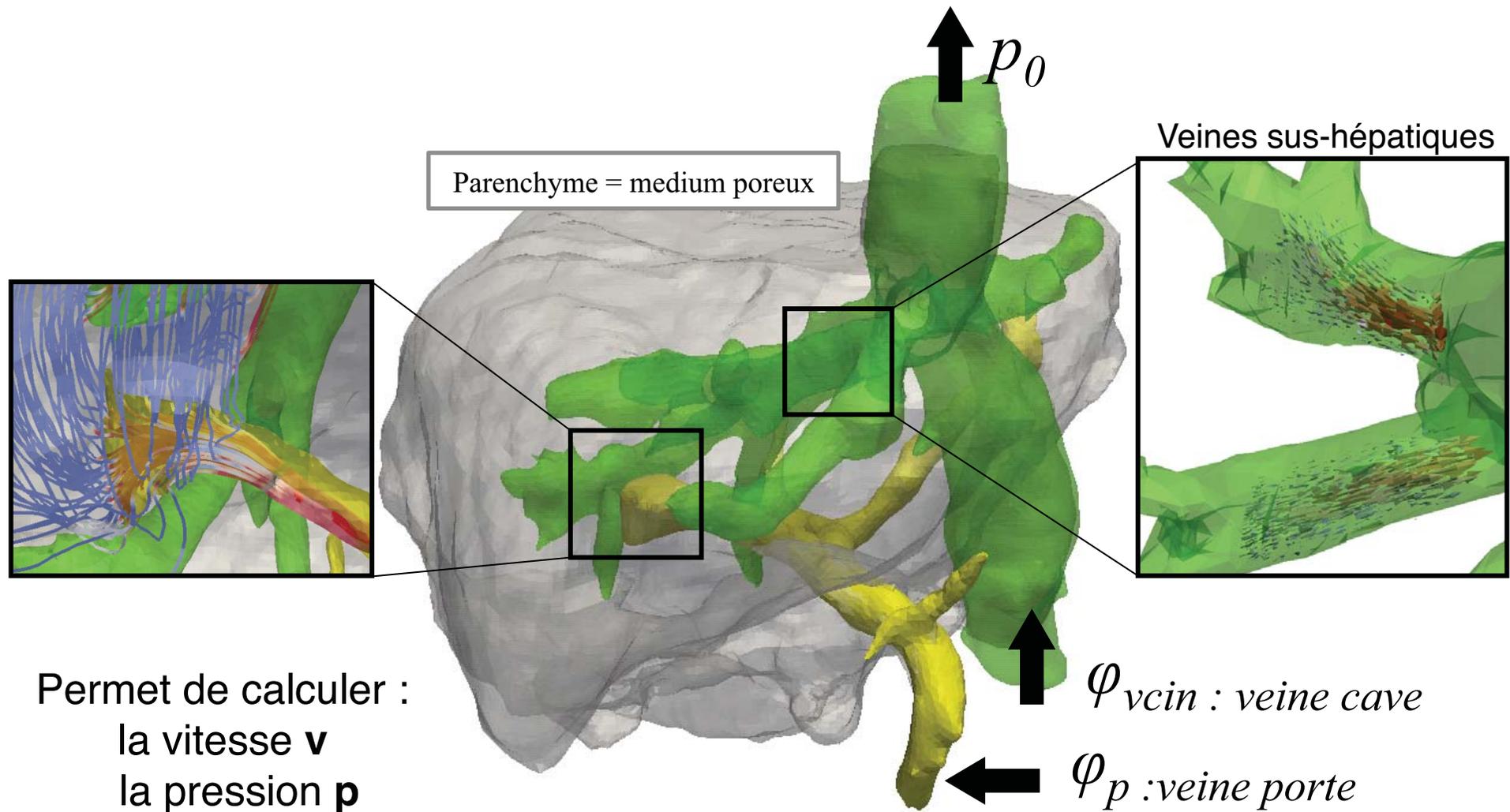
Eléments finis

Maillage tétraédrique (Cgal)



100 000 Tétraèdres

2. Modélisation du flux sanguin



Flux sanguin

- Mécanique des fluides en milieu poreux
 - Navier-Stokes modifiée

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} = -\frac{1}{\rho} \nabla \mathbf{p} + \mu_e \nabla^2 \cdot \mathbf{v} + \mathbf{F}$$
$$\mathbf{F} = -\frac{\mu(1-\epsilon)^2}{\alpha^2 \epsilon^2} \mathbf{v}$$

\mathbf{v} , vitesse
 \mathbf{p} , pression
 ρ , densité
 \mathbf{F} , force dûe
au médium poreux

μ_e , viscosité
 ϵ , porosité

Guo, Z., Zhao, T., “*Lattice-Boltzmann model for incompressible flows through porous media*”, *Physical Review E* 66, 2002

Algorithme

- Méthode de Lattice-Boltzmann
- Approche statistique pour simuler le mouvement d'un très grand nombre de particules;
- Processus de collision et de propagation
- f : fonction de distribution (dimension 3, 18 voisins)
- On obtient la densité et la vitesse du flux sanguin :

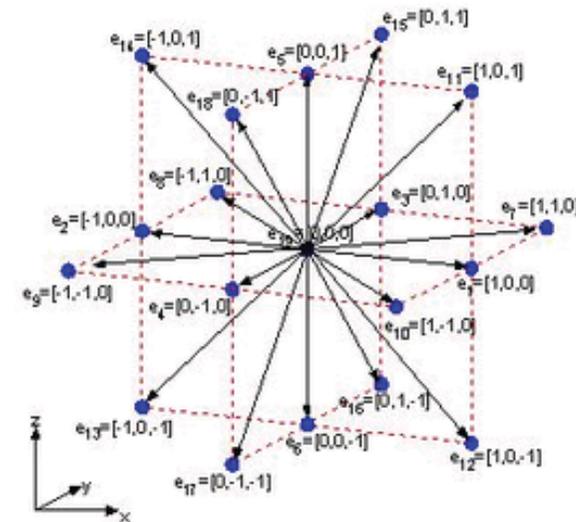
ρ : densité

$$\rho = \sum_{i=1}^{19} f_i(\mathbf{x}, t)$$

\mathbf{v} : vitesse

$$\rho \mathbf{v} = \sum_{i=1}^{19} \mathbf{e}_i f_i(\mathbf{x}, t) + \frac{\Delta t}{2} \rho \mathbf{F}$$

Thèse C. Audigier, en cours



3. Flux thermique

- Calculé avec deux modèles couplés
 - Modèle de *Pennes* dans les gros vaisseaux visibles

$$(1 - \epsilon)\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = (1 - \epsilon)Q + (1 - \epsilon)\nabla \cdot (d_t \nabla T) + H(T_{b0} - T) \quad \text{Reaction}$$

c : capacité calorifique
d : conductivité thermique

- Modèle de *Wulff-Klinger* dans le parenchyme

$$(1 - \epsilon)\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = (1 - \epsilon)Q + (1 - \epsilon)\nabla \cdot (d_t \nabla T) - \epsilon \rho_b c_b \mathbf{v} \cdot \nabla T \quad \text{Advection}$$

H. H. Pennes, "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm", J Appl Physiology, vol 85, no 1, pp 5-34, 1998

H. Klinger, "Heat transfer in perfused biological tissue I: General theory", B Math Biol, vol 36, no 0, pp 403-415, 1974

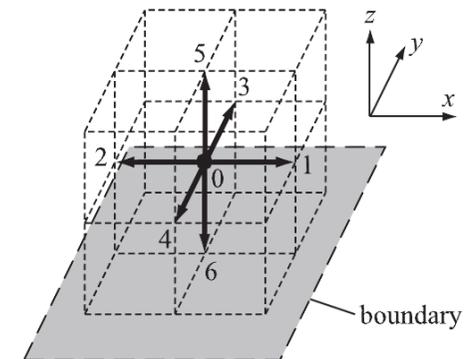
W. Wulff, "The energy conservation equation for living tissue", Biomedical Engineering IEEE Transactions on, no 6, pp 494-495, 1974

Algorithme

- Méthode de Lattice-Boltzmann

- f : fonction de distribution (dimension 3, 6 voisins)
- On obtient la température en chaque voxel

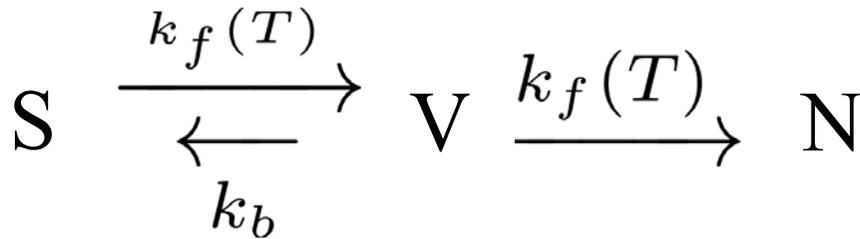
$$T = \sum_{i=1}^7 f_i(\mathbf{x}, t)$$



H. Yoshida and M. Nagaoka, “Multiple-relaxation-time lattice boltzmann model for the convection and anisotropic diffusion equation”, J Comput Phys, vol 229, no 20, pp 7774-7795, 2010

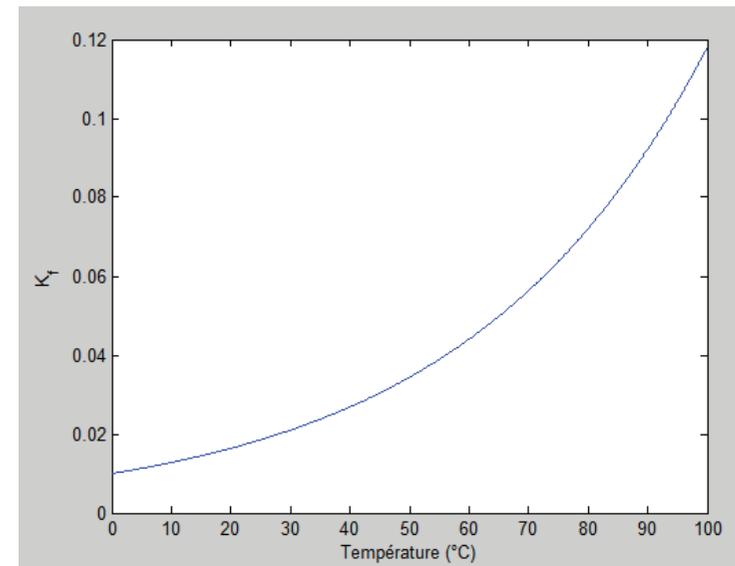
4. Mort cellulaire

- Provoquée par l'élévation de température
- Transitions statistiques entre trois états
 - sain, vulnérable, nécrosé



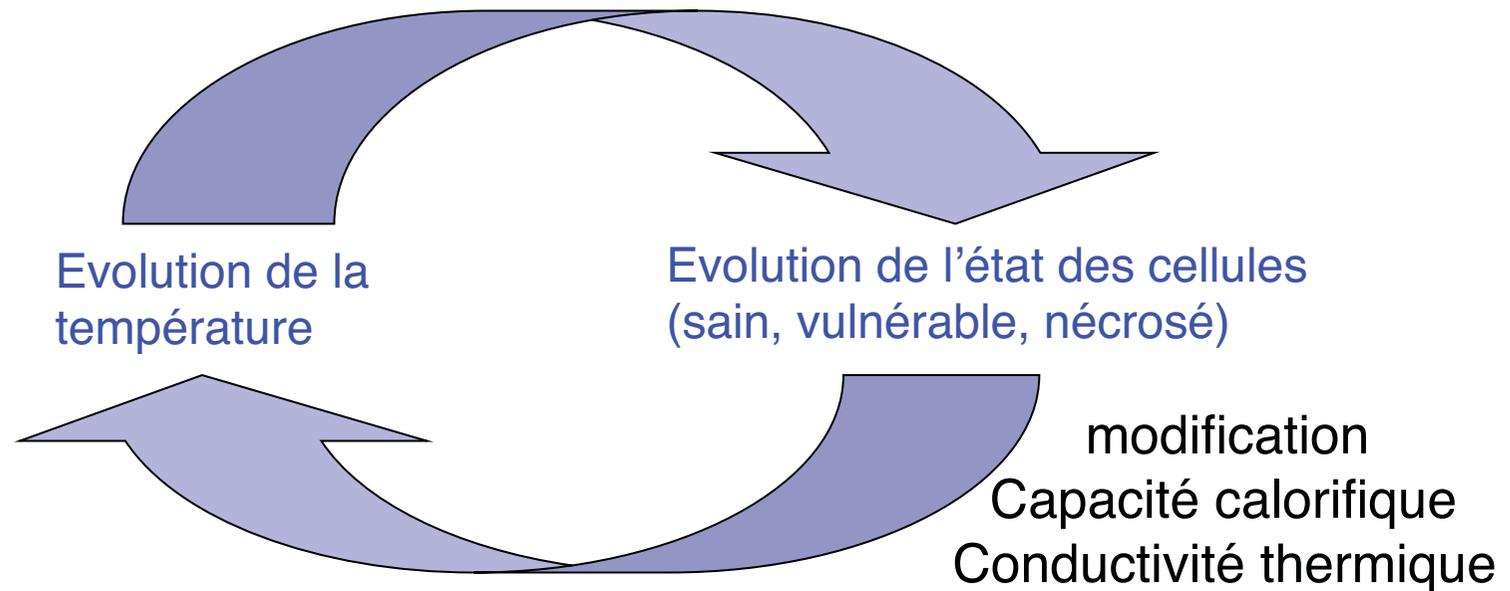
$$k_f(T) = \bar{k}_f e^{T/T_k} (1 - A)$$

$$T_k = 40.5^\circ\text{C}$$



D. O'Neill et al, "A three-state mathematical model of hyperthermic cell death", *Ann Biomed Eng*, vol 39, pp 570-579, 2011.

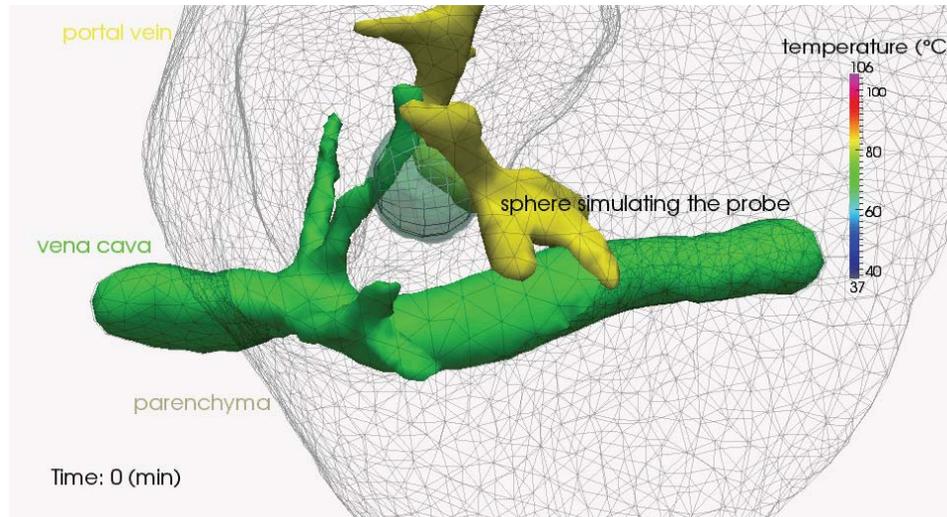
Thermoablation



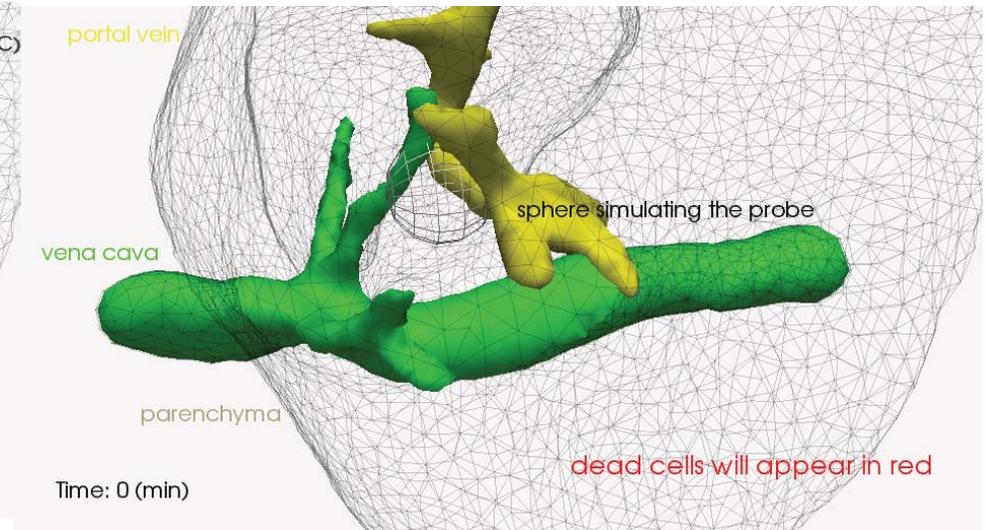
Deux phénomènes couplés

Modélisation de l'ablation

Evolution de la température

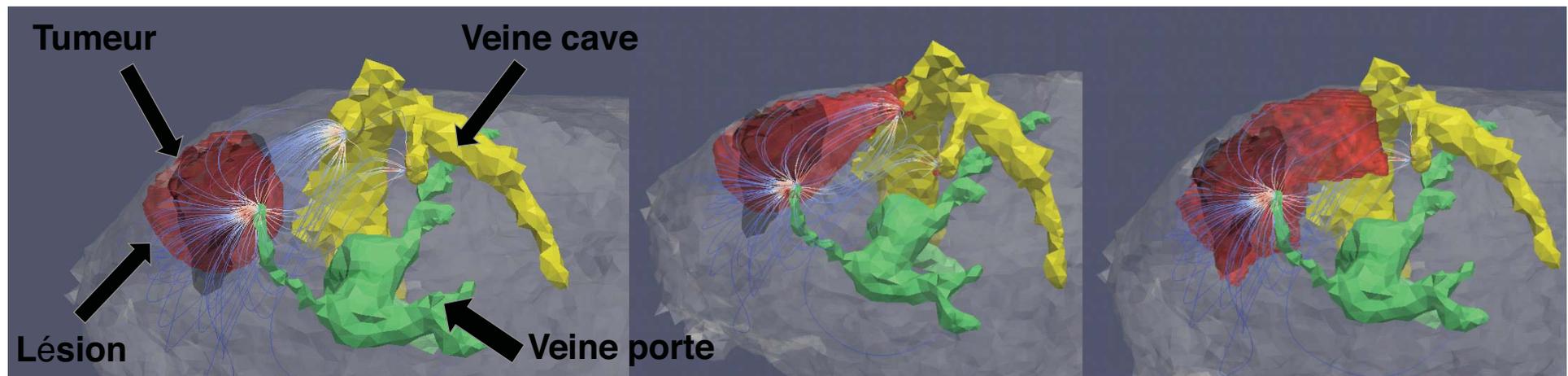


Evolution de la nécrose



C Audigier, T Mansi, H Delingette, D Comaniciu, N Ayache, *Lattice-Boltzmann methods for fast Patient-specific Model of Liver Tumor Ablation from CT images*, MICCAI 2013

Simulation et réalité



Modèle Pennes, sans advection

+ Advection parenchyme

Réalité post-opératoire

Lignes de courant dans le parenchyme

Paramètres du modèle

Choisis parmi les valeurs standard de la littérature

paramètre	description	valeur
ρ_{bl}, ρ_{ti}	densité du sang et des tissus	$1.06 \times 10^3 \text{ kg m}^{-3}$
c_{bl}	capacité calorifique du sang	$4.18 \times 10^3 \text{ J}(\text{kg K})^{-1}$
c_{ti}^A	capacité calorifique des tissus	$3.6 \times 10^3 \text{ J}(\text{kg K})^{-1}$
c_{ti}^D	capacité calorifique des tissus nécrosés	$0.67 \times 10^3 \text{ J}(\text{kg K})^{-1}$
d_{bl}, d_{ti}	conductivité thermique du sang et des tissus	$0.512 \times (1 + 0.00161 \times (T - 310)) \text{ W}(\text{m K})^{-1}$
H	coefficient de transfert de chaleur par convection	$24.4 \times 10^4 \text{ W}(\text{m}^3 \text{K})^{-1}$
ϵ	porosité	0.1
κ	perméabilité	$4.0 \times 10^{-11} \text{ m}^2$
μ	viscosité dynamique du sang	0.0035 Pa s
$\varphi_{vc_{in}}$	flux entrant dans la veine cave	2.0 L min^{-1}
φ_i	flux à travers les extrémités des veines sus-hépatiques	1.6 L min^{-1}
p_0	pression de sortie de la veine cave	3 mmHg
k_f	coefficient de mort cellulaire	$3.33 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
k_b	coefficient de guérison cellulaire	$7.77 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
T_k	paramètre du modèle de mort cellulaire	40.5°C

Paramètres critiques: à personnaliser par une mesure de température per-op

Colloque 24 Juin

09h10 Biophysical Models for Cancer Imaging

Michael Brady, *University of Oxford, United Kingdom*

09h50 Learning Clinical information from Medical Images

Daniel Rueckert, *Imperial College London, United Kingdom*

10h30 Spatiotemporal Analysis of Brain Development and Disease Progression

Guido Gerig, *University of Utah, United States*

11h10 Break

11h20 Decision Forests in Medical Image Analysis

Antonio Criminisi, *Microsoft Research, United Kingdom*

12h00 Computational Physiology: Connecting Molecular Systems Biology with Clinical Medicine

Peter Hunter, *University of Auckland, New Zealand*

14h10 Toward a Statistical Neuroscience

Olivier Faugeras, *Inria, Université de Nice Sophia Antipolis*

14h50 Model-Based Biomedical Image Analysis

James Duncan, *Yale University, United States*

15h30 Multi-Scale Image-Guided Interventions

David Hawkes, *University College London, United Kingdom*

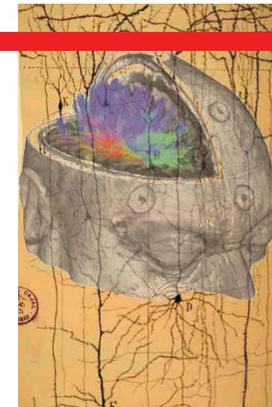
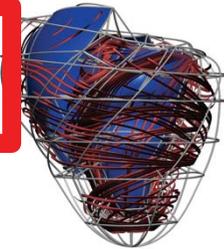
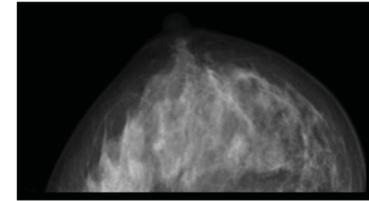
16h10 Break

16h20 Augmented Reality in the Operating Room

Nassir Navab, *Tech. Univ. Munich, Germany & J. Hopkins Univ., United States*

17h00 Towards Image-Based Personalized Medicine

Dorin Comaniciu, *Siemens Corporate Technology, United States*



- 29 avril 2014 **Sciences des images médicales : les grandes classes de problèmes + recalage**
Chirurgie du futur guidée par l'image numérique, Jacques Marescaux, *IHU Strasbourg, IRCAD*
Cardiologie du futur à l'ère du patient numérique, Michel Haïssaguerre, *CHU Bordeaux, Université Victor-Segalen, IHU LIRYC*
- 6 mai 2014 **Se repérer dans les images : recalage et segmentation**
Mesurer le cerveau numérique, Jean-François Mangin, *Neurospin Saclay*
Reconstruction d'organes dans les formes, Hervé Delingette, *Inria, Sophia Antipolis*
- 13 mai 2014 **Variabilité anatomique et fonctionnelle : atlas statistiques**
Phénotype, fonction et génotype, Bertrand Thirion, *Inria Saclay Île-de-France, CEA, DSV, I2BM, Neurospin*
Statistiques de formes et variétés anatomiques, Xavier Pennec, *Inria Sophia Antipolis*
- 20 mai 2014 **La dimension temporelle : quantifier une évolution**
La neuro-imagerie à l'ère du patient numérique, Stéphane Lehéricy, *IHU Pitié Salpêtrière*
Biomarqueurs d'imagerie dans les pathologies cérébrales, Christian Barillot, *CNRS, Inserm, Inria Rennes*
- 27 mai 2014 **Imagerie des tumeurs : modèles biophysiques pour mesurer et prédire**
Neurochirurgie guidée par l'image, Emmanuel Mandonnet, *Hôpital Lariboisière*
Radiothérapie guidée par l'image, Jocelyne Troccaz, *TIMC Grenoble, CNRS*
- 03 juin 2014 **Imagerie microscopique in vivo : mosaïques numériques et indexation**
Les enjeux médicaux de l'endomicroscopie, Jean-Paul Galmiche, *CHU Nantes*
Des étoiles aux cellules, de la recherche à l'entreprise, Sacha Loiseau, *Mauna Kea Technologies*
- 10 juin 2014 **Le cœur numérique personnalisé : diagnostic, pronostic et thérapie**
Images et signaux cardiaques : état de l'art et futur, Pierre Jaïs, *CHU Bordeaux, Université Victor-Segalen, IHU LIRYC*
Vers un système vasculaire numérique, Jean-Frédéric Gerbeau, *Inria UPMC*
- 17 juin 2014 **Réalité virtuelle, simulation, et perspectives**
Réalité augmentée en endoscopie et chirurgie, Luc Soler, *IRCAD/IHU, Strasbourg*
Simulation en médecine : présent et futur, Stéphane Cotin, *Inria*

