

Rapport de projet

"MRI Based Bayesian Personalization of a Tumor Growth Model" (2016)

M. Lê, H. Delingette, J. Kalpathy-Cramer, E. Gerstner, T. Batchelor, J. Unkelbach, N. Ayache

Axel Elaldi, Alexandre Filiot

21 mars 2019

Problématique

L'objectif de cet article est d'estimer, spécifiquement à un patient, les paramètres caractérisant l'évolution d'une tumeur cérébrale particulièrement maligne, le glioblastome multiforme (GBM). Une estimation précise de ces paramètres, ainsi que l'accès à l'incertitude autour de cette estimation, permet de prédire l'évolution future de la tumeur et proposer un traitement thérapeutique adapté.

À l'aide d'images IRM d'un patient prises à deux instants différents et suffisamment espacés, un médecin segmente les zones tumorales. Ces frontières de segmentation sont égales à des isovaleurs typiques de la densité de la tumeur. À l'aide de ces segmentations, l'objectif est d'estimer les paramètres de l'évolution de la tumeur reliés à une équation de type réaction-diffusion. L'article d'intérêt propose une méthode d'estimation Bayésienne de ces paramètres, permettant de connaître l'incertitude de la modélisation dans le cas spécifique d'un patient.

Dans la partie 1 de ce rapport, nous présenterons le modèle d'évolution de la tumeur. La partie 2 est dédiée au pré-processing des données ainsi qu'à la méthode de recalage d'images. Les parties 3 et 4 se concentrent sur la méthode de simulation numérique du modèle de diffusion. Nous présentons les trois méthodes de personnalisation dans la partie 5 avant de détailler les résultats de l'article ainsi que ceux de notre implémentation, parties 6 et 7.

1 Modèle d'évolution d'une tumeur

L'article se base sur un modèle d'évolution de tumeur sous forme d'une équation de réaction-diffusion. Cette équation permet de modéliser la tumeur à un niveau macroscopique. Ceci signifie que la tumeur est modélisée selon sa densité spatiale. Murray (2002) [13] fait partie des premiers à utiliser ce type de modèle pour décrire l'évolution spatio-temporelle d'une tumeur. Ce modèle se base sur deux principes. Le premier concerne la prolifération des cellules en un point donné. Cette prolifération se fait selon un terme logistique de paramètre ρ . Le second concerne la diffusion de la tumeur dans l'espace. Cette diffusion se fait selon une matrice D qui modélise la vitesse ainsi que les directions de diffusion de la tumeur. L'équation de réaction-diffusion utilisée est dit équation FKPP pour Fisher, Kolmogorov,

Petrovsky, Piscounov, dont la résolution a été largement étudiée ces dernières décennies :

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

Cette équation permet de régir la densité spatio-temporelle u de la tumeur. Nous pouvons noter deux choses importantes dans cette équation. Tout d'abord concernant la matrice D . Nous savons que la tumeur n'évolue pas de la même façon dans tous les types de tissus, que ce soit en terme de vitesse ou de direction. Ainsi, l'évolution d'une tumeur n'est pas isotrope. C'est pourquoi le terme D est primordial, car lui seul caractérise l'anisotropie de cette évolution. Ce terme est une matrice diagonale 3×3 dont les termes diagonaux définissent la capacité de diffusion de la tumeur dans un tissu. L'article se basant sur les travaux de [5], les auteurs considèrent que la tumeur évolue de façon isotrope dans la matière grise et dans la matière blanche, mais avec un coefficient de diffusion différent. La diffusion est plus rapide dans la matière blanche que dans la matière grise. D vaut donc $D = d_w I$ dans la matière blanche et $D = (d_w/10)I$ dans la matière grise, où I est la matrice unité de dimension 3×3 .

Intéressons nous maintenant au terme de prolifération logistique. La modélisation d'une tumeur utilise un terme logistique car la densité de celle-ci ne peut devenir infinie en un point, contrairement à la prolifération exponentielle. En effet, la quantité de ressources nécessaires à la prolifération de la tumeur étant finie, les auteurs utilisent donc un terme de prolifération physiquement sensé.

Enfin, cette équation possède des contraintes spatiales. En effet, la tumeur ne peut pas se propager dans certaines zones. Elle est contrainte à rester à l'intérieur du crâne et ne peut se propager d'un cortex à l'autre en passant par certain type de tissus. Il est donc nécessaire de définir une frontière physique à la prolifération de la tumeur et d'introduire un terme de contrainte dans le modèle. En l'occurrence, on impose une condition de Neumann aux frontières du domaine Ω , qui représente la zone accessible à la tumeur.

$$D\nabla u \cdot \vec{n}_\Omega = 0 \quad (2)$$

Ce modèle est donc régit par deux paramètres D et ρ . Ce sont ces deux paramètres qui doivent être personnalisés pour chaque patient. Nous allons voir dans la suite quelles sont les données utilisées pour réaliser cette estimation.

2 Données et pré-processing

Une partie essentielle de l'article en lien avec le cours est le traitement des images avant leurs utilisations. En effet, pour réaliser l'estimation des paramètres du modèle de réaction-diffusion, les auteurs utilisent 5 images prises avec des modalités ou des temporalités différentes sur un même patient. Ces différentes images sont visibles sur la figure 1. Il faut donc pouvoir recaler les images les unes avec les autres, ainsi qu'extraire les différentes zones du cerveau (matière grise, matière blanche, crâne, liquide cérébro-spinal) et séparer les deux hémisphères. La partie qui nous intéresse concerne le recalage entre les différentes images. Nous allons donc dans la suite exposer les deux techniques utilisées dans l'article.

2.1 Les différentes captures

Pour l'estimation des paramètres du modèle, il est nécessaire d'utiliser deux modalités d'IRM. L'une est appelé T1Gd (*T1 with Gadolinium contrast agent*) et l'autre T2-FLAIR (*T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery*). Chacune de ces modalités est prise à deux instants t_1 et t_2 . Une dernière modalité est un IRM FA (*Fractional Anisotropy*), uniquement pris au temps t_1 . En plus de cela, un médecin segmente à la main la tumeur sur les modalités T1Gd et T2-FLAIR aux deux temps t_1 et t_2 . Une première approximation est effectuée par les auteurs, en indiquant que les frontières des précédentes segmentations correspondent à une densité u connue. Ainsi, pour les images du T1Gd, la segmentation d'un médecin

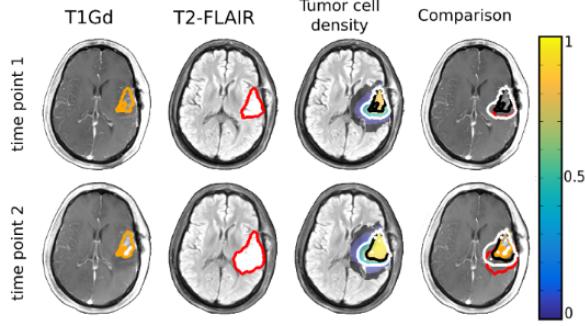


Figure 1: (Left) The proliferative rim is outlined in orange on the T1Gd MRI at two different time points; (Middle Left) The edema is outlined in red on the T2-FLAIR MRI at two different time points. The edema encloses the proliferative rim; (Middle Right) Tumor cell density computed with the reaction-diffusion model. The black (resp. white) line is the threshold values τ_1 (resp. τ_2) corresponding to the T1Gd (resp. T2-FLAIR) abnormality; (Right) Comparison between the clinician segmentation and the contours from the model.

FIGURE 1 – Les différentes modalités d’IRM utilisées pour un patient. Figure tirée de l’article.

indique généralement une frontière d’isodensité normalisée $u = \tau_{T1Gd} := \tau_1 = 80\%$. Pour les IRM T2-FLAIR, il s’agit d’un seuil $\tau_{T2-FLAIR} := \tau_2 = 16\%$.

2.2 Recalage rigide

La première étape consiste à recaler l’image T2-FLAIR à t_1 sur l’image T1Gd à t_1 , puis faire la même chose pour t_2 . Les images des deux modalités sont prises au même moment, donc la tumeur n’a pas modifié la structure du cerveau entre les deux prises du T1Gd et du T2-FLAIR. On peut donc utiliser un recalage rigide, qui consiste en une rotation et/ou une translation. En plus de cela, un recalage rigide entre la modalité IRM FA à t_1 et T1Gd à t_1 est effectué pour aligner la matière grise, la matière blanche ainsi que le fluide spino-cérébral.

Nous sommes dans un problème à 3 dimensions, le recalage est donc caractérisé par trois paramètres de rotation et trois paramètres de translation. Le problème est le suivant :

$$TR(X_{t_i}) = X'_{t_i} = R_{t_i}X_{t_i} + T_{t_i}$$

où R_{t_i} est une matrice de rotation, T_{t_i} est la matrice de translation, X_{t_i} sont les coordonnées des pixels de l’image à recaler et X'_{t_i} sont les coordonnées des pixels une fois la transformation effectuée pour le temps t_i .

Après transformation, le pixel (x''_n, y''_m) (où (n, m) sont les indices du pixel dans la grille de discréétisation de T2-FLAIR, qui est de taille $N \times M$) est envoyé sur le pixel (x'_n, y'_m) . Or, cette dernière coordonnée n’est pas forcément sur la grille de discréétisation de l’image T1Gd. Il faut donc pouvoir interpoler la valeur de l’intensité des pixels de l’image T2-FLAIR après transformation sur la grille de discréétisation de l’image T1Gd pour pouvoir comparer les intensités des deux images. Pour cela, nous partons d’un pixel sur la grille de discréétisation de la modalité T1Gd. Notons (x_n, y_m) les coordonnées de ce pixel et $g(x_n, y_m)$ l’intensité de ce pixel dans l’image T1Gd. La transformée inverse est appliquée à ce pixel, ce qui donne les coordonnées $(x'_n, y'_m) = TR^{-1}(x_n, y_m)$ dans la grille de discréétisation de la modalité T2-FLAIR. On cherche donc à connaître l’intensité $f(TR^{-1}(x_n, y_m)) = f(x'_n, y'_m)$ qui est l’intensité de l’image T2-FLAIR au pixel (x'_n, y'_m) . Sauf que cette intensité n’est pas définie. Une méthode d’interpolation est donc utilisée. Cette interpolation peut se faire de plusieurs manières (bilinéaire,

plus proche voisins...). On aboutit finalement à une image $f(TR^{-1}(x_n, y_m))$ où les indices (n, m) sont les indices du pixel dans la grille de discréétisation de T1Gd, qui correspond à l'intensité de l'image du T2-FLAIR après recalage et interpolation.

Pour trouver les paramètres de la transformation, les auteurs ne spécifient pas l'algorithme utilisé. Cependant, plusieurs méthodes peuvent être utilisées. Elles consistent à minimiser une fonction de coût. Différentes fonctions de coût sont possibles, mais la plus intuitive est la suivante :

$$E(\theta) = \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M (f(TR^{-1}(x_n, y_m)) - g(x_n, y_m))^2$$

Après minimisation de cette fonction, nous obtenons les paramètres du recalage.

2.3 Recalage non-linéaire : FNIRT

La deuxième étape est un recalage entre t_2 et t_1 , uniquement pour la modalité T1Gd. Pour effectuer ce recalage, les auteurs utilisent une méthode appelée FNIRT, qui est un recalage non-linéaire. Ce type de recalage est utilisé car l'évolution de la tumeur entre t_1 et t_2 a pu modifier certaines structures locales du cerveau. FNIRT signifie FMRIB's (le nom de la librairie) Non-linear Image Registration Tool. Ce recalage permet de prendre en compte des déformations locales et est une combinaison entre une transformation affine et un terme non linéaire.

$$TR(X) = X' = C * S * R * X + T + D$$

C est la matrice de cisaillement, qui possède six paramètres. S est la matrice d'échelle, qui possède trois paramètres. R est la matrice de rotation, qui possède trois paramètres. T est la matrice de translation, qui possède trois paramètres. Et enfin, la transformation qui donne à cette méthode son caractère local, la matrice

$$D = \begin{bmatrix} d_x(x, y, z) \\ d_y(x, y, z) \\ d_z(x, y, z) \end{bmatrix}$$

qui correspond au champs de distorsion. Ces distorsions sont des combinaisons linéaires de fonctions de base, qui dans le cas de FNIRT sont des combinaisons quadratiques ou cubiques de spline. Pour trouver les paramètres de cette transformation, la même fonction de coût que pour le recalage rigide est optimisée.

Un problème majeur lors du recalage non-linéaire de t_2 sur t_1 est la présence bien plus importante de la tumeur à t_2 . L'algorithme de recalage peut être trompé par celle-ci, en pensant qu'il faut diminuer localement la taille de la tumeur de manière à faire correspondre les tailles entre t_2 et t_1 . Pour éviter de modifier la structure de la tumeur à t_2 , la segmentation du médecin sur la modalité T2-FLAIR au temps t_2 est utilisée. Tous les pixels contenus à l'intérieur de la zone segmentée, c'est à dire correspondant à la tumeur, ne sont pas pris en compte dans le calcul de la fonction de coût à minimiser.

2.4 Extraction des zones isotropiques

La dernière étape intéressante est la séparation des différentes zones du cerveau. En effet, il est important de pouvoir séparer la matière grise et la matière blanche qui ne possèdent pas le même coefficient de diffusion. Il est aussi nécessaire de connaître les limites de ces zones pour connaître les frontières de l'équation de réaction-diffusion. Cette étape est effectuée sur la modalité IRM FA prise à t_1 . Une fois cette séparation faite et en connaissant les paramètres de la transformation rigide effectuée précédemment, il est possible de connaître la nature d'un pixel de l'image T1Gd prise à t_1 . Le résumé du pré-processing est illustré dans la figure 2, qui est tirée directement de l'article.

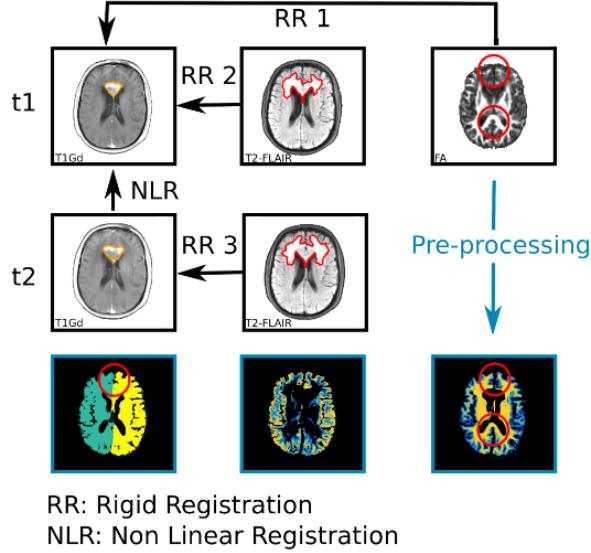


Figure 2: First row: Registration pipeline at time t_1 of the T1Gd, T2-FLAIR, and FA. Middle row: Registration pipeline at time t_2 of the T1Gd, and T2-FLAIR. Bottom row, from left to right: segmentation of the left and right hemispheres to ensure the falk cerebri is labeled as CSF; gray matter segmentation; white matter segmentation.

FIGURE 2 – Étapes du pré-processing des données. Figure tirée de l’article.

3 Méthode numérique pour la simulation du modèle de réaction-diffusion

Pour pouvoir estimer les paramètres du modèle de réaction-diffusion, deux familles de méthodes sont proposées. La première (section 5.1), relie linéairement les paramètres ($\sqrt{D/\rho}, 2\sqrt{\rho D}$) du modèle à des grandeurs calculées à partir de simulations synthétiques en milieu isotrope. Ces relations permettent ensuite de prédire les paramètres de diffusion sur la base des segmentations des tumeurs et ne nécessite donc aucune simulation personnalisée (on fait donc davantage confiance au modèle). En revanche, les deux autres méthodes, présentées sections 5.2 et 5.3, optimisent les paramètres du modèle en comparant successivement les données réelles du patient et les données obtenues en simulant l’évolution de la tumeur (une assimilation de données à proprement parler, où les données réelles occupent plus d’importance). Pour chacune des méthodes, il est donc nécessaire de développer une méthode numérique pour la simulation de la croissance de la tumeur.

À cet effet, une des contributions de l’article est de proposer une méthode de simulation du problème contraint (1) qui n’avait été auparavant jamais utilisée pour la simulation d’une tumeur cérébrale. Cette simulation se base sur la méthode de Lattice Boltzmann (LBM). L’article reprend les travaux précédents de [15] [17] [1] en appliquant LBM à la croissance des glioblastomes multiformes. Cette méthode permet de considérer la prolifération et la diffusion des cellules tumorales comme étant des particules se percutant et se déplaçant sur une grille de l’espace. Cette méthode est utilisée ici car elle est hautement parallélisable et permet donc de simuler l’évolution de la tumeur de façon plus rapide que les méthodes numériques traditionnellement utilisées. Contrairement à d’autres méthodes plus classique de différences finies, LBM ne requiert pas d’inversion coûteuse de matrices. Ce qui est le cas de la méthode de différences finies de type schéma de Crank-Nicolson ([16]). L’inconvénient majeur de cette méthode est sa lenteur d’exécution. En effet, celle-ci nécessite d’inverser une matrice proportionnelle à la taille de notre image, i.e. $\approx 10^6$, ce qui n’est plus convenable dès lors que l’on utilise des images à haute ou très haute résolution. Plus de détails seront donnés dans la partie 7 dédiée à notre implémentation.

4 Initialisation des simulations

Les méthodes numériques précédentes permettent de simuler l'évolution de la densité cellulaire de la tumeur dans le temps. Pour démarrer cette simulation, elle suppose connue la densité à l'instant initial. Or, avec les images IRM utilisées, il est impossible de connaître cette densité sur l'ensemble de l'image. Nous pouvons la connaître uniquement sur la frontière de la zone délimitée par le médecin. En effet, nous savons que sur cette frontière est fonction de la modalité et correspond à un seuil fixé cliniquement (τ_1 et τ_2). Il faut donc utiliser une méthode d'initialisation permettant d'extrapoler la densité sur l'ensemble de l'image, uniquement à l'aide de la connaissance des segmentations sur les différentes modalités et aux différents temps. Pour cela, l'article propose d'utiliser l'algorithme *tumor tail extrapolation*. Les sections suivantes visent à développer les grandes lignes de cette méthode. Pour plus de détails, nous pouvons nous référer à l'article [9].

4.1 Solution asymptotique

L'algorithme d'extrapolation nécessite de considérer une forme de solution particulière de l'équation de réaction-diffusion. Cette solution est la solution asymptotique, qui prend la forme d'une onde

$$u(x, t) = u(x - ct) = u(\xi)$$

où n est la direction du mouvement dans le domaine infini et c est la vitesse de propagation de l'onde régit par la relation $c = 2\sqrt{\rho n^T D n}$. On peut insérer cette forme de solution dans l'équation de réaction-diffusion et obtenir

$$n^T D n \frac{d^2 u}{d\xi^2} + c \frac{du}{d\xi} + \rho u(1 - u) = 0$$

qui n'a pas de solution analytique simple.

4.2 Approximation autour d'une valeur de u^*

Pour trouver une solution analytique, l'approche consiste à trouver une solution dans un voisinage de ξ^* . On pose $u(\xi^*) = u^*$. En approximant $u(1 - u)$ par $u(1 - u^*)$, nous obtenons une nouvelle équation différentielle possédant une solution analytique simple.

$$n^T D n \frac{d^2 u}{d\xi^2} + c \frac{du}{d\xi} + \rho u(1 - u^*) = 0$$

Cette solution est, pour un proche voisinage de ξ^*

$$u(\xi)_{\xi \sim \xi^*} = u^* e^{-\lambda(1 - \sqrt{u^*})\xi}$$

où $\lambda = \sqrt{\rho/(n^T D n)}$

4.3 Voisinage infiniment petit

En faisant tendre le voisinage de u^* vers 0, l'on peut montrer le résultat suivant :

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

où Γ est l'ensemble des points situés sur la frontière de la segmentation du médecin et u_0 la densité correspondante. Cette équation peut être résolue par des algorithmes que nous ne détaillerons pas ici. Il est donc possible, à partir de cette équation, de trouver la carte de densité de la tumeur au temps d'initialisation t_1 où nous connaissons une segmentation de celle-ci. Il reste encore un problème à résoudre. En effet, cette équation permet de résoudre l'équation de réaction-diffusion sans la condition de frontière de Neumann, qui empêche la tumeur de proliférer dans certaines zones du cerveau.

4.4 Prise en compte de la frontière de Neumann

Pour prendre en compte cette frontière, nous allons diviser la solution en deux parties. L'une qui permet de répondre à la condition $u(\Gamma) = u_0$ et l'autre à la condition de Neumann. Notons cette superposition $\tilde{u} = \tilde{u}_{nb} + \tilde{u}_{ref}$. La première partie est régie par

$$\frac{\sqrt{\nabla \tilde{u}_{nb} \cdot (D \nabla \tilde{u}_{nb})}}{\sqrt{\rho} \tilde{u}_{nb} (1 - \sqrt{\tilde{u}_{nb}})} = 1, \quad \tilde{u}_{nb}(\Gamma) = u_{nb}(\Gamma) \quad (3)$$

et la deuxième partie par

$$\frac{\sqrt{\nabla \tilde{u}_{ref} \cdot (D \nabla \tilde{u}_{ref})}}{\sqrt{\rho} \tilde{u}_{ref} (1 - \sqrt{\tilde{u}_{ref}})} = 1, \quad \tilde{u}_{ref}(\partial\Omega) = -\frac{n_{\partial\Omega}^T D n}{\sqrt{n_{\partial\Omega}^T D n_{\partial\Omega}} \sqrt{n^T D n}} \tilde{u}_{nb}(\partial\Omega) \quad (4)$$

et

$$\tilde{u}(\Gamma) = \tilde{u}_{nb}(\Gamma) + \tilde{u}_{ref}(\Gamma) = u_{nb}(\Gamma) + \tilde{u}_{ref}(\Gamma) = u_0 \quad (5)$$

De fait, les équations (3) à (5) permettent de définir un algorithme itératif pour approximer la solution finale \tilde{u} .

Algorithm 1 Tumor tail extrapolation

```

Require: Initialisation de  $u_{nb}^0 = u_0$  et  $i = 0$ 
while Condition de Neumann mal approximée do
     $i = i + 1$ 
    Calculer  $\tilde{u}_{nb}^i$  à l'aide de la partie 4.3 et l'équation 3
    Calculer  $\tilde{u}_{ref}^i(\partial\Omega)$  à l'aide de l'équation 4
    Calculer  $\tilde{u}_{ref}^i$  à l'aide de la partie 4.3 et l'équation 4
     $u_{nb}^i = u_0 - \tilde{u}_{ref}^i(\Gamma)$ 
end while
 $\tilde{u} = \tilde{u}_{nb}^i + \tilde{u}_{ref}^i$ 

```

5 Estimation des paramètres

Nous sommes désormais en mesure de simuler, pour une trajectoire de temps T donné, la croissance de la tumeur. Nous allons maintenant présenter les trois méthodes de personnalisation de modèle comparées dans l'article. La troisième méthode est l'apport le plus important de l'article. Pour notre part, nous n'avons pu tester que la première méthode de personnalisation pour des raisons de capacités de calculs. Ici, il s'agit bien d'un problème de personnalisation d'un modèle biomécanique et non pas dans une régularisation des données. De plus, l'assimilation des données se fait à l'aide d'une méthode variationnelle pour les trois méthodes d'estimations. C'est à dire que nous utilisons l'ensemble des données à disposition pour un patient pour personnaliser le modèle.

5.1 Analyse asymptotique

Pour confronter leurs résultats, les auteurs utilisent en premier lieu l'approche de Swanson et al. (2007), visant à relier l'indice d'invisibilité $\lambda = \sqrt{D/\rho}$ à des caractéristiques volumiques de la tumeur. Le principe de la méthode se base sur une approche asymptotique. Nous l'avons vu, la solution de l'équation FKPP (Fisher, Kolmogorov, Petrovsky, Piscounov) (1) ne possède pas de forme explicite. Cependant, en supposant le domaine infini, ainsi que les paramètres D et ρ constants dans le temps et

l'espace, cette équation possède une solution d'onde sphérique (en 3D) (*travelling wave*), de la forme $u(x, t) = U(x - vt) := u(\xi)$. En combinant les deux ouvrages de J. Murray (*Mathematical biology, Vol. 1 (2001), Vol.2 (2002)*), et en reprenant les travaux de Kolmogoroff et al. (1937), l'équation FKPP possède une solution sous forme d'onde $u(\xi)$ si et seulement si v , la vitesse asymptotique de propagation de l'onde, est supérieure ou égale à $v = 2\sqrt{\rho D}$ où D est le coefficient de diffusion¹. De fait, la connaissance de v et ρ détermine exactement les valeurs de $D = v\lambda/2$ et $\rho = v/(2\lambda)$. L'idée de la méthode sphérique asymptotique est donc de relier linéairement, sur la base d'observations cliniques, les paramètres (v, λ) respectivement à $r_{T2-FLAIR} - r_{T1Gd}$ et $\sqrt{v_1 v_2}$ où :

$$v_1 = \frac{r_{T1Gd}^{t_2} - r_{T1Gd}^{t_1}}{dt} \quad \text{et} \quad v_2 = \frac{r_{T2-FLAIR}^{t_2} - r_{T1Gd}^{t_1}}{dt} \quad (6)$$

En utilisant une grille isotropique de taille $201 \times 201 \times 201$ avec $\Delta x = 1\text{mm}$, les auteurs ont simulé 200 jours d'évolution de la tumeur, de densité Gaussienne en $t = 0$ pour 15 valeurs de $D \in [0.02, 1.5] \text{ mm}^2.\text{jour}^{-1}$ et de $\rho \in [0.002, 0.2] \text{ jour}^{-1}$. Avec ce total de 225 simulations, les relations suivantes ont pu être établies :

$$\begin{cases} \lambda &= \sqrt{D/\rho} = a_\lambda \sqrt{(r_{T2-FLAIR}^{t_2} - r_{T1Gd}^{t_2})(r_{T2-FLAIR}^{t_1} - r_{T1Gd}^{t_1})} + b_\lambda \\ v &= 2\sqrt{D\rho} = a_v \sqrt{v_1 v_2} + b_v \end{cases} \quad (7)$$

avec $a_\lambda = 0.13$, $b_\lambda = 0.23 \text{ mm}$, $a_v = 1$, $b_v = 0$. Une fois ces paramètres déterminés, il est alors possible d'inférer les valeurs de λ et v , et a fortiori celles de D et ρ , pour un patient spécifique, en relevant sur l'IRM les 4 mesures rayons de la tumeur à t_1 et t_2 .

5.2 BOBYQA

La première méthode d'estimation possède une limite majeure. Elle considère le milieu de propagation de la tumeur comme isotrope et homogène. Une seconde méthode est donc proposée par l'article pour pallier cette hypothèse a priori trop simplificatrice. Cette méthode utilise l'algorithme d'optimisation BOBYQA, qui permet d'optimiser une fonction $F(\theta)$ sans calculer ses dérivées. Tout ce dont l'algorithme BOBYQA a besoin est de connaître la sortie $F(\theta)$ pour des valeurs de θ données.

Dans le cas de la modélisation de l'évolution d'une tumeur, l'objectif est de trouver le couple de paramètres $\theta = (D, \rho)$ optimal tel que l'équation de réaction-diffusion simule de façon réaliste la propagation de la tumeur entre t_1 et t_2 , et ce pour un patient donné. Dans ce cas, la fonction F doit pouvoir quantifier la précision du modèle par rapport aux données réelles. Cet indice est défini comme suit.

Pour un paramètre $\theta = (D, \rho)$, une initialisation de la carte de densité de la tumeur à t_1 à l'aide de l'algorithme d'extrapolation est effectuée. Cette initialisation est basée sur la capture T1Gd à t_1 , pour que l'isovalue de densité $\tau_{t_1, T1Gd}$ de la carte de densité initiale soit superposée avec la segmentation de la tumeur par le médecin sur la capture T1Gd à t_1 . Sur cette carte de densité initiale, le contour de l'isovalue $\tau_{t_1, T2-FLAIR}$ est extrait puis comparé au contour de la segmentation de la tumeur par le médecin sur la capture T2-FLAIR. Cette comparaison est faite à l'aide de la distance d'Hausdorff, qui donne un premier indice de performance H_1 pour le paramètre θ ².

Ensuite, à l'aide de cette carte de densité initiale, la simulation de la propagation de la tumeur avec l'algorithme LBM est lancée jusqu'au temps t_2 . La carte finale de la densité est utilisée pour calculer deux autres indices :

-
1. La méthode prévoit de prendre exactement $v = 2\sqrt{\rho D}$.
 2. $d_H(X, Y) = \max\{\sup_{x \in X} \inf_{y \in Y} d(x, y), \sup_{y \in Y} \inf_{x \in X} d(x, y)\}$

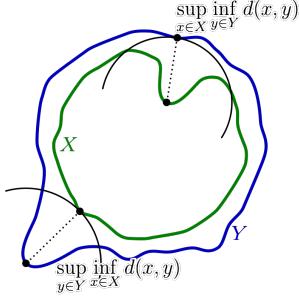


FIGURE 3 – Illustration du calcul de la distance de Hausdorff. Source : Wikipédia.

- Le premier indice H_2 est le 95ème percentile de la distance d’Hausdorff entre l’isovaleur $\tau_{t_2, T1Gd}$ de la carte de densité simulée à t_2 et la segmentation de la tumeur par le médecin sur la capture T1Gd à t_2 .
- Le deuxième indice H_3 est le 95ème percentile de la distance d’Hausdorff entre l’isovaleur $\tau_{t_2, T2-FLAIR}$ de la carte de densité simulée à t_2 et la segmentation de la tumeur par le médecin sur la capture T2-FLAIR à t_2 .

L’indice de performance pour le paramètre θ est ainsi égal à $H(\theta) = (H_1(\theta) + H_2(\theta) + H_3(\theta))/3$. C’est finalement cet indice que l’algorithme BOBYQA cherche à minimiser.

L’algorithme BOBYQA (pour *Bound Optimization BY Quadratic Approximation*) va approximer la fonction H par des fonctions quadratiques Q_k calculées itérativement. La fonction Q_k est calculée à l’aide d’une interpolation sur une liste de points $(\boldsymbol{\theta}_i, H(\boldsymbol{\theta}_i))_k$. On aura donc $Q_k(\boldsymbol{\theta}_i) = H(\boldsymbol{\theta}_i)$. L’itération est la suivante : le point minimal de la liste, i.e. $x_k = \operatorname{argmin}_{\boldsymbol{\theta}_i} (H(\boldsymbol{\theta}_i))$ est extrait. Ensuite, la fonction $Q_k(x)$ va être minimisée pour trouver une nouvelle valeur $(x_{k+1}, H(x_{k+1}))$, tel que $\|x_{k+1} - x_k\| < \Delta_k$ pour une certaine valeur Δ_k calculée à chaque itération. Un point qui n’est pas x_k est supprimé de la liste $(\boldsymbol{\theta}_i, H(\boldsymbol{\theta}_i))_k$ et le point $(x_{k+1}, H(x_{k+1}))$ est rajouté, ce qui donne une nouvelle liste de points $(\boldsymbol{\theta}_i, H(\boldsymbol{\theta}_i))_{k+1}$. Avec cette nouvelle liste de points, il est possible de calculer une nouvelle fonction quadratique Q_{k+1} . À la fin, cet algorithme renvoie une valeur θ qui optimise H . C’est cette valeur θ qui est utilisée comme paramètre personnalisé pour le patient considéré.

5.3 Personnalisation Bayésienne

La contribution principale des auteurs est d’estimer les précédents paramètres D et ρ au travers d’une méthode hybride de *Monte Carlo Markov Chain* : la méthode GPHMC, pour *Gaussian Process Hamiltonian Monte Carlo*. L’intérêt de l’approche Bayésienne est qu’elle permet de quantifier et d’analyser l’incertitude autour de l’estimation des paramètres spécifiques aux patients, en particulier, déterminer les sources de cette incertitude, au travers de la distribution postérieure de θ . Tout d’abord, détaillons le principe de l’HMC (*Hamiltonian Monte Carlo*). Pourquoi l’utiliser plutôt qu’une méthode de MCMC classique comme l’algorithme de Metropolis-Hastings ? Avant de répondre à cette question, introduisons quelques notations. On note $\boldsymbol{\theta} = (D, \rho)$ les variables de “position”, et S l’ensemble des segmentations cliniques réalisées par les radiologues, autrement dit, nos données observées. En suivant la règle de Bayes, il vient que $P(\boldsymbol{\theta}|S) \propto P(S|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})$ où $P(S|\boldsymbol{\theta}) \propto \exp(-H_{\text{mean}}^2/\sigma^2)$ désigne la vraisemblance du modèle, $P(\boldsymbol{\theta})$ le prior sur $\boldsymbol{\theta}$, et H_{mean} la moyenne des distances de Hausdorff évoquée précédemment pour l’algorithme BOBYQA. $P(\boldsymbol{\theta}|S)$ est la distribution *a posteriori* de $\boldsymbol{\theta}$ que nous cherchons à déterminer et dont nous souhaitons tirer des échantillons. Le principe de la méthode Hamiltonienne, lui aussi un algorithme de MCMC, est de relier la densité de probabilité jointe $P(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p})$ à l’Hamiltonien $H(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p})$ sous la forme :

$$P(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p}) = \exp(-H(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p}))$$

où \mathbf{p} désigne un vecteur des moments. Ce vecteur des moments est une variable indépendante de $\boldsymbol{\theta}$ de loi $\mathcal{N}(0, \mathbf{I}_{3 \times 3})$. L'introduction de ce vecteur des moments possède une interprétation physique intuitive. Imaginons un instant que $\boldsymbol{\theta} = (x, y, z) \in \mathbb{R}^3$. $(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p})$ désigne *l'espace des phases*. Maintenant, imaginons qu'un palet se déplace sur une surface en 2D de hauteur variable. La dynamique suivie par ce palet est dite Hamiltonienne car son mouvement est régi par 2 énergies (on néglige les forces de frottement ici) : son énergie cinétique E_{kin} et son énergie potentielle E_{pot} de telle sorte que $H(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p}) = E_{\text{pot}} + E_{\text{kin}}$. Le palet se déplaçant à vitesse constante sur une partie plane de l'espace, ce dernier va pouvoir se déplacer sur une pente ascendante grâce à son vecteur des moments, \mathbf{p} . Cette ascension va faire diminuer logiquement son énergie cinétique et augmenter son énergie potentielle, grâce à l'altitude, jusqu'à ce que son énergie cinétique soit nulle et redescende dans la direction opposée. L'intérêt de la dynamique Hamiltonienne, en l'absence de frottement, et que le palet va explorer une grande partie de l'espace³. En particulier, l'ensemble des trajectoires suivies par le palet vont permettre de déterminer rapidement les points où l'Hamiltonien est localement minimal. Cette intuition physique de la méthode HMC est utile à la généralisation aux processus probabilistes. Ici, nous avons :

$$P(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p}|S) = P(\boldsymbol{\theta}|S)P(\mathbf{p}|\boldsymbol{\theta}, S) \propto P(S|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})P(\mathbf{p}|\boldsymbol{\theta}) \propto P(S|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta}) \exp\left(-\frac{1}{2}\|\mathbf{p}\|_2^2\right)$$

De telle sorte que :

$$H(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p}) \propto -\log(P(S|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})) + \frac{1}{2}\|\mathbf{p}\|_2^2 = E_{\text{pot}} + E_{\text{kin}}$$

Notre distribution d'intérêt, l'*a posteriori* de $\boldsymbol{\theta}$, devient donc l'énergie potentielle de l'Hamiltonien. Pour tirer des échantillons $\boldsymbol{\theta}$ de l'*a posteriori*, la méthode HMC procède comme suit :

- Utiliser la méthode de Gibbs Sampling pour tirer aléatoirement \mathbf{p} de manière à définir un état actuel $(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p})$ de l'espace des phases ;
- Simuler Δt_H étapes de la dynamique Hamiltonienne :

$$\frac{d\boldsymbol{\theta}_i}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i}, \quad \frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{\theta}_i} = -\frac{\partial E_{\text{pot}}}{\partial \boldsymbol{\theta}_i}$$

Étant donné que ces équations différentielles couplées non-linéaires ne peuvent être solutionnées de manière close, on utilise un schéma de discréétisation de type Leapfrog de pas ϵ (donc, au total, $\Delta t_H \times \epsilon$ étapes) :

$$\begin{cases} p_i(t + \epsilon/2) &= p_i(t) - (\epsilon/2) \frac{\partial E_{\text{pot}}}{\partial \boldsymbol{\theta}_i}(\boldsymbol{\theta}(t)) \\ \boldsymbol{\theta}_i(t + \epsilon) &= \boldsymbol{\theta}_i(t) + \epsilon \frac{p_i(t + \epsilon/2)}{2} \\ p_i(t + \epsilon) &= p_i(t + \epsilon/2) - (\epsilon/2) \frac{\partial E_{\text{pot}}}{\partial \boldsymbol{\theta}_i}(\boldsymbol{\theta}(t + \epsilon)) \end{cases}$$

de manière à obtenir un nouvel état $(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{p}^*)$ d'énergie $H(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{p}^*)$. Cette trajectoire, notée $T(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p}, \boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{p}^*)$, peut-être vue comme une matrice de transition entre les 2 états. Cette transformation a la propriété d'être symétrique en temps. Dans le cadre de l'algorithme de Metropolis-Hastings, T peut-être considérée comme la distribution du tirage du couple $(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{p}^*)$, à savoir, la distribution jointe $P(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p}|S)$.

- Une fois le nouvel état obtenu, celui-ci est accepté avec une probabilité

$$\alpha = \min\left(1, \frac{P(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{p}^*)}{P(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p})}\right) = \min(1, \exp(-H(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{p}^*) + H(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{p})))$$

3. On se réfère aux très instructives animations d'Alex Rogozhnikov sur http://arogozhnikov.github.io/2016/12/19/markov_chain_monte_carlo.html.

- La méthode permet de générer des échantillons de la loi jointe, et donc, par indépendance de θ et \mathbf{p} , de la loi marginale $P(\theta|S)$ en ignorant le moment.

Revenons à notre question d'origine, pourquoi utiliser HMC plutôt qu'une méthode de MCMC classique comme l'algorithme de Metropolis-Hastings ? Car, d'une part, les dynamiques Hamiltoniennes permettent d'explorer rapidement l'espace de phase, mais surtout, que la probabilité d'acceptation α d'un nouvel état est généralement élevée, à l'inverse de MH. Ceci est basé sur un théorème central : le théorème de Liouville. Ce théorème statue que l'Hamiltonien H est invariant dans le temps et en volume⁴. En particulier, cette invariance de l'Hamiltonien implique l'invariance de la densité jointe $P(\theta, \mathbf{p})$. Seulement, en pratique, un schéma numérique de discréétisation est utilisé pour approximer la dynamique. Les erreurs globales (en ϵ^2) et locales (en ϵ^3) du schéma Leapfrog cassent la symétrie de la dynamique Hamiltonienne et donc l'invariance de la loi jointe. C'est donc pour cela que l'on recourt à un algorithme de Metropolis-Hastings car cet algorithme se comporte comme une chaîne de Markov convergeant vers la probabilité invariante, à savoir $P(\theta, \mathbf{p})$. Si nous pouvions résoudre les équations différentielles couplées de manière exacte, alors l'étape de Metropolis mènerait à une acceptation systématique par conservation de l'énergie H . L'intérêt d'HMC est donc d'explorer rapidement l'espace (θ, \mathbf{p}) avec une forte probabilité d'acceptation. Cependant, le nombre d'évaluations du modèle via LBM est particulièrement élevé. Ceci provient du calcul numérique de la dérivée de E_{pot} par rapport à θ lors du schéma Leapfrog. Pour être calculée pour un paramètre $\theta(t)$, E_{pot} nécessite le calcul de H_{mean} à la fin du processus de diffusion. De fait, la simulation d'une trajectoire de longueur L et de pas ϵ nécessite environ $L/\epsilon \approx 1000$ évaluations (généralement), ce qui est énorme.

La méthode GPHMC permet de pallier ce problème. En effet, le plus coûteux demeure le calcul systématique de la postérieure (via LBM). L'idée est donc d'interpoler E_{pot} selon une fonction $f(\theta)$ décrivant un processus Gaussien. Pour cela, on introduit les variables

$$\{\mathbf{x}_i, y_i\}_{i=1}^n = \{\theta_i, -\log(P(S|\theta_i)P(\theta_i))\}_{i=1}^n$$

On introduit également $\{f_i\}_{i=1}^n$ avec $f_i = f(\theta_i)$ les réalisations d'un processus Gaussien de paramètre $(0, C)$ avec $C(\theta_1, \theta_2) = w_0 \exp(-\|\theta_1 - \theta_2\|_2^2/w_1^2)$ la fonction de covariance. La modélisation suppose donc que les variables y_i sont obtenues à partir des variables f_i et d'un bruit Gaussien de telle sorte que :

$$y_i = f_i + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$$

De fait, $P(\mathbf{y}|\mathbf{f}) = \mathcal{N}(\mathbf{y}|\mathbf{f}, \sigma^2 I)$ où $\mathbf{f} = (f_1, \dots, f_n)$. L'avantage de cette formulation est que, pour tout nouvelle valeur y^*, θ^* , et sur la base des données collectées notées \mathbf{y}, θ ⁵,

$$P(y^*|\theta^*, \mathbf{y}, \theta) = \mathcal{N}(y^*|\mu, \sigma^2)$$

avec

$$\begin{cases} \mu &= C(\theta^*, \theta)C(\theta, \theta)^{-1}\mathbf{y} \\ \sigma^2 &= C(\theta^*, \theta^*) - C(\theta^*, \theta)C(\theta, \theta)^{-1}C(\theta, \theta^*) \end{cases}$$

Par simplicité, le modèle utilisé par les auteurs ne prend pas en compte le bruit, i.e. $\epsilon_i = 0$ presque sûrement pour tout i . De fait, l'estimation des paramètres w_0 et w_1 se fait par maximisation de la log-vraisemblance :

$$\mathcal{L}(\mathbf{y}|\theta, w_0, w_1) = -\frac{1}{2} \log |C| - \frac{1}{2} \mathbf{y}^\top C^{-1} \mathbf{y} - \frac{n}{2} \log(2\pi)$$

et

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial w_i} = -\frac{1}{2} \text{Tr}\left(C^{-1} \frac{\partial C}{\partial w_i}\right) + \frac{1}{2} \mathbf{y}^\top C^{-1} \frac{\partial C}{\partial w_i} C^{-1} \mathbf{y}$$

4. Pour un ensemble de points occupant un volume V , la transformation de ces points via la dynamique Hamiltonienne les projette dans un autre espace également de volume V .

5. La typographie ici peut prêter à confusion. Ici, on distingue bien $\theta = \{\theta_1, \dots, \theta_n\}$ du couple de paramètre θ^* .

à l'aide d'algorithme d'optimisation classique comme L-BFGS. Finalement, la méthode GPHMC se déroule selon 3 phases :

- La phase *d'initialisation* : le processus Gaussien est initialisé, i.e. w_1 et w_2 sont estimés par maximum de vraisemblance, à l'aide de $D = 49 = 7 \times 7$ paramètres initiaux θ et les valeurs de la distribution *a posteriori* associées \mathbf{y} ;
- La phase *d'exploration* : cette phase sert à récolter plus d'informations sur l'*a posteriori*. Pour cela, l'idée est de longuement explorer ($\Delta t_H = 1000$) des zones de l'espace des phases pour lesquelles E_{pot} est faible et l'incertitude du processus Gaussien vis-à-vis de la distribution de l'*a posteriori* élevée. Ainsi, par l'exploration, cette incertitude est diminuée et les paramètres w_0 et w_1 mieux estimés par la mise à jour de C . De fait, on part ici d'un nouveau point θ pour lequel sont calculés μ et σ , définis précédemment, sur la base des observations $(\theta_i, y_i)_{i=1}^{49}$. L'énergie potentielle de ce point est alors fixée à $E_{\text{pot}} = \mu - \sigma$ et on simule une trajectoire Hamiltonienne à l'aide du processus Gaussien. Si, au cours de la trajectoire, l'incertitude σ (i.e. l'incertitude du processus Gaussien vis-à-vis de la distribution de l'*a posteriori*) dépasse 3, alors la simulation est stoppée et l'*a posteriori* est estimée pour le paramètre θ^* (1 évaluation du modèle). La trajectoire suivante démarre soit de θ^* , soit du premier point de la trajectoire précédente selon le critère de Metropolis de HMC. Entre chaque trajectoire, les données disponibles sont mises à jour et les hyperparamètres de la fonction de covariance C sont mis à jour à l'aide d'un algorithme d'optimisation.
- La phase de *sampling* : désormais $E_{\text{pot}} = \mu$ et $\Delta t_H = 1000$ toujours. Chaque point final des trajectoires amène à l'évaluation de l'*a posteriori* (1 évaluation du modèle) et à l'application du critère de Metropolis. L'application de ce critère est doublement bénéfique : d'une part, les paramètres retenus ont exactement la distribution souhaitée, d'autre part, un fort taux d'acceptation permet de révéler que le processus Gaussien capture bien la distribution de l'*a posteriori*.

Finalement, si l'on souhaite obtenir 1000 *samples* de la distribution *a posteriori*, alors $49 + 50 + 1000 \approx 1100$ évaluations de modèle sont nécessaires avec GPHMC. Alors que, si l'on fixe $\Delta t_H = 60$ jours et $\epsilon = 1$ jour, HMC aurait nécessiter $1000 \times 60 = 60000$ évaluations de modèle, ce gain est donc considérable en terme de temps de calcul. En effet, dans la mesure où, selon les auteurs, 30 jours de croissance (avec $\Delta t = 0.1$ jour) prenait environ 1 minute sur leur installation, l'on passe donc de 1000 heures à 18 heures de calcul. GPHMC combine donc un fort taux d'acceptation et un nombre réduit d'évaluations.

6 Résultats

Avant de présenter notre implémentation, nous allons présenter les résultats de l'article. Les auteurs ont tout d'abord comparé les trois méthodes sur un dataset synthétique, l'atlas MNI⁶. Pour cela, ils ont simulé l'évolution d'une tumeur sur 30 jours sur des images réelles, puis ont réalisé l'estimation des paramètres. En faisant cela, ils avaient connaissance des paramètres réels du modèle et pouvaient donc comparer les estimations à la réalité. Ils ont pu se rendre compte que la méthode BOBYQA et la méthode Bayésienne donnaient des résultats quasiment parfait. En revanche, la personnalisation asymptotique sous estime largement le coefficient de diffusion. Ceci est normal. En effet, ce type de personnalisation ne prend pas en compte les conditions aux frontières du modèle.

Les auteurs présentent ensuite les résultats de la personnalisation sur 7 patients différents. Encore une fois, la personnalisation BOBYQA est relativement bonne sur les 7 patients tandis que la méthode asymptotique sous-estime toujours les paramètres. Le problème des deux méthodes précédentes réside dans le manque d'informations sur la confiance des estimations. Les résultats de la personnalisation

6. <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>

Bayésienne sur les 7 patients permettent aux auteurs de tirer davantage de conclusion. Tout d'abord, le fait d'avoir 4 segmentations pour un même patient engendre l'apparition de modes dans la distribution de la distribution postérieure de θ . L'estimation Bayésienne permet de rendre compte que deux couples de paramètres sont généralement équiprobables pour chacun des patients. Ainsi la "carte des probabilités" est extrêmement utile dans la mesure où celle-ci rend compte du caractère plausible des paramètres estimés, à l'inverse des 2 autres méthodes. Enfin, la personnalisation Bayésienne permet de comprendre quel est paramètre, parmi le couple (λ, v) , est le mieux expliqué par le modèle. En effet, il est possible de projeter les échantillons générés à partir de la postérieure dans l'espace $(\log \lambda, \log v)$ et construire une matrice de covariance empirique. De cette sorte, il est donc possible de calculer les variances des échantillons le long des axes associés aux coefficient d'invisibilité et de vitesse respectivement. Plus la variance est élevée, moins le modèle permet de capturer l'information nécessaire pour l'estimation du paramètre. Les résultats présentés par les auteurs nous indiquent que l'indice d'invisibilité est généralement mieux estimé par le modèle. De plus, la variance sur la vitesse semble diminuer lorsque le nombre de jours entre t_2 et t_1 est élevé. Pour mieux visualiser le type de résultat obtenu, nous avons affiché sur la figure 4 un exemple de personnalisation pour l'un des patients. Les croix rouges sont les estimations calculées avec la méthode asymptotique (croix en pointillée) et BOBYQA (croix pleine). Les points correspondent au *sampling* des paramètres utilisant la distribution calculée à l'aide de la méthode Bayésienne.

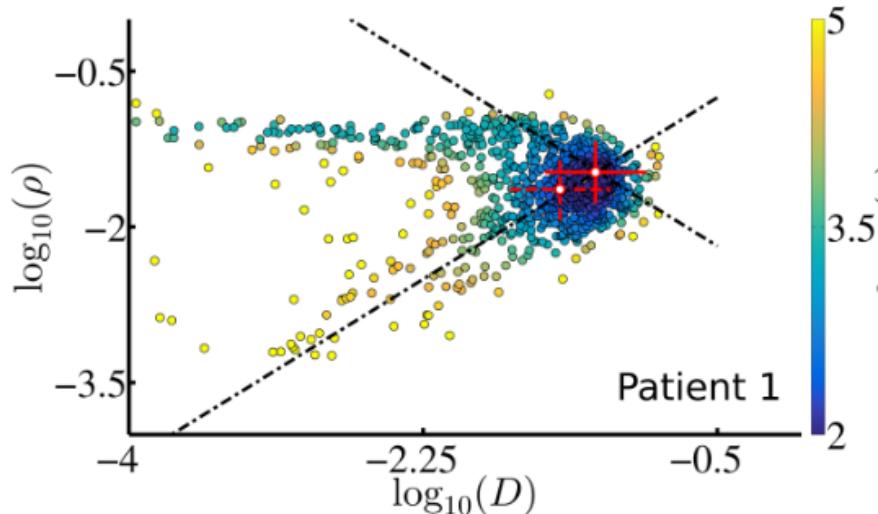


FIGURE 4 – Exemple de personnalisation.

7 Implémentation

Dans la limite du temps disponible et des ressources de calcul, nous avons implémenté et reproduit une partie des résultats de l'article. Vous trouverez le notebook utilisé pour ce projet sur GitHub⁷, ou plus simplement le consulté sur nbViewer⁸. Tout d'abord, nous avons cherché à implémenter la méthode LBM dans le cas d'un cube isotropique. Malheureusement, la méthode n'a pas abouti à des schémas de diffusion plausibles, en particulier, la tumeur initiale se divisait en plusieurs tumeurs. Nous sommes alors rapidement passé à une méthode de discréétisation plus classique et plus coûteuse en temps, la méthode

7. <https://github.com/afiliot/Bayesian-Personalization-of-a-Tumor-Growth-Model>.

8. https://nbviewer.jupyter.org/github/afiliot/Bayesian-Personalization-of-a-Tumor-Growth-Model/blob/master/Medical_Image_Analysis_Project_MVA.ipynb

de Crank-Nicholson **en 2D**. Plus précisément, nous avons implémenté de manière plus générale un θ -schéma où, usuellement, θ était pris égal à $1/2$. Nous donnons ici l'équation FKPP discrétisée pour les points intérieurs du domaine :

$$u_{i,j}^{n+1} - \theta \left(\mu_x (u_{i-1,j}^{n+1} - 2u_{i,j}^{n+1} + u_{i+1,j}^{n+1}) + \mu_y (u_{i,j-1}^{n+1} - 2u_{i,j}^{n+1} + u_{i,j+1}^{n+1}) \right) = \\ (1-\theta) \left(\mu_x (u_{i-1,j}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i+1,j}^n) + \mu_y (u_{i,j-1}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i,j+1}^n) \right) + \\ \Delta t \rho u_{i,j}^n (1 - u_{i,j}^n)$$

avec $\mu_x = D\Delta t / 2\Delta x^2$ et $\mu_y = D\Delta t / 2\Delta y^2$. La grille choisie était de taille $N_x N_y \in [50, 100] \times [50, 100]$. L'équation précédente peut ainsi se mettre sous la forme $Au = b$ avec A une matrice diagonale par bandes de taille $N_x N_y \times N_x N_y$ avec, si $m(i, j) = i(N_x + 1) + j$,

$$\begin{cases} A_{m(i,j),m(i,j)} &= 1 + 2\theta(\mu_x + \mu_y) \\ A_{m(i,j),m(i-1,j)} &= -\theta\mu_x \\ A_{m(i,j),m(i+1,j)} &= -\theta\mu_x \\ A_{m(i,j),m(i,j-1)} &= -\theta\mu_y \\ A_{m(i,j),m(i,j+1)} &= -\theta\mu_y \end{cases}$$

et b de taille $N_x N_y$ tel que

$$b_{m(i,j)} = u_{i,j}^n + (1-\theta) \left(\mu_x (u_{i-1,j}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i+1,j}^n) + \mu_y (u_{i,j-1}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i,j+1}^n) \right) + \Delta t \rho u_{i,j}^n (1 - u_{i,j}^n)$$

De fait, la méthode de Crank-Nicholson est un cas particulier du θ -schéma où $\theta = 0.5$. Comme souligné dans l'article, cette discréttisation est particulièrement coûteuse pour des IRM 3D dans la mesure où la matrice A , de taille $\sim 10^6$ doit être inversée. Pour des raisons évidentes de ressources, nous nous sommes restreints à l'étude de l'équation de FKPP sur un carré (ou une coupe 2D du cube). Voici les résultats obtenus pour différents jeux de paramètres (D, ρ).

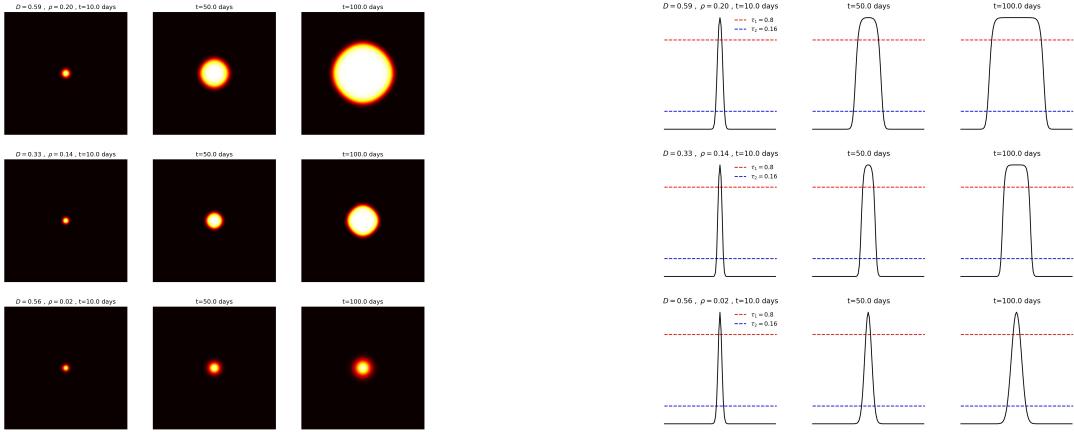


FIGURE 5 – Gauche : simulations de l'équation de réaction-diffusion avec le schéma de Crank-Nicholson en 2D avec $N_x, N_y = 100$, $\Delta t = 0.1$ jour. De gauche à droite : $t = 0$ jours, $t = 50$ jours, $t = 100$ jours. De haut en bas : $[D = 0.59 \text{ mm}^2.\text{jour}^{-1}, \rho = 0.2 \text{ jour}^{-1}]$, $[D = 0.33 \text{ mm}^2.\text{jour}^{-1}, \rho = 0.14 \text{ jour}^{-1}]$, $[D = 0.56 \text{ mm}^2.\text{jour}^{-1}, \rho = 0.02 \text{ jour}^{-1}]$. Droite : densités u calculées sur la ligne centrale verticale des coupes 2D. Les paramètres sont identiques.

L'évolution de la croissance de la tumeur dans ce cas isotropique simple représente la base de la méthode sphérique asymptotique. De fait, au vu des résultats satisfaisants obtenus figure 5, nous avons voulu comparer les régressions des auteurs (dans l'article, la figure 5) évoquées plus haut. En l'occurrence, voici ce que nous obtenons figure 6 :

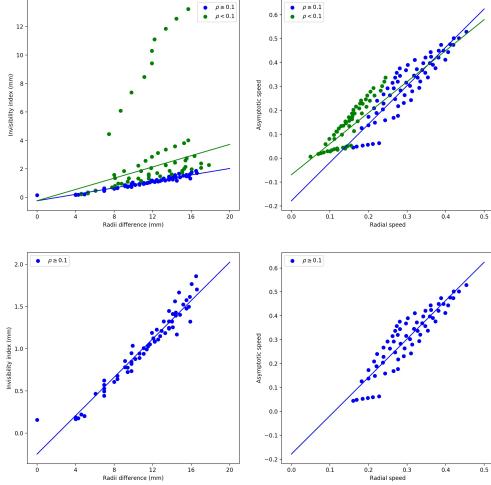


FIGURE 6 – Gauche : indice d'invisibilité $\lambda = \sqrt{D/\rho}$ en fonction de $r_{T2\text{-FLAIR}} - r_{T1Gd}$. Droite : vitesse asymptotique $v = 2\sqrt{D\rho}$ en fonction de $\sqrt{v_1 v_2}$. Haut : prise en compte des 125 simulations. Bas : prise en compte des 95 simulations telles que $\rho \geq 0.1$.

Dans leur article, les auteurs ont obtenu, pour 200 jours de simulation sur une grille isotropique de 200×200 , des coefficients $a_\lambda = 0.13$, $b_\lambda = 0.23$ mm, $a_v = 1$, $b_v = 0$ avec, pour rappel,

$$\begin{cases} \lambda = \sqrt{D/\rho} = a_\lambda \sqrt{(r_{T2\text{-FLAIR}}^{t_2} - r_{T1Gd}^{t_2})(r_{T2\text{-FLAIR}}^{t_1} - r_{T1Gd}^{t_1})} + b_\lambda \\ v = 2\sqrt{D\rho} = a_v \sqrt{v_1 v_2} + b_v \end{cases}$$

dans notre cas, nous obtenons, sur l'ensemble des 125 simulations $a_\lambda = 0.19$, $b_\lambda = -0.24$ mm, $a_v = 1.6$, $b_v = -0.17$. Sur les simulations restreintes à $\rho \geq 0.1$, nous trouvons $a_\lambda = 0.13$, $b_\lambda = -0.24$ mm, $a_v = 1.30$, $b_v = -0.07$. Nous voyons aussi clairement la tendance linéaire reliant les différentes grandeurs. Les coefficients obtenus sont légèrement différents de ceux déterminés par les auteurs. Nous expliquons cette différence par 2 principales sources d'erreur : le pas de la discréétisation et l'horizon de temps. En effet, nous avons utilisé une grille de taille 100×100 . De fait, pour des valeurs de ρ faible (et D faible), typiquement $\rho < 0.1$, la diffusion sur 100 jours est minime (figure 5, dernière ligne). Le calcul des rayons est alors approximative dans la mesure où notre grille n'est pas assez fine, ce qui mène donc à des erreurs de mesure importantes. Deuxièmement, nous utilisons un horizon de temps de 100 jours ce qui est 2 fois moins que les auteurs. Ainsi, pour des valeurs faibles de ρ , nous perdons de la précision globale sur l'ensemble des mesures d'une simulation.

Enfin, nous avons appliqué notre schéma de Crank-Nicholson sur l'atlas MNI utilisé dans le cas synthétique de l'article. Toujours pour des raisons de ressources, il s'agit d'une diffusion en 2D de la coupe cérébrale centrale. Les résultats sont satisfaisants : la différence de diffusion entre matière grise et matière blanche semble être correctement simulée. La prise en compte des conditions au limite de type csf également.

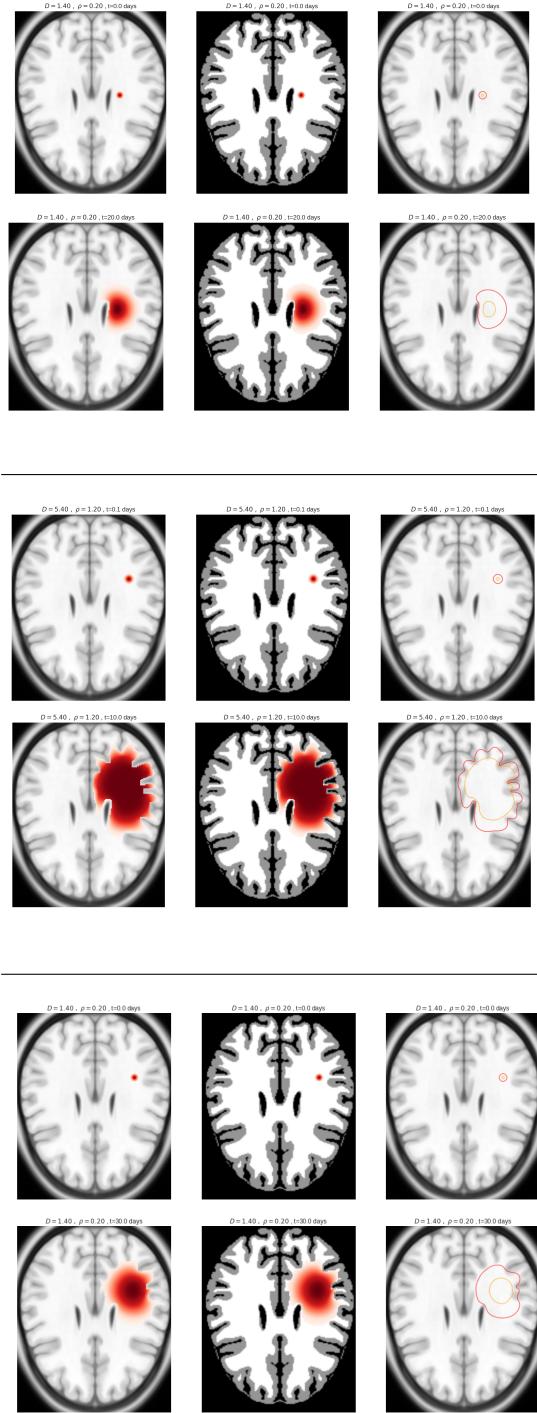


FIGURE 7 – Croissance synthétique d'une tumeur à l'aide de l'atlas MNI. Haut : [$T = 30$ jours, $D = 1.4 \text{mm}^2.\text{jour}^{-1}$, $\rho = 0.2 \text{jour}^{-1}$]. Milieu : [$T = 10$ jours, $D = 5.4 \text{mm}^2.\text{jour}^{-1}$, $\rho = 1.2 \text{jour}^{-1}$]. Bas : [$T = 30$ jours, $D = 1.4 \text{mm}^2.\text{jour}^{-1}$, $\rho = 0.2 \text{jour}^{-1}$]. Les contours rouge et orange correspondent respectivement aux contours d'isodensité $\tau_2 = 16\%$ et $\tau_1 = 80\%$.

8 Discussion

Nous voulions conclure ce rapport par une discussion sur l'article. Celui-ci permet d'introduire dans le domaine de la modélisation des tumeurs deux principes déjà utilisés dans d'autres domaines. Le

premier est la méthode numérique de simulation (LBM). Cette méthode permet d'accélérer considérablement la simulation du modèle et donc de pouvoir utiliser des méthodes d'estimations beaucoup plus complexe. Comme nous avons pu le voir, nous avons justement été limité par la lenteur de calcul d'une simulation en utilisant des méthodes plus traditionnelles. En utilisant une LBM, nous aurions sûrement plus aller plus loin. Ensuite, le second apport de l'article est la troisième méthode de personnalisation du modèle que nous avons vue et qui illustre tout l'intérêt de l'approche Bayésienne, en particulier des méthodes MCMC. Cette méthode est intéressante car elle permet de connaître une certaine valeur de confiance sur les paramètres estimés. Cette confiance sur les paramètres peut permettre aux médecins de prendre des décisions plus facilement.

Dans cet article, nous avons aussi pu retrouver la notion de source d'erreur dans la personnalisation d'un modèle biologique. Dans notre cas, nous avons tout d'abord remarqué une source d'erreur possible provenant des données. En effet, les méthodes d'estimations se basent sur la segmentation des médecins. Or il peut y avoir de forts artefacts dans cette segmentation. Tous les médecins n'ont pas la même précision ou les mêmes repères. Un axe d'amélioration du modèle serait donc de prendre en compte cette incertitude sur la segmentation et la considérer comme faisant partie des paramètres du modèle à estimer. En plus de ce type d'erreur, nous avons été confronté dans nos simulations à deux autres types. Un premier sur le bug informatique. Notre implémentation de LBM ne donne pas les résultats attendus, nous savons donc qu'en utilisant cet algorithme, nous aurions eu des erreurs importantes. Le dernier type d'erreur rencontré est l'erreur de discréétisation. Nous avons pu nous rendre compte que pour des petites valeurs de diffusion et de prolifération, la tumeur évoluait de façon trop lente pour pouvoir être compatible avec notre discréétisation de l'espace.

Références

- [1] Chloé Audigier, Tommaso Mansi, Hervé Delingette, Saikiran Rapaka, Viorel Mihalef, Daniel Carnegie, Emad Boctor, Michael Choti, Ali Kamen, Nicholas Ayache, et al. Efficient lattice boltzmann solver for patient-specific radiofrequency ablation of hepatic tumors. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(7) :1576–1589, 2015.
- [2] Michael Betancourt. Nested Sampling with Constrained Hamiltonian Monte Carlo. In Ali Mohammad-Djafari, Jean-François Bercher, and Pierre Bessière, editors, *American Institute of Physics Conference Series*, volume 1305 of *American Institute of Physics Conference Series*, pages 165–172, Mar 2011.
- [3] Michael Betancourt. A Conceptual Introduction to Hamiltonian Monte Carlo. *arXiv e-prints*, page arXiv :1701.02434, Jan 2017.
- [4] Carl Edward Rasmussen. Gaussian processes to speed up hybrid monte carlo for expensive bayesian integrals. 7 :651–659, 01 2003.
- [5] Hana L P Harpold, Ellsworth C. Alvord, and Kristin R. Swanson. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66 1 :1–9, 2007.
- [6] M J. D. Powell. The bobyqa algorithm for bound constrained optimization without derivatives. *Technical Report, Department of Applied Mathematics and Theoretical Physics*, 01 2009.
- [7] A Kolmogoroff, I Petrovsky, and N Piscounoff. Études de l'Équation de diffusion avec croissance de la quantité de matière et son application à un problème biologique. *Moscow University Bulletin Of Mathematics*, 1 :1–25, 01 1937.
- [8] E. Konukoglu, O. Clatz, B. H. Menze, B. Stieljes, M. Weber, 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*, 29(1) :77–95, Jan 2010.

- [9] Ender Konukoglu, Olivier Clatz, Pierre-Yves Bondiau, Herve Delingette, and Nicholas Ayache. Extrapolating glioma invasion margin in brain magnetic resonance images : suggesting new irradiation margins. *Medical image analysis*, 14(2) :111–125, 2010.
- [10] Ender Konukoglu, Olivier Clatz, Bjoern H. Menze, Bram Stieljes, Marc-André Weber, Emmanuel Mandonnet, Herve Delingette, and Nicholas Ayache. Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 29(1) :77–95, 2010.
- [11] M. Lê, H. Delingette, J. Kalpathy-Cramer, E. R. Gerstner, T. Batchelor, J. Unkelbach, and N. Ayache. Mri based bayesian personalization of a tumor growth model. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(10) :2329–2339, Oct 2016.
- [12] J. D. Murray. *Mathematical Biology II : Spatial Models and Biomedical Applications*, volume 18 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer New York, 2003.
- [13] James D. Murray. *Mathematical Biology I. An Introduction*, volume 17 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, New York, 3 edition, 2002.
- [14] Radford Neal. *MCMC Using Hamiltonian Dynamics*. CRC Press, May 2011.
- [15] Dominik Neumann, Tommaso Mansi, Bogdan Georgescu, Ali Kamen, Elham Kayvanpour, Ali Amr, Farbod Sedaghat-Hamedani, Jan Haas, Hugo Katus, Benjamin Meder, et al. Robust image-based estimation of cardiac tissue parameters and their uncertainty from noisy data. pages 9–16, 2014.
- [16] E Özügürler. A note on the numerical approach for the reaction–diffusion problem to model the density of the tumor growth dynamics. *Computers & Mathematics with Applications*, 69(12) :1504–1517, 2015.
- [17] S. Rapaka, T. Mansi, B. Georgescu, M. Pop, G. A. Wright, A. Kamen, and Dorin Comaniciu. Lbm-ep : Lattice-boltzmann method for fast cardiac electrophysiology simulation from 3d images. In Nicholas Ayache, Hervé Delingette, Polina Golland, and Kensaku Mori, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2012*, pages 33–40, Berlin, Heidelberg, 2012. Springer Berlin Heidelberg.
- [18] C. E. Rasmussen and C. K. I. Williams. *Gaussian Processes for Machine Learning*. MIT Press, 2006.