Première partie

Modèles EDPs de croissance tumorale

Cas des métastases hépatiques

Description de la partie....

Deuxième partie

Quantifier l'hétérogénéité d'une tumeur à partir d'une image

Comment ? Par quel biais ? Exploration de différents critères.

Dans cette partie, on propose d'examiner en détail le caractère hétérogène de nos images - les images médicales ainsi que les images produites numériquement avec le modèle EDP. Dans un premier temps, nous présenterons la construction d'histogrammes des niveaux de gris contenus dans l'image. Dans un second temps, nous décrirons ces histogrammes par un mélange de gaussienne. Enfin ce mélange gaussien sera utilisé pour calculer différents critères qui seront comparés.

1

Critères quantifiant l'hétérogénéité.

DANS tout ce chapitre, on considère l'approximation en un mélange de 2 gaussiennes d'un histogramme de niveau gris. Ce mélange gaussien est entièrement décrit par les paramètres suivants :

- c_1, c_2 : Centre des gaussiennes.
- σ_1, σ_2 : Ecart-type de chacune des gaussiennes
- w_1, w_2 : Poids associées aux gaussiennes dans le mélange ($w_1 + w_2 = 1$)

  On peut ainsi définir plusieurs quantités caractéristiques :
- h_1, h_2 : Hauteur des gaussiennes. Elles sont données par $h_i = \frac{w_i}{\sigma_i\sqrt{2\pi}}$

  Notons Δ l'opérateur de différence défini par :

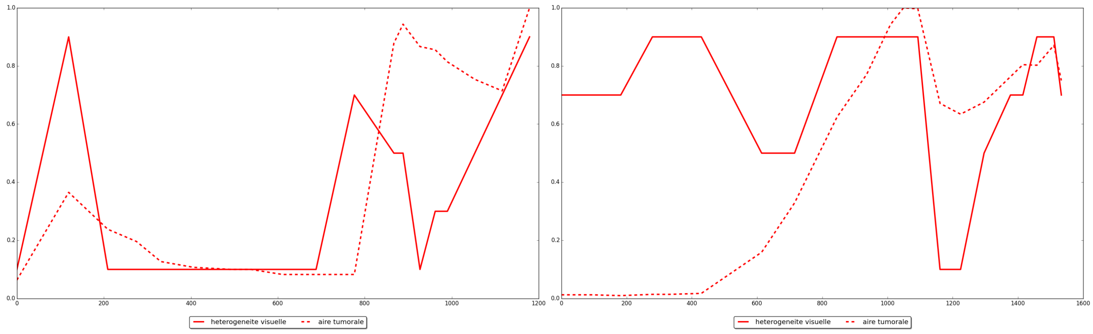
$$\Delta : u \longmapsto \Delta u := u_2 - u_1. \tag{1.1}$$

Ainsi les quantités suivantes pourront s'avérée intéressantes à étudier : Δc, $\Delta\sigma$, $\Delta\sigma^2$, Δh, Δw représentant respectivement l'écart entre les centres, la différence d'écart-type, la différence des variances, la différence des hauteurs et la diffirences des poids. On pourra aussi regarder le ratio des quantités :

$$Q : u \longmapsto Qu := \frac{\min(u_2, u_1)}{\max(u_2, u_1)}. \tag{1.2}$$

1.1 Définition d'une fonction objectif à reproduire

Afin de correctement traduire l'hétérogénéité, il est nécéssaire de fournir une fonction objectif que notre critère devra reproduire au mieux. Ainsi, j'ai décidé de catégoriser l'ensemble des scanners de nos patients.



(a) Patient A (b) Patient B

FIGURE 1.1 – Fonction objectif de l'hétérogénéité

Le partage des scanners est ainsi fait en 5 catégories, en associant à chaque catégorie une valeur de l'hétérogénéité $\mathscr{H}$:

- $\mathscr{H} = 0.9$: très hétérogène
- $\mathscr{H} = 0.7$: plutôt hétérogène
- $\mathscr{H} = 0.5$: cas intermédiaire ou difficile à caractériser
- $\mathscr{H} = 0.3$: plutôt homogène
- $\mathscr{H} = 0.1$: très homogène

Après appréciation visuelle[1] , voici ce que donne les fonctions objectifs pour $\mathscr{H}$ (*cf.* Figure 1.1).

Notons que Patient A est encore ici un cas très représentatif de ce que l'on cherche à étudier *i.e.* corrélation entre hétérogénéité et rechute imminente. En effet, ici l'hétérogénéité croit avant même que le volume tumorale ne réaugmente, signe de la reprise d'activité cellulaire sur le pourtour de la métastase. Le coeur reste nécrosé et donc l'hétérogénéité est accrue. Lorsque le volume tumorale fini par augmenter, le tissu proliférant à, en grande partie (si le centre de la tumeur est suffisament vascularisé), recoloniser la zone nécrosée. La croissance de la métastase est alors synonyme d'homogénéisation, puisque l'ensemble de la surface tumorale tend à être proliférante. Une homogénéisation a également lieu lorsque le traitement est efficace. Dans ce cas-ci, l'ensemble de la tumeur tend à être nécrosée.

1. Cette appréciation visuelle reste ma perception personnelle même si je me suis efforcer de rester le plus objectif possible. Mettre à contribution les membres de l'équipe de recherche par exemple, pour leur demander une catégorisation aurait pu permettre de confronter l'évolution de l'hétérogénéité au cours du temps que je perçois à celle que perçoivent les autres. La fonction objectif finale pourrait ainsi être la moyenne de celles que chacun obtient. On aurait donc un peu plus de nuances : des valeurs intermédiaires aux 5 paliers notamment ainsi que des barres d'erreur pour chaque valeur

Bien que nous ayons 2 patients à notre disposition, je m'efforcerais de construire un critère qui reproduira convenablement la fonction objectif pour Patient A uniquement. Le second patient, Patient B, sera gardé pour valider le ou les critère(s) retenu(s) et non pour les construire. L'idéal serait bien sûr d'avoir à notre disposition une plus large cohorte de patient...

1.2 Premiers essais de critères

Examinons à présent, les informations que fournissent les quantités suivantes (qui pourraient être des quantificateurs de l'hétérogénéité) :

$$\mathcal{H}_1 = \frac{|\Delta c|}{256}, \tag{1.3}$$

$$\mathcal{H}'_1 = 1 - Qc, \tag{1.4}$$

$$\mathcal{H}'_2 = \left|\frac{\Delta c/256}{\Delta h}\right|, \tag{1.5}$$

$$\mathcal{H}_3 = Qw, \tag{1.6}$$

$$\mathcal{H}'_3 = |\Delta w|, \tag{1.7}$$

$$\mathcal{H}_8 = |\Delta h|, \tag{1.8}$$

$$\mathcal{H}'_8 = Qh. \tag{1.9}$$

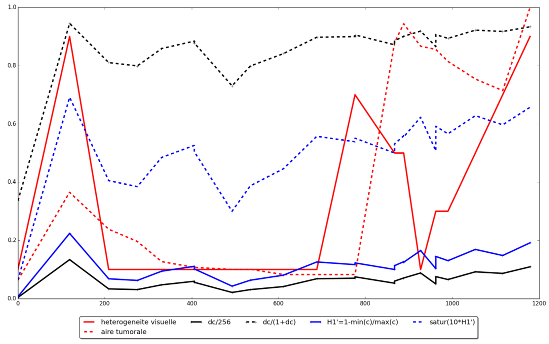
La Figure 1.2 montre l'évolution de ces différentes quantités (ou de quantités qui en découle) au cours du temps. Les ratios Qc, Qh et Qw sont par définition entre 0 et 1. Notez que Δh et Δw sont nécessairement compris entre 0 et 1, puisqu'ils sont la différence de 2 élements compris entre ces même bornes. En ce qui concerne Δc on le divisera par 256, pour également le ramener dans cet intervalle. Pour garantir l'appartenance à l'intervalle $[0, 1]$, on pourra également saturer les quantités :

$$\mathscr{S} : x \longmapsto \frac{x}{1+x}. \tag{1.10}$$

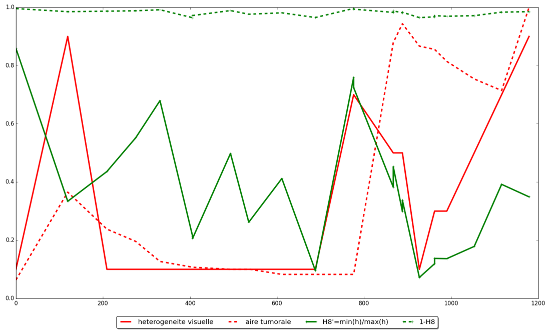
On remarque qu'aucune de ces quantités n'est pertinente pour décrire l'hétérogénéité. Outre cela, on peut également remarquer les équivalences suivantes :

$$\frac{\Delta c}{256} \simeq 1 - Qc \quad \text{et} \quad \Delta w \simeq 1 - Qw. \tag{1.11}$$

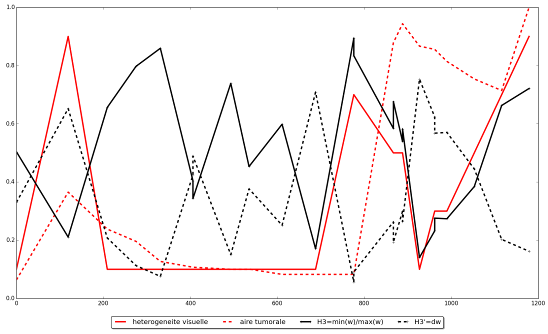
Pour Δh et $1 - Qh$, on a visiblement pas d'équivalence stricte mais les variations du ratio semble être une dilatation de celles de la différence.



(a) Critères basés sur Δc



(b) Critères basés sur Δh



(c) Critères basés sur Δw

FIGURE 1.2 – Premiers critères

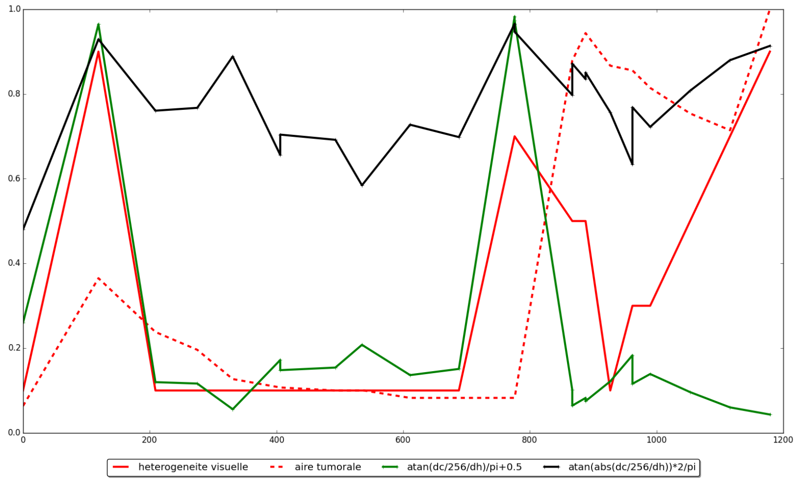


FIGURE 1.3 – Critères basés sur la pente $\Delta c/\Delta h$

FIGURE A METTRE

FIGURE 1.4 – Comparaison de différentes saturations

FIGURE A METTRE

FIGURE 1.5 – Points caractéristiques de l'intersections de 2 gaussiennes.

On peut noter également que Qh et Qw sont très similaire et reproduisent assez bien la partie sur laquelle le patient est sous antiangiogénique. De plus, bien que $|\Delta c|/256$ soit relativement bas, ses variations, si elles étaient dilatées, pourrait s'approcher d'une description grossière de l'hétérogénéité sur la partie avec imatinib.

Les prochains critères que nous allons étudier sont basés sur l'angle de la pente décrite entre le sommet des deux gaussiennes :

Il s'agit de l'inverse de la pente

$$\mathcal{H}_4 = \frac{1}{\pi}\left|\operatorname{atan}\left(\frac{\Delta c}{\Delta h}\right)\right| + \frac{1}{2} \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_{10} = \frac{2}{\pi}\operatorname{atan}\left(\left|\frac{\Delta c}{\Delta h}\right|\right). \tag{1.12}$$

l'arctange

Notons que l'arctangente, n'est ni plus ni moins qu'une autre manière de saturer une quantité. En effet, comme le montre la Figure 1.4, l'arctangente est proche de la saturation $\mathscr{S}$ définie par (1.10).

Que la pente soit négative ou positive, à priori si les 2 composantes sont semblables, alors l'hétérogénéité est la même. Sur la Figure 1.3 est également tracé le critère qui dépend du signe de la pente, pour voir si ce signe pourrait apporter de l'information supplémentaire. Chose que nous pouvons espérer car :

- une pente positive va traduire qu'on a une majorité de proliférantes,
- une pente négative va traduire qu'on a une majorité de tissu nécrosé.

Les résultats présentés sur la Figure 1.3 ne sont pas encore très convaincant en ce qui concerne la description de l'hétérogénéité... D'autres critères doivent encore être explorés.

1.3 Critères basés sur la manière dont s'intersecte les gaussiennes

Plutôt que de considérer seulement 2 points (le sommet de chaque gaussienne), élargissons notre évantail de points caractéristiques. La Figure 1.5 présente l'ensemble des points utilisés dans les critères d'évaluation de l'hétérogénéité de cette section.

On regardera notamment ce que peut fournir l'étude des angles $\widehat{ARB}$, $\widehat{AHB}$, $\widehat{AGB}$ et $\widehat{MRB}$. Avant d'aller plus loin notons que la Figure 1.5

FIGURE A METTRE

FIGURE 1.6 – Ensemble des configurations avec 2 gaussiennes.

présente le cas de gaussiennes dont l'abscisse de l'un des points d'intersection est situé entre les centres des deux gaussiennes ($R_x \in [c_1, c_2]$). Avant de regarder quel critère qu'il soit, étudions l'ensemble des configurations possibles entre 2 gaussiennes.

1.3.1 Ensemble des configurations d'un mélange bi-gaussien.

Comme le montre la Figure 1.6, deux gaussiennes ne s'intersectent pas nécessairement. De plus, il n'est pas obligatoire d'avoir un point d'intersection dont l'abscisse est situé entre c_1 et c_2. Pour cela, résolvons l'équation suivante :

$$\begin{aligned}
g_1(x) = g_2(x) &\Leftrightarrow h_1 \exp\left(\frac{-1}{2}\left(\frac{x-c_1}{\sigma_1}\right)^2\right) = h_2 \exp\left(\frac{-1}{2}\left(\frac{x-c_2}{\sigma_2}\right)^2\right), \\
&\Leftrightarrow \ln h_1 - \frac{1}{2}\left(\frac{x-c_1}{\sigma_1}\right)^2 = \ln h_2 - \frac{1}{2}\left(\frac{x-c_2}{\sigma_2}\right)^2, \\
&\overset{\sigma_i \neq 0}{\Leftrightarrow} 0 = \sigma_2^2(x-c_1)^2 - \sigma_1^2(x-c_2)^2 + 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1),
\end{aligned}$$

qui amène à la résolution d'un polynome du second degré en x :

$$\begin{aligned}
g_1(x) = g_2(x) \quad &\Longleftrightarrow \quad Ax^2 + 2B'x + C = 0 \\
\text{avec :} \quad & A = \sigma_2^2 - \sigma_1^1, \\
& B' = c_2\sigma_1^2 - c_1\sigma_2^2, \\
& C = c_1^2\sigma_2^2 - c_2^2\sigma_1^2 + 2\sigma_1^2\sigma_2^2 \ln(h_2/h_1).
\end{aligned} \tag{1.13}$$

Cas particulier. Ecartons tout de suite le cas particulier $\sigma_1 = \sigma_2$. Dans ce cas, l'équation (1.13) se réécrit :

$$2\Delta c\, x + c_1^2 - c_2^2 + 2\sigma^2 \ln\big((1-w)/w\big) = 0 \tag{1.14}$$

– Si de plus $\Delta c = 0$, alors (1.14) implique que $h_1 = h_2$, et donc les deux gaussiennes sont absolument identiques et superposées.
– Si $\Delta c \neq 0$, alors on a un seul et unique point de croisement, dont l'abscisse est :

$$x = \frac{c_1 + c_2}{2} - \frac{\sigma^2}{\Delta c} \ln\left(\frac{1-w}{w}\right). \tag{1.15}$$

FIGURE A METTRE FIiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiig a FIiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiig b

(a) Cas clairement hétérogénéité (b) Cas plutôt homogène

FIGURE 1.7 – Deux configurations très différentes mais fournissant la même pente entre les gaussiennes.

Cas général. Il convient ici de calculé le discriminant réduit :

$$\Delta' := B'^2 - AC = \sigma_1^2\sigma_2^2\left[(\Delta c)^2 - 2(\sigma_2^2 - \sigma_1^2)\ln(h_2/h_1)\right]. \tag{1.16}$$

Ce discriminant n'est pas nécéssairement positif ! Donc il existe des cas où les gaussiennes ne s'intersectent pas.

analyse du signe du discriminant à compléter

1.3.2 Etudes de différents critères

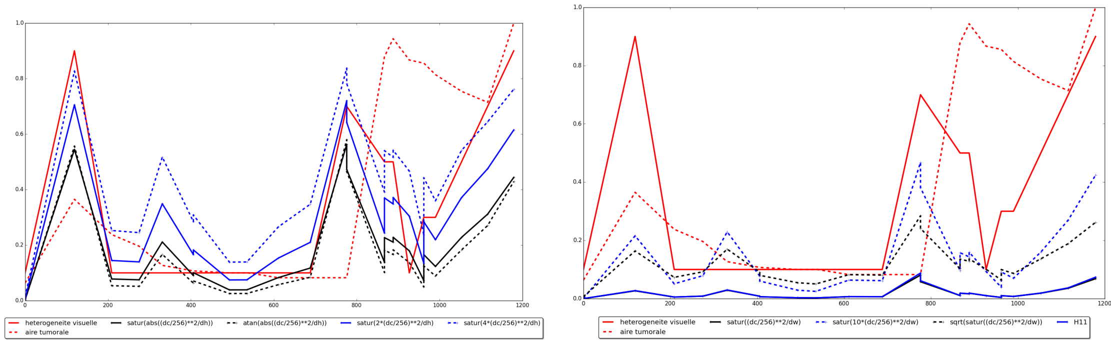
- Basé sur intégrale commune
- Basé sur des angles
- Basé sur des positions relatives de point ...

A completer

1.4 Critère retenu

L'idée de ce dernier critère m'est venu de la constation suivante. En repartant du critère de la pente décrite entre le sommet des gaussiennes, sur la Figure 1.7 est présenté deux configurations très différentes, mais présentant la même pente. Pourtant la Figure 1.7a est très clairement représentative d'une image hétérogène alors que la Figure 1.7a serait plutôt représentative de qqch d'homogène puisque l'approximation par une seule et unique gaussienne ne serait pas des plus mauvaise. Comment différencier ces deux cas ? Cet exemple mis en exergue nous invite à dire que Δc doit avoir plus de poids que Δh dans le calcul du critère de l'hétérogénéité. Ainsi, j'ai décidé de regarder le critère suivant :

$$\mathcal{H}_{11} = \mathscr{S}\left(\left|\frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta w}\right|\right) \quad \text{et} \quad \mathcal{H}_2 = \mathscr{S}\left(\left|\frac{(\Delta c/256)^2}{\Delta h}\right|\right) \tag{1.17}$$



(a) Critères basés sur $(\Delta c)^2/\Delta h$ (b) Critères basés sur $(\Delta c)^2/\Delta w$

FIGURE 1.8 – Critères dans lesquels Δc joue un rôle prépondérant.

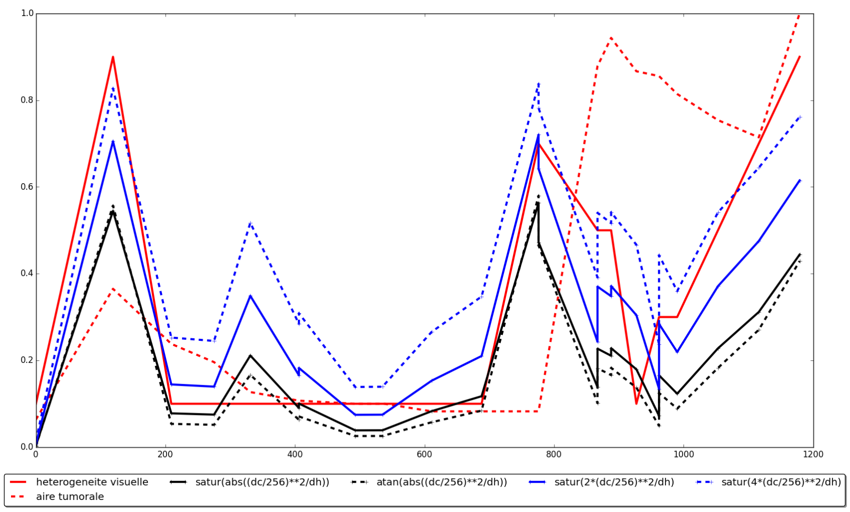


FIGURE 1.9 – Critères basés sur $(\Delta c)^2/\Delta h$ sur Patient B

1.5 L'hétérogénéité sur les simulations numériques

Maintenant que nous avons un critère qui décrit correctement l'hétérogénéité clinique (d'une métastase à partir de l'imagerie médicale), faisons parler ce critère sur nos simulations numériques. En ce qui concerne cet aspect, les images résultantes (gouvernées par EQREF) des simulations numériques dépendent de 3 paramètres : τ_N, τ_P et τ_S qui représentent les niveaux de gris associés à chacune de nos populations de notre modèle EDP. Ainsi, pour une simulation numérique donnée, il n'y a pas unicité de l'image produite en niveau de gris, et donc non unicité de l'histogramme. Tout dépend de ces 3 paramètres. Dans un premier temps, on examinera ce que cela donne avec les valeurs heuristiques considérées dans la première partie de ce manuscrit : $\tau_N = 38, \tau_P = 166$ et $\tau_S = 204$. Dans un second temps, on pourra faire varier ces paramètres pour examiner l'influence de ceux-ci sur l'hétérogénéité numérique. On ne montrera ici que l'hétérogénéité numérique de Patient A. Celle de Patient B n'a absolument aucune chance d'être correctement reproduite pour la simple et bonne raison que le premier scan est très hétérogène, alors que notre condition initial dans le modèle numérique est complètement homogène. Il faudrait prendre une condition initiale plus en relation avec l'image médicale, à minima une condition initiale qui présenterait le même niveaux d'hétérogénéité pour pouvoir poursuivre l'étude avec ce patient.

Nouveau chapitre ?

eqref

Et l'optim du niveau de gris faite entre temps ?

En ce qui concerne Patient A, l'influence des niveaux de gris est présenté sur la Figure 1.11.

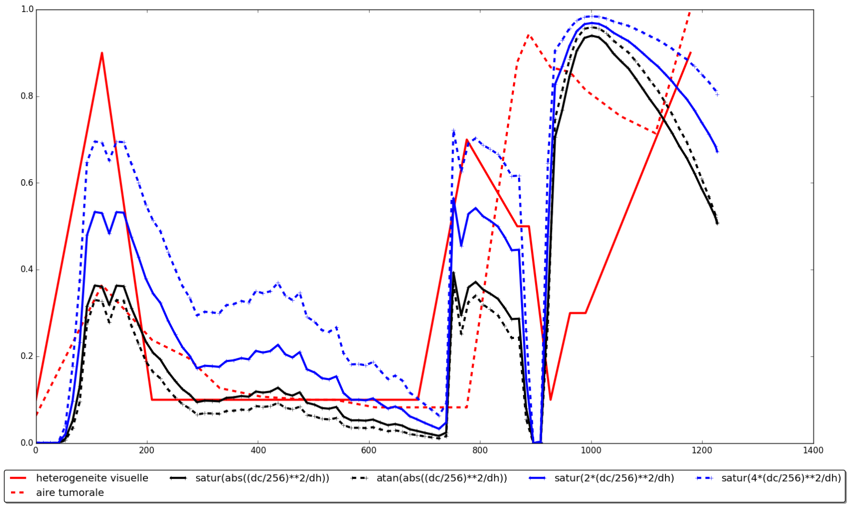
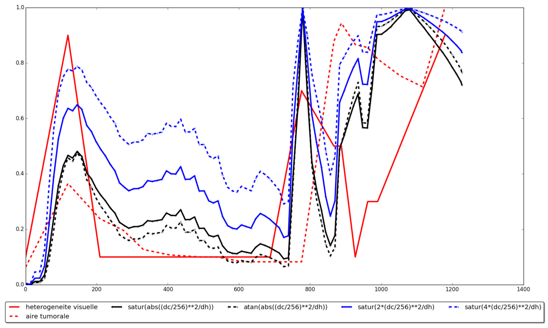
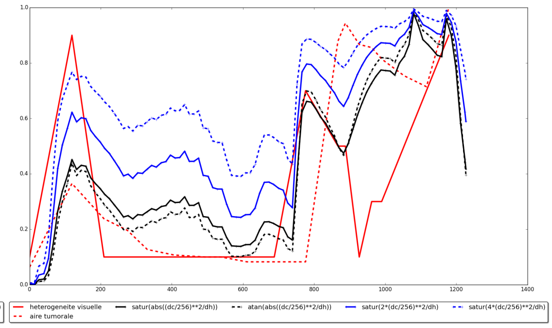


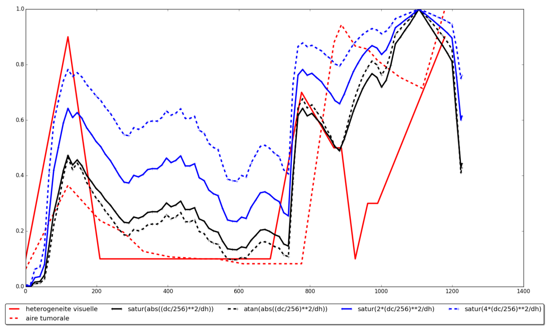
FIGURE 1.10 – Hétérogénéité numérique pour Patient A– $\tau_N = 33, \tau_P = 166$ et $\tau_S = 215$



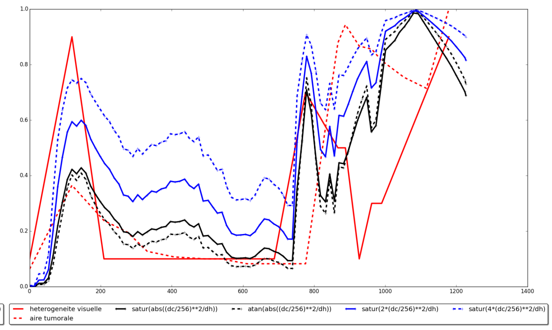
(a) $\tau_N = 23, \tau_P = 142$ et $\tau_S = 215$



(b) $\tau_N = 30, \tau_P = 122$ et $\tau_S = 215$



(c) $\tau_N = 26, \tau_P = 127$ et $\tau_S = 215$



(d) $\tau_N = 36, \tau_P = 142$ et $\tau_S = 215$

FIGURE 1.11 – Influence du choix des niveaux de gris τ_N, τ_P et τ_S sur l'hétérogénéité numérique.