

Travaux effectués

David Sarrut

Décembre 2007

Table des matières

1	Travaux liés à la thèse	2
2	Estimation de mouvement 4D	3
3	Modélisation d'un thorax respirant	4
4	Validation de l'estimation de mouvement	5
5	Reconstruction compensée en mouvement	7
6	Simulations Monte-Carlo	8
	Références citées	11

Introduction

Ce document résume mes travaux de recherche, il est organisé en sections regroupant les travaux par thèmes mais ne correspondant pas forcément à l'ordre chronologique des travaux. Les applications des différents projets sont mentionnés en fin de section. Les perspectives seront développées dans le document du projet de recherche.

1 Travaux liés à la thèse

Ces travaux s'inséraient dans le cadre du projet "Santé et Calculs Haute-Performance" financé par la région Rhône-Alpes.

Géométrie discrète Durant la première partie de ma thèse, je me suis intéressé à la géométrie discrète. Nous avons ainsi proposé un algorithme original permettant de calculer en temps linéaire la relation d'adjacence dans une surface triangulée générée par l'algorithme des Marching-Cubes [C1]. Les algorithmes alors existants étaient de complexité exponentielle, mais en exploitant l'ordre de parcours intrinsèque du Marching-Cubes, nous avons pu proposer une optimisation. La preuve de la complexité a été effectuée par analyse amortie.

Publications associées : [C1]

Calcul Haute-Performance En début de thèse, j'ai travaillé sur des techniques alors qualifiées de "Calcul Haute-Performance". Il s'agissait de proposer un système permettant d'activer à distance et à partir d'un poste de travail banalisé, des calculs parallèles de traitements d'images médicales. Le prototype développé est nommé ARAMIS (*A Remote Access Medical Imaging System*) [C2,C3] et permet de réutiliser un ensemble de bibliothèques de traitements d'images préalablement développées. Cette expérience me paraît aujourd'hui très utile dans le cadre de l'utilisation des grilles de calcul pour les simulations numériques lourdes auxquelles nous sommes confrontés.

Publications associées : [C2, C3]

Recalage d'images n2D-3D Une grande partie du travail de thèse et des premières années post-thèse a été consacré au recalage d'images n2D-3D. Par n2D-3D, on entend le fait de mettre en correspondance une image 3D de référence avec une ou plusieurs projections 2D.

Nous avons proposé plusieurs procédures d'interpolation en les comparant aux méthodes usuelles du point de vue de la précision, de la rapidité et de la robustesse vis-à-vis de la stratégie d'optimisation du critère de similarité [C6]. Comme les étapes les plus coûteuses en temps de calcul résident dans l'application des transformations d'images (ici rigides), nous avons proposé un algorithme original permettant d'accélérer substantiellement, jusqu'à un facteur 10, le processus global [C4] à l'aide de table de poids pré-calculées.

Ces techniques de recalage ont été appliquées dans le cadre du positionnement de patient en radiothérapie [A1,C7]. Nous avons ainsi proposé un algorithme de recalage n2D-3D, entre des images portales 2D et une image tomodensitométrique (TDM) 3D. Contrairement aux méthodes alors proposées, cet algorithme n'utilise pas d'étape de segmentation et fonctionne en 3D. Il est itératif et nécessite la génération d'images radiographiques simulées. La génération de ces images représentent la partie la plus coûteuse du processus (rendu volumique). Nous avons donc proposé une méthode consistant à précalculer un grand nombre de DRR selon un échantillonnage à deux dimensions [C10,C12,A4] : celles correspondant aux rotations "hors-plan". Le "hors-plan" étant défini par rapport à la direction caméra-isocentre. Nous avons donc proposé une **décomposition de la matrice de projection** en un produit de deux matrices. La première est une rotation 3D correspondant à celles pré-calculées et la seconde est une transformation plane affine. Lors de l'optimisation, la génération d'une DRR est alors remplacée par la sélection d'une image précalculée combinée à l'application de la transformation affine 2D. Plusieurs mesures de similarité ont également été évaluées, en particulier le rapport de corrélation et l'information mutuelle [A1,C5]. Nous avons ainsi développé une approche originale permettant une évaluation précise du placement du patient grâce à une recherche par le contenu dans une série d'images pré-calculées. Les résultats obtenus sont encourageants puisque des déplacements importants, typiquement comportant de larges rotations hors-plan, sont correctement estimés. En terme de robustesse cependant, la qualité médiocre et fluctuante des images portales que nous avons utilisées rendent indispensables un retour vers l'utilisateur pour validation ou correction.

Publications associées : [A1, A4, C4, C5, C6, C7, C10, C12]

2 Estimation de mouvement 4D

Modification d'intensité *a priori* Suite à ces travaux sur le recalage rigide, j'ai ensuite abordé la problématique de l'estimation de mouvement à l'aide d'algorithmes de recalage déformable. Dans une première série de travaux, l'estimation de mouvement est effectuée par recalage déformable entre deux images TDM acquises en blocage respiratoire en fin d'inspiration et fin d'expiration [A3, A2, C14, C11]. Contrairement à nombre d'approches par recalage déformable (en particulier appliquées sur des images de cerveaux), il s'agit ici de larges déformations. Nous avons proposé une nouvelle approche, nommée APLDM (*A Priori Lung Density Modification*), consistant à **modifier préalablement les densités** pulmonaires (différentes du fait de la quantité d'air différente dans les poumons) pour les rendre comparables. L'approche APLDM améliore de manière statistiquement significative les résultats du recalage par rapport à la méthode de référence sans prétraitement des densités pulmonaires (erreur de 2.7 mm avec contre 6.3 mm sans). Les outils développés permettent également de quantifier automatiquement les déplacements internes entre deux blocages respiratoires et de ne plus se fier uniquement à une mesure externe par spiromètre [A2,B3,C14]. Ils requièrent cependant l'acquisition

de plusieurs volumes TDM.

Simulation d’images 4D De plus, à partir du champ de déformation, nous avons proposé de générer des images 3D intermédiaires [A3], le tout formant une **image 4D virtuelle**. Cette génération est basée sur l’hypothèse simplificatrice suivante : les trajectoires des voxels sont des lignes droites. Cela est bien évidemment faux en réalité, notamment une hystérésis a souvent été décrite [3], mais nous avons par la suite montré [A6] que cette approximation était raisonnable, ou, en tout cas, proche de ce qui était observé sur des TDM 4D acquis. Une simple modification linéaire du champ de déformation est alors appliquée, couplée à la prise en compte locale du Jacobien lors de la génération de nouvelle densité pulmonaire.

Applications Ce type d’estimation peut ainsi être ensuite à la base de nombreuses études : il peut permettre de diminuer la dose nécessaire à l’obtention d’images scanner 4D ou aider à en améliorer l’acquisition. Il peut être aussi utilisé pour la segmentation, par exemple propager des contours d’une phase respiratoire à l’autre [D11], ou encore pour calculer une distribution de dose tenant compte de la respiration dans le cadre de traitement par radiothérapie. Enfin, j’ai publié une revue illustrant l’intérêt du recalage déformable dans une série d’applications en radiothérapie guidée par l’image [A5].

Publications associées : [A2, A3, A5, A6, B3, C11, C14]

3 Modélisation d’un thorax respirant

Recalage 4D Notre objectif a été ici de proposer une première méthode pour construire un modèle de thorax respirant spécifique à chaque patient. À partir d’images TDM 4D, nous avons appliqué de manière successive la technique de recalage précédemment décrite, entre l’image d’une phase de référence et les images de toutes les autres phases. En combinant ensuite ces différents champs de déformation, nous avons alors pu obtenir les trajectoires de chacun des points du volume au cours du temps. Cela nous a permis d’étudier la consistance [9] ainsi que la linéarité et l’hystérésis [11, 8] des trajectoires [A8, C16].

Prise en compte des discontinuités en recalage 4D D’autre part, dans le cadre d’une collaboration avec des chercheurs du Massachusetts General Hospital à Boston, Ziji Wu et Greg Sharp, nous avons montré que des défauts de recalage subsistent aux interfaces poumon/cage thoracique car la plèvre peut glisser sur cette surface. Nous avons alors proposé une méthode consistant à effectuer des recalages indépendant par région anatomique, ce qui permet d’améliorer les résultats [A7, C17].

Applications Pour illustrer l’intérêt du modèle, nous l’avons utilisé pour l’aide au contourage d’une structure d’intérêt [D11]. Nous avons proposé de déformer automatiquement un contour tumoral initial sur les autres phases à l’aide du modèle afin

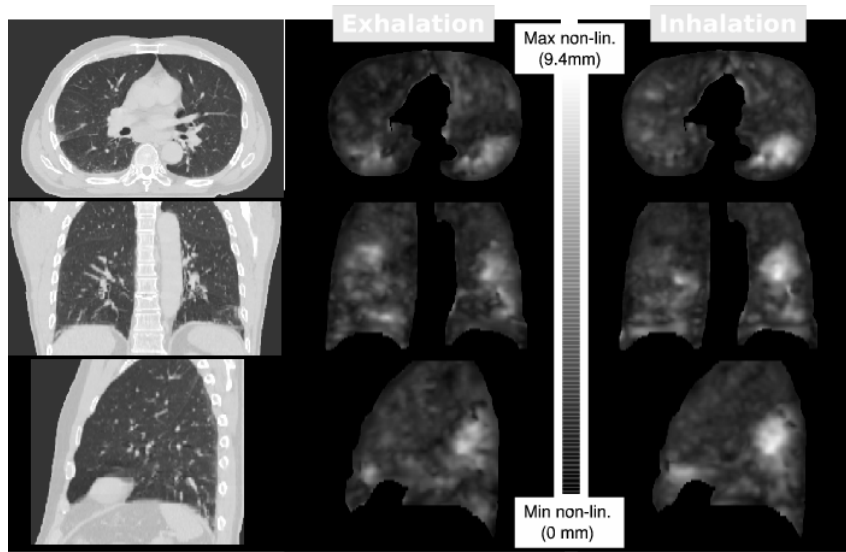


FIG. 1 – Localisation spatiale du critère de linéarité des trajectoires de points matériels dans le poumon. Les pixels ayant des valeurs claires représentent les régions du thorax pour lesquelles les trajectoires sont éloignées d’une ligne droite. Les trajectoires proches des lignes droites sont représentées par des pixels sombres.

d’obtenir un “contour 4D”. Les différences obtenues entre les volumes de référence et ceux de l’expert étaient de 2% - 3%, c’est à dire du même ordre de grandeur que la variabilité inter-observateurs. Ce type d’outil pourrait permettre aux cliniciens de gagner du temps dans la phase initiale de définition des zones d’intérêts. Ces approches trouvent également un autre intérêt car certains travaux récents suggèrent que prendre en compte des informations d’ordre physiologiques dans la planification du traitement pourrait conduire à en améliorer les résultats. Il est ainsi relativement simple à l’aide du Jacobien de la déformation d’obtenir une image de ventilation [4], potentiellement utile dans la phase d’élaboration du plan de traitement [14]. Ces images de ventilation mettent en évidence des régions pulmonaires plus ou moins ventilées, donc potentiellement passible d’un traitement différencié.

Publications associées : [A8, A7, C16, C17]

4 Validation de l’estimation de mouvement

Une des difficultés les plus importantes en estimation de mouvement est probablement la validation des méthodes [7] car il n’y a pas de moyen standardisé d’évaluation, une “vérité terrain” n’étant quasiment jamais disponible (excepté avec des fantômes déformable ne présentant que des classes de déformations relativement simplifiée [13]). Depuis les travaux explicitement dédiés au recalage déformable d’imagerie cérébrale [5], plusieurs autres initiatives commencent à émerger, comme

le projet VMIP¹ ou le projet MIDRAS², auquel nous avons participé [D16].

De notre côté, nous avons proposé une méthodologie pour l'évaluation des méthodes d'estimation de mouvement appliquées à des données TDM 4D du thorax [A6]. Cette approche est basée sur des amers anatomiques sélectionnés en grand nombre par des experts (médecins, physiciens médicaux). L'évaluation est ensuite effectuée en comparant les positions des amers (voir fig. 2) avec celles automatiquement proposées par la technique évaluée. Bien entendu, cela ne répond qu'en partie au problème puisque d'une part il existe une incertitude dans la localisation des amers (variabilité inter-observateurs) et d'autre part il n'y a pas d'évaluation *entre* ces point. Nous avons également proposé d'autres critères de comparaison (consistance du champs de déformation) dans [A6]. Comme la définition de ces amers est un travail long et fastidieux, nous proposons ces données de validation en téléchargement sur le site : <http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/popi>

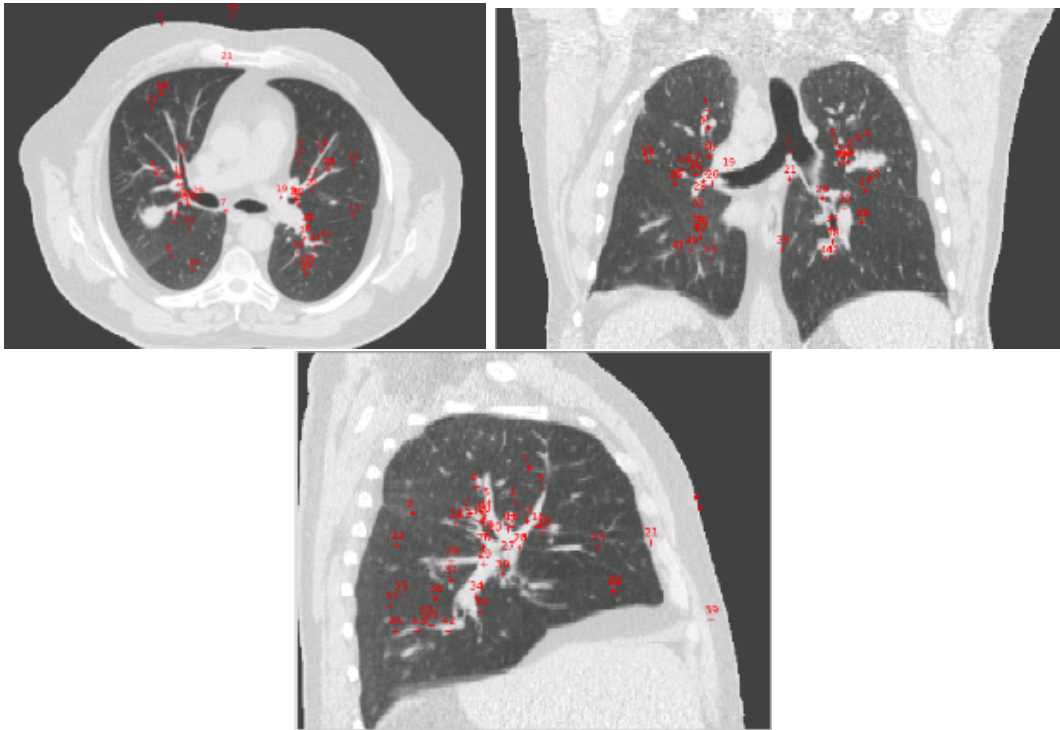


FIG. 2 – Visualisation *par projection* sur trois coupes TDM de la position de 44 amers sélectionnés par des experts.

Cette initiative [C20], nommée *Popi model* (*POint-validated PIxel-based breathing thorax model*), vise à mettre à la disposition de la communauté scientifique un modèle 4D validé de thorax respirant. Cette initiative a deux ambitions : d'une part

¹ *Validation and evaluation in Medical Imaging Processing*, <http://idm.univ-rennes1.fr/VMIP/>, P. Jannin, Irisa Rennes

² *Multi-Institution Deformable Registration Accuracy Study*, K. Brock, Univ. Toronto

l'évaluation et la comparaison multi-centrique de techniques d'estimation de mouvement, et d'autre part d'être utilisée dans d'autres types de développements, comme des algorithmes de reconstruction compensée en mouvement ou de calcul de dose 4D. Concernant le premier point, l'initiative est actuellement en cours et plusieurs méthodes vont pouvoir être comparées "en aveugle" (les participants ne disposent pas des amers). Participent à ce jour des chercheurs de l'université de Tübingen, du DKFZ à Heidelberg, du NKI à Amsterdam, du Institut für Bildverarbeitung à Zürich (d'autres contacts sont en cours).

Publications associées : [A6, C20, D14]

5 Reconstruction compensée en mouvement

L'avènement des imageurs tomographiques à géométrie conique embarqués sur les accélérateurs linéaires de traitement en radiothérapie (*Cone-Beam*) a contribué à fournir une masse importante de données. Cependant, dans le cadre du thorax, les acquisitions présentent des artefacts dûs aux mouvements, en particulier un flou important. Nous nous sommes intéressés aux techniques permettant de reconstruire les images en tenant compte du mouvement de façon à ce qu'elles présentent le moins d'artéfact possible. Ces travaux sont récents et ont été menés dans le cadre d'une collaboration avec l'entreprise Elekta, avec la plate-forme matérielle nommée Synergy, dans le cadre de la thèse de S. Rit que j'ai co-encadré.

Reconstruction dynamique rétrospective Dans un premier temps, nous avons proposé une méthode permettant d'extraire automatiquement un signal respiratoire 1D à partir des projections, sans matériel externe [B2, C13]. L'algorithme est basé sur un choix initial de points de contrôle dans les projections, puis un suivi individuel spatio-temporel de chaque point dans les projections voisines temporellement. Les trajectoires alors obtenues sont ensuite analysées de façon à supprimer celles paraissant non corrélées au mouvement respiratoire, puis simplifiées et regroupées en un signal couvrant la rotation complète. Le signal ainsi obtenu permet ensuite, ainsi que cela a été proposé initialement par Sonke et al. [12], de trier les projections par groupes correspondant à des phases similaires et ainsi reconstruire un volume 4D corrélé à la respiration. Les images obtenues présentent alors l'avantage de permettre la visualisation du mouvement, avec toutefois une qualité d'image réduite.

Reconstruction compensée en mouvement Nous nous sommes ensuite tournés vers un autre type d'approches, dites *reconstruction compensée en mouvement*, incluant un modèle de mouvement dans le processus même de reconstruction en abordant le problème à la fois avec une approche analytique (FDK) dans un premier temps puis algébrique (SART). Quatre approches ont été proposées et évaluées [S1, C21, C18, C15] : reconstruction synchronisée et compensée en mouvement, par des méthodes analytique (FDK) et algébrique (SART), voir figure 3. Dans le premier type d'approche (synchronisée), les résultats sont intéressants puisque le

flou des images est largement réduit. Par contre, ce travail a permis de mettre en avant qu’une des principales difficultés des images obtenues est qu’elles sont très bruitées à cause du faible nombre de projections utilisées pour reconstruire chaque phase. Dans le second type d’approche compensée en mouvement, des images de meilleure qualité ont pu être obtenues, à la fois en analytique et surtout en algébrique, mais pour un temps de calcul plus important.

	<i>Reconstruction analytique (FDK)</i>	<i>Reconstruction algébrique (SART)</i>
<i>Reconstruction synchronisée</i>	<i>(standard actuel)</i> + Mouvements visibles – Artefacts importants	+ Mouvements visibles – Flou – Temps de calcul
<i>Reconstruction compensée</i>	+ Simple / efficace + Bonne correction – Artefacts résiduels	+ Correction ~optimale – Temps de calcul

FIG. 3 – Résumé des quatre approches proposées et étudiées : reconstructions synchronisées et compensées en mouvement, analytique (FDK) et algébrique (SART).

Applications Il s’agit ici de travaux récents (dont certains encore en cours de publications [S1]) qui permettent d’envisager l’obtention d’images 4D “embarquées” de bonne qualité. Ils trouvent une application directe dans le domaine de la radiothérapie où ce type d’information, même s’il ne s’agit pas de données concomitantes à l’irradiation mais acquises quelques minutes auparavant, sont importantes pour les traitements. En particulier, dans le cadre des traitements hypofractionnés par stéréotaxie dite “extra-crânienne” des cancers du poumon inopérable et non à petites cellules. En traitements hypofractionnés, un nombre réduit de séances est programmé (jusqu’à environ 5 séances, à mettre en regard avec une trentaine habituellement). Chaque séance consiste à délivrer une dose beaucoup plus forte que les doses habituelles et les étapes de localisation et de contrôle de traitement sont alors encore plus critiques.

Publications associées : [S1 B2, C21, C18, C15, C13]

6 Simulations Monte-Carlo

Contexte Nous avons également débuté depuis peu des activités liées aux simulations numériques des interactions rayonnement-matière par méthodes Monte-Carlo. Ces méthodes englobent des techniques d’échantillonnage statistique employées pour approximer des solutions numériques à certains problèmes mathématiques complexes. Dans notre cas, le trajet d’un faisceau de particules est appréhendé sta-

tistiquement en simulant un nombre fini de particules. Lors de son trajet dans la matière, chaque particule est traitée de manière stochastique en fonction des distributions de probabilités associées à chaque phénomène physique et aux conditions locales (composition et densité du milieu, type, énergie et moment de la particule). Ces simulations doivent pouvoir être effectuées avec des objets géométriques décrivant des patients définis par des millions de voxels (images TDM) ce qui requiert l'introduction d'algorithmes rapides pour simuler le transport de particules dans de telles géométries.

Projet ThIS Nous avons initié un projet nommé ThIS (*Therapeutic Irradiation Simulator*) dont l'objectif est de développer une plate-forme logicielle permettant d'effectuer des simulations Monte-Carlo pour la radiothérapie et l'hadronthérapie. Ce type d'approche existe pour d'autres codes tel EGSnrc³ avec les modules BEAMnrc⁴, permettant le développement facilité d'accélérateur linéaire, ou DOSEXYZnrc⁵ dévolu au calcul de dose dans une image patient. Notre approche est basée sur Geant4⁶ [1, 10], ce qui permet de ne pas être limité sur le type de particules employé : photons, électrons, protons ou ions carbone doivent pouvoir être simulés, afin par exemple de les comparer dans de mêmes conditions. De plus, la plate-forme est capable d'inclure simplement des volumes de type image (matrice de voxels) provenant notamment de TDM. Les codes sources et la documentation de la version de ThIS actuelle sont disponibles sur un site web : <http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/ThIS>.

Depuis peu (2007), ce projet se retrouve maintenant lié au projet Gate dans le cadre de l'ANR fGate. Cette ANR, coordonnée par Irène Buvat (DR CNRS) regroupe des chercheurs de différentes institutions : LIF-U678 (Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, U678 INSERM et CHU Pitié Salpêtrière), SHFJ (Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA), U650-LaTIM (Laboratoire de Traitement d'Information Médicale, INSERM), UMR 6550-CPPM (Centre de Physique des Particules de Marseille, CNRS) et CREATIS. Gate [2, 6]⁷ est un module logiciel basé sur Geant4 permettant d'effectuer des simulations en imagerie nucléaire de tomographie par émissions de positons. En s'appuyant sur cette communauté très active, il a été proposé de fusionner les développements actuels de ThIS avec ceux de Gate. La plateforme résultante devraient ainsi permettre de réaliser, dans un même environnement, des simulations d'imagerie nucléaire, de radiothérapie et d'hadronthérapie.

Accélération du temps de calcul par approche discrète Nous avons proposé un algorithme original de description de volumes voxelisés permettant, sans changer l'algorithme de transport initial, d'accélérer les simulations [A9]. L'approche

³<http://www.irs.inms.nrc.ca/EGSnrc/EGSnrc.html>

⁴<http://www.irs.inms.nrc.ca/BEAM/beamhome.html>

⁵http://www.irs.inms.nrc.ca/BEAM/user_manuals/pirs794/index.html

⁶Geant4 <http://geant4.web.cern.ch/geant4/>

⁷<http://opengatecollaboration.healthgrid.org/>

proposée est basée sur une représentation de volume implicite, nommée *segmented volume*. Cette représentation est basée sur une segmentation préalable de l'image et est couplée à une carte de distance discrète. Cela permet ainsi de minimiser le nombre d'intersections freinant les particules. Cette méthode a été comparée à quatre autres approches [A9]. Notre méthode a permis de diminuer le temps de calcul d'un facteur jusqu'à 15 tout en gardant une utilisation mémoire faible. L'accélération obtenue dépend de la complexité et du nombre de matériels différents dans la scène. Cette méthode permet également d'introduire explicitement un compromis entre précision de la scène et temps de calcul. Ainsi, pour des simulations de calcul de dose, on ne pourra pas nécessairement se permettre de réduire la précision de l'image patient sous peine d'imprécision, et le gain en temps de calcul sera limité (entre 2 et 4 fois plus rapide tout de même). A contrario, dans le cas de simulations de processus d'imagerie, le gain en temps de calcul peut être important (supérieur à un facteur 10).

Publications associées : [A9]

Références

- [1] ALLISON J., AMAKO K., APOSTOLAKIS J., ARAUJO H., ARCE DUBOIS P., ASAI M., BARRAND G., CAPRA R., CHAUVIE S., CHYTRACEK R., CIRRONE G., COOPERMAN G., COSMO G., CUTTONE G., DAQUINO G., DONSZELMANN M., DRESSEL M., FOLGER G., FOPPIANO F., GENEROWICZ J., GRICHINE V., GUATELLI S., GUMPLINGER P., HEIKKINEN A., HRIVNACOVA I., HOWARD A., INCERTI S., IVANCHENKO V., JOHNSON T., JONES F., KOI T., KOKOULIN R., KOSOV M., KURASHIGE H., LARA V., LARSSON S., LEI F., LINK O., LONGO F., MAIRE M., MANTERO A., MASCIALINO B., MCLAREN I., MENDEZ LORENZO P., MINAMIMOTO K., MURAKAMI K., NIEMINEN P., PANDOLA L., PARLATI S., PERALTA L., PERL J., PFEIFFER A., PIA M., RIBON A., RODRIGUES P., RUSSO G., SADILOV S., SANTIN G., SASAKI T., SMITH D., STARKOV N., TANAKA S., TCHERNIAEV E., TOME B., TRINDADE A., TRUSCOTT P., URBAN L., VERDERI M., WALKDEN A., WELLISCH J., WILLIAMS D., WRIGHT D. and YOSHIDA H. "Geant4 developments and applications". *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 53(1) :270–278. **2006.** 9
- [2] BUVAT I. and LAZARO D. "Monte Carlo simulations in emission tomography and GATE : an overview". *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.*, 569 :323–329. **2006.** 9
- [3] ESCOLAR J. and ESCOLAR A. "Lung hysteresis : a morphological view". *Histol Histo-pathol (Cellular and Molecular Biology)*, 19 :159–166. **2004.** 4
- [4] GUERRERO T., ZHANG G., HUANG T. and LIN K. "Intrathoracic tumour motion estimation from CT imaging using the 3D optical flow method". *Phys Med Biol*, 49 :4147–4161. **2004.** 5
- [5] HELLIER P., BARILLOT C., COROUGE I., GIBAUD B., GOUALHER G.L., COLLINS D.L., EVANS A., MALANDAIN G., AYACHE N., CHRISTENSEN G.E. and JOHNSON H.J. "Retrospective Evaluation of Intersubject Brain Registration". *IEEE Trans Med Imaging*, 22(9) :1120–1130. **2003.** 5

- [6] JAN S., SANTIN G., STRUL D., STAELENS S., ASSIÉ K., AUTRET D., AVNER S., BARBIER R., BARDIÈS M., BLOOMFIELD P.M., BRASSE D., BRETON V., BRUYN-DONCKX P., BUVAT I., CHATZIOANNOU A.F., CHOI Y., CHUNG Y.H., COMTAT C., DONNARIEIX D., FERRER L., GLICK S.J., GROISELLE C.J., GUEZ D., HONORE P.F., KERHOAS-CAVATA S., KIROV A.S., KOHLI V., KOOLE M., KRIEGUER M., VAN DER LAAN D.J., LAMARE F., LARGERON G., LARTIZIEN C., LAZARO D., MAAS M.C., MAIGNE L., MAYET F., MELOT F., MERHEB C., PENNACCHIO E., PEREZ J., PIETRZYK U., RANNOU F.R., REY M., SCHAART D.R., SCHMIDTLEIN C.R., SIMON L., SONG T.Y., VIEIRA J.M., VISVIKIS D., DE WALLE R.V., WIEËRS E. and MOREL C. “GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT.” *Phys Med Biol*, 49(19) :4543–4561. **2004.** 9
- [7] JANNIN P., FITZPATRICK M., HAWKES D., PENNEC X., SHAHIDI R. and VANNIER M. “Editorial : Validation of Medical Image Processing in Image-Guided Therapy”. *IEEE Trans Med Imaging*, 21(11) :1445–1449. **2002.** 5
- [8] MAGERAS G.S., PEVSNER A., YORKE E.D., ROSENZWEIG K.E., FORD E.C., HERTANTO A., LARSON S.M., LOVELOCK D.M., ERDI Y.E., NEHMEH S.A., HUMM J.L. and LING C.C. “Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(3) :933–941. **2004.** 4
- [9] PENNEC X., GUTTMANN C. and THIRION J. “Feature-based Registration of Medical Images : Estimation and Validation of the Pose Accuracy”. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI’98*, volume 1496, pages 1107–1114. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science. **1998.** 4
- [10] S. AGOSTINELLI ET AL. “Geant4 - A Simulation Toolkit”. *Nuclear Instruments and Methods*, A506(3) :250–303. **2003.** 9
- [11] SEPPENWOOLDE Y., SHIRATO H., KITAMURA K., SHIMIZU S., VAN HERK M. and LEBESQUE J. “Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(4) :822–34. **2002.** 4
- [12] SONKE J., ZIJP L., REMEIJER P. and VAN HERK M. “Respiratory correlated cone beam CT”. *Med Phys*, 32(4) :1176–86. **2005.** 7
- [13] WANG H., DONG L., O’DANIEL J., MOHAN R., GARDEN A., ANG K., KUBAN D., BONNEN M., CHANG J. and CHEUNG R. “Validation of an accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy”. *Phys Med Biol*, 50(12) :2887–905. **2005.** 5
- [14] YAREMKO B.P., GUERRERO T.M., NOYOLA-MARTINEZ J., GUERRA R., LEGE D.G., NGUYEN L.T., BALTER P.A., COX J.D. and KOMAKI R. “Reduction of normal lung irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer patients, using ventilation images for functional avoidance.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(2) :562–571. **2007.** 5