

Projet de recherche

David Sarrut

Table des matières

1	Modélisation individualisée, adaptative et synchronisée du thorax respirant	2
1.1	Verrou	2
1.2	Modélisation dynamique adaptative	2
1.3	Synchronisation multimodale en temps réel	3
1.4	Applications	5
1.5	Faisabilité	5
2	Atlas dynamique du thorax	6
2.1	Verrou	6
2.2	Méthode	6
2.3	Applications	8
2.4	Faisabilité	8
3	Simulations Monte-Carlo 4D	8
3.1	Verrou	8
3.2	Distribution de dose sur objets déformables et dynamiques	9
3.3	Réduction du temps de calcul	10
3.4	Plate-forme mutualisée	10
3.5	Faisabilité	11
4	Insertion dans le laboratoire et collaborations	11
4.1	CREATIS-LRMN	11
4.2	Centre Léon Bérard	11
4.3	Centre ETOILE – Hadronthérapie	12
4.4	Collaborations nationales et internationales	13
5	Conclusion	13
6	Avis de personnalités scientifiques	14
	Références citées	27

Le projet de recherche est découpé ici en 3 axes mais de nombreux liens existent entre chaque partie. Il concerne l'élaboration de nouvelles méthodologies d'analyse et de traitement d'**images médicales dynamiques** et de **simulations des interactions rayonnement-matière**. Le poumon et le phénomène de la respiration constitue le centre d'intérêt privilégié. Les perspectives présentées ici s'appuient et prolongent les projets de recherche actuellement en cours. Ces recherches sont directement applicables dans le domaine de l'oncologie, en particulier dans le domaine de la *radiothérapie guidée par l'image*, mais de nombreuses autres applications existent également dans d'autres domaines, en particulier en radiologie ou GMCAO¹.

1 Modélisation individualisée, adaptative et synchronisée du thorax respirant

1.1 Verrou

De nombreuses applications biomédicales nécessitent la création et la manipulation de modèles 3D d'organes. Ces modélisations sont par exemple basées sur des approches discrètes par éléments finis (FEM[3]) ou continues par fonctions implicites. La composante temporelle des phénomènes dynamiques (typiquement quasi-périodiques tels la respiration, les battements cardiaques, les remplissages vessie/rectum) augmente la difficulté des modélisations du fait de la complexité des phénomènes et de la disponibilité réduites des acquisitions dynamiques. Nous nous centrons ici sur l'étude des **phénomènes biomécaniques** du thorax induits par la **respiration**.

Les modélisations actuelles sont généralement construites à partir d'un nombre limité de données, par exemple une unique image TDM² 4D [5, 15, 21]. Elles ne sont donc représentatives que d'une partie d'un phénomène, par exemple d'un seul cycle respiratoire "moyen". La disponibilité au cours du temps d'autres jeux de données peut permettre l'élaboration d'une **modélisation 4D adaptative**, c'est à dire s'enrichissant des données acquises au cours du temps. Cela permet aussi l'insertion de **mécanismes avancés de synchronisation** pour l'aide au traitement. L'objectif est d'ainsi améliorer la connaissance du phénomène complexe qu'est la respiration grâce à l'élaboration de modèles numériques dynamiques personnalisés, dans une perspective d'aide au diagnostic et à la thérapie.

1.2 Modélisation dynamique adaptative

Nous considérons ici une modélisation de thorax respirant individualisée à chaque patient et non pas un modèle générique de respiration basé sur une population. Actuellement, les modèles individualisés de la respiration couple une acquisition

¹Gestes Médico-Chirurgicaux Assistés par ordinateur

²Tomodensitométrie acquise par un scanner X.

TDM 4D à un signal temporel auxiliaire et externe, tel un spiromètre ou la hauteur au cours du temps d'un repère positionné sur l'abdomen du patient par exemple.

Comme les phénomènes en jeu sont complexes et présentent une variabilité dans le temps, nous voulons construire un modèle adaptatif permettant l'actualisation, c'est à dire l'ajout de données complémentaires en cours du temps. Il s'agit ainsi de construire la modélisation à partir de plusieurs acquisitions 4D, par exemple TDM ou Cone-Beam³. Ces imageurs embarqués permettent ainsi de fournir des informations 3D à chaque séance de traitement et nous avons montré comment reconstruire en 4D (3D+t) ces images dans le cadre de nos travaux sur la reconstruction compensée en mouvement [13, 12]. Notons que l'utilisation de multiples acquisitions TDM nécessite de connaître précisément la dose au patient afin d'en évaluer le rapport coût/bénéfice [10].

Nous considérerons cette série de données comme une **base d'apprentissage évolutive**. Une première approche consiste à proposer un ensemble de fonctions de base capables de relier les déformations observées provenant des multiples images 4D à un ensemble de signaux externes. Par exemple, nous travaillons sur des approches reliant le volume courant et le flux d'air (dérivée temporelle du volume courant) à la position des tissus. Une voie que nous nous proposons de suivre repose sur la mise en place d'une analyse en composantes principales (ACP) permettant de décrire avec un degrés de précision ajustable les liens entre signaux d'entrée et trajectoire de voxels. L'insertion d'une nouvelle image 4D demande alors de recalculer ou de modifier les paramètres locaux des déformations et enrichit le modèle.

Nous voulons enfin suivre l'évolution du système dynamique et développerons des **modèles prédictifs**, actuellement abordés à travers des chaînes de Markov ou des filtres de Kalman [18]. Ces modèles prédictifs doivent être capables de caractériser les mouvements et déformations à partir de l'ensemble des données d'apprentissage.

1.3 Synchronisation multimodale en temps réel

Les mouvements et déformations pulmonaires dus à la respiration compliquent certains traitements thérapeutiques (radiothérapie, opérations chirurgicales). Il s'agit d'associer à la modélisation précédente une **capacité de synchronisation** avec des signaux externes recueillis en temps réel. Dans le cadre d'une respiration "normale", l'objectif est d'arriver à relier les signaux à un état déjà observé du modèle (une configuration spatiale connues des organes), ou d'en détecter les événements singuliers, comme la toux.

Par exemple dans le cadre du traitement du cancer du poumon par radiothérapie, les approches actuelles les plus avancées mettent en oeuvre une irradiation synchronisée à un signal respiratoire et le plan de traitement est basé sur une unique acquisition TDM 4D préalable, synchronisée de la même manière. Or, il a été montré

³Par imageur Cone-Beam, nous désignons un tomographe à géométrie conique embarqué sur un accélérateur linéaire de radiothérapie. Nous avons décidé de garder le terme anglais qui est celui en pratique utilisé dans toutes les publications du domaine.

que ce type de signal (hauteur d'un point de l'abdomen) pouvait n'être que partiellement corrélé avec les mouvements tumoral [6]. D'autre part, cette stratégie repose sur l'hypothèse de la reproductibilité du mouvement respiratoire entre l'image pre-traitement et le traitement, et de substantielles variations ont pu être observées [19]. Ainsi, un asservissement de l'irradiation par un unique signal externe ne semble pas suffisant pour obtenir un traitement offrant toute les garanties de sécurités.

L'objectif est de concevoir un modèle dynamique synchronisé qui permettrait de **contrôler l'irradiation en temps réel**. Il s'agirait alors de déclencher le faisceau lorsque le modèle est à la fois dans un état prévu (cycle respiratoire "moyen", déjà observé) et qu'il correspond à une plage d'irradiation planifiée à l'avance, comme par exemple en fin d'expiration, réputé plus stable [9]. À l'inverse, l'irradiation sera stoppée lorsque l'on sort de la zone planifiée ou lorsque l'on observe un état non stable (respiration non stabilisée, toux, mouvements non prévus ...). Cette approche permettrait ainsi de mieux contrôler les mécanismes de déclenchement et d'arrêt de faisceau. Cela permettrait d'optimiser la distribution de la dose au sein du patient en garantissant une couverture tumorale donnée et une épargne contrôlée des tissus sains. En particulier, cela est indispensable dans le cadre des traitements dits hypofractionnés par stéréotaxie "extra-crânienne" des cancers du poumon inopérable et non à petites cellules⁴ [17].

En plus des TDM 4D pre-opératoire, nous avons identifiés quatre types de sources de données disponibles intervenant à différents niveaux.

3D+t embarqué. Les imageurs Cone-Beam déjà évoqués fournissent des données très complètes au niveau spatial mais limitées au niveau temporel puisque uniquement représentatives de quelques cycles respiratoires et acquises quelques secondes *avant* un traitement et non pendant.

2D+t per-traitement. Ensuite, nous avons accès à des images radiographiques moins riches sur le plan spatial puisque 2D, mais plus fréquentes car acquises tout au long du traitement, avec une fréquence de l'ordre d'une image toutes les dizaines de secondes, afin de limiter la dose au patient.

1.5D+t per-traitement. Des données surfaciques acquises par système optique donnent une partie du contour externe du patient avec une résolution temporelle élevée, proche du temps réel.

1D+t per-traitement. Enfin, un spiromètre fournit une information temporelle 1D sur l'état respiratoire du patient.

À notre connaissance, aucun travaux n'utilisent simultanément ces informations de natures différentes. Nous voulons ainsi les **combiner en les synchronisant** les unes avec les autres et en les associant avec le modèle respiratoire adaptatif. Par redondance d'information, cela permettra de rendre le modèle prédictif plus robuste.

⁴En traitements hypofractionnés, un nombre réduit de séances est programmé (jusqu'à environ 5 séances, à mettre en regard avec une trentaine habituellement) et 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.

Les latences du modèle prédictif ainsi que celles des systèmes mécaniques (acquisition d’images, traitement, délais de communications, systèmes de contrôle, amortissement mécanique ...) devront être quantifiées pour évaluer la faisabilité générale du dispositif [18]. Notons que je me focalise ici sur les aspects modélisations et signaux, les parties liées à la robotique sont pris en charge dans le cadre de collaborations industrielles (Elekta⁵ et Vison RT⁶) et cliniques.

1.4 Applications

De manière générale, ce type de modélisation est utile pour améliorer la compréhension des phénomènes respiratoires.

Modélisation À moyen terme, elles permettraient de caractériser l’évolution de la dynamique du système respiratoire dans le cadre du suivi de patient le long d’un traitement. Ainsi, des effets fonctionnels, par exemple liés à une irradiation par radiothérapie (trouble de la ventilation, évolution d’emphysème), pourraient être quantifiés et analysés à l’aide du modèle. À plus long terme on pourrait imaginer étendre cette modélisation aux organes du bas abdomen également sujets aux effets de la respiration (foie, prostate). Il s’agirait alors, peut être par le biais du diaphragme, de caractériser les déformations induites observées avec d’autres types d’imageurs (IRM, ultra-son). Enfin, l’utilisation de ces modèles dans des processus de reconstruction compensée en mouvement, notamment en TEP par exemple [7], pourrait permettre d’en améliorer la qualité.

Synchronisation La méthodologie de synchronisation temps-réel pourrait aussi être potentiellement appliquée en hadronthérapie⁷ avec des principe d’asservissement de faisceau différents, ou être adaptée à des opérations chirurgicales assistées par ordinateur. Ainsi des systèmes robotisés tel le *Cyberknife*⁸ ou le robot chirurgical *Da Vinci*⁹ profiteraient également de ces modèles synchronisés.

1.5 Faisabilité

Mon expérience dans l’estimation des mouvements et déformations dues à la respiration date maintenant de plusieurs années. Il s’agit maintenant de la coupler avec l’expérience en modélisation de l’équipe “Imagerie dynamique” du laboratoire CREATIS-LRMN principalement centrée sur le cardiaque. Des travaux de paramétrisation parcimonieuse à l’aide de fonction à base radiales sont déjà actuellement en cours. Les collaborations multi-disciplinaires initiées depuis plusieurs

⁵<http://www.elekta.com> : constructeur majeur d’accélérateurs linéaires, d’imageurs et de logiciels pour la radiothérapie.

⁶<http://www.visionrt.com> : développent une solution optique de suivi surfacique.

⁷les principes généraux de l’hadronthérapie sont décrits en fin de ce document

⁸<http://www accuray.com>

⁹<http://www.davincisurgery.com>

années avec la communauté des cliniciens (physiciens médicaux, pneumologues, radiothérapeutes) a également un poids important. L'accès aux différentes sources de données contrôlables est un point crucial du projet car il requiert une synchronisation des différents signaux. Pour cela, mon implantation sur le site même du centre Léon Bérard avec un accès privilégié à un des plateaux techniques les plus avancés de France (scanner 4D dédié, accélérateur muni d'un Cone-Beam, table de positionnement robotisée, système optique surfacique, système spirométrique) est un atout majeur. Nos travaux sur les images Cone-Beam [13, 12] (collaboration avec Elekta) nous donne également une certaine expérience sur les mécanismes de synchronisation ainsi que sur l'exploitation de ce type d'images. Nous travaillons enfin sur le système optique de la compagnie Vision RT installé dans la salle de traitement dans le cadre de la thèse de J. Vandemeulebroucke que je co-encadre avec P. Clarysse.

2 Atlas dynamique du thorax

2.1 Verrou

Les nouvelles modalités d'imagerie dynamique du thorax (TDM 4D, Cone-Beam 4D) représentent des volumes d'information considérables pour l'étude des phénomènes respiratoires, à la fois utiles en diagnostic et en thérapie. À notre connaissance, il n'existe actuellement pas d'atlas dynamique thoracique, c'est à dire incluant des informations spatio-temporelles sur les déformations dues à la mécanique respiratoire [21, 20]. Mon objectif est de créer un atlas de thorax humain, non pathologique dans un premier temps, basé sur des acquisitions tomodesitométriques 4D, incluant non seulement des informations anatomo-fonctionnelles mais également combinant les modèles de mouvement respiratoire de chaque patient. Cela afin d'analyser des paramètres physiologiques liés à la respiration (ventilation du parenchyme pulmonaire par exemple) sur une population donnée de patients.

2.2 Méthode

Pour cela je compte m'appuyer dans un premier temps sur le projet Miniara dans lequel nous sommes actuellement engagés. Ce projet est financé par le pôle de compétitivité Medicen et est en partenariat avec la société Dosisoft¹⁰. Il concerne l'élaboration d'un atlas du thorax dédié à la **segmentation automatique des aires ganglionnaires**. Ces territoires ganglionnaires sont en particulier d'importance dans le cadre d'un traitement du cancer du poumon par radiothérapie, car leur analyse peut induire ou non une zone à irradier supplémentaire. Des structures anatomiques et fonctionnelles d'intérêt vont ainsi être segmentées par consensus par un groupe d'experts radiologues et radiothérapeutes sur un certain nombre de patients différents. En collaboration avec les autres équipes impliquées dans ce projet

¹⁰<http://www.dosisoft.com> : industriel Français développant des solutions logicielles pour la radiothérapie.

(équipe Asclépios de l'INRIA et Institut Curie), notre tâche est de construire l'atlas statistique en combinant l'ensemble des informations. L'application initiale consiste à proposer une segmentation automatique des zones d'intérêt sur une image d'un nouveau patient. Pour cela, des méthodes de recalage déformable inter-patient seront développées à partir de celles sur lesquelles nous avons déjà travaillées.

Dans un second temps, je souhaite aller plus loin que ce projet pour intégrer dans l'atlas une modélisation de la mécanique respiratoire du poumon. Cet atlas contiendra ainsi des informations de natures anatomiques, fonctionnelles et dynamiques. Pour cela, les acquisitions à partir desquelles les experts définissent les structures seront des acquisitions 4D. Cela est compatible avec les contraintes cliniques actuelles et faisable dans les deux sites concernés (centre Léon Bérard et Institut Curie) car tout deux disposent de scanner 4D. Ensuite, pour chaque patient un modèle de déformation sera calculé, par exemple avec les approches que nous avons déjà publiées. À l'aide de recalage déformable inter-patient, les images seront combinées dans un même référentiel et il s'agira alors de développer des méthodologies spécifiques permettant la comparaison et la **fusion de modèles de mouvement** et pas uniquement de contours segmentés comme c'est le cas habituellement. Des opérateurs spécifiques de comparaison de champs de déformation devront être développés. Notamment (mais pas uniquement), des comparaisons à l'aide du Jacobien de la déformation, des analyses de l'hystérésis et de la non linéarité des trajectoires pourraient permettre de mettre en évidence des phénomènes communs à une série de patient.

Enfin, nous voulons également nous appuyer sur cette paramétrisation pour permettre l'insertion de **connaissances fonctionnelles** haut niveau dans le modèle respiratoire patient-spécifique décrit auparavant. Par exemple, nous avons montré que les phénomènes d'inspiration et d'expiration, différents sur le plan de la biomécanique, pourraient conduire à des modélisations adaptées. Nos analyses préliminaires [2] mettent en avant que les trajectoires des points du poumon au cours de la respiration peuvent être pour certaines parties du thorax approximées par une ligne droite pour la phase d'expiration, alors que c'est moins le cas pour la phase d'inspiration. Cela peut être expliqué par le fait que des mécanismes différents sont en jeu entre l'expiration et l'inspiration. Lors de l'expiration libre aucun muscle n'est sollicité, le poumon se rétracte naturellement, il s'agit d'un mécanisme passif. Pendant l'inspiration, le diaphragme joue un rôle important : en se contractant il refoule les organes abdominaux dans les sens inférieur et antérieur et permet une augmentation de la dimension de la cage thoracique. Quatre muscles vont se combiner lors de l'inspiration : le diaphragme, les muscles intercostaux, les muscles scalènes (au niveau du cou) et les muscles abdominaux. Plus précisément, afin d'insuffler de l'air dans les poumons, le diaphragme contracte et les muscles scalènes et intercostaux agrandissent la cage thoracique. Quand les muscles sont détendus, l'air est évacuée grâce au recul élastique du poumon. Cet exemple illustre le fait que des connaissances fonctionnelles biomécaniques de ce types, apprises à partir d'un atlas dynamique pourraient permettre de réduire la complexité des modèles de

mouvements et augmenter leur pouvoir prédictif.

2.3 Applications

À plus long terme, une autre application serait de produire un atlas représentatif d'une population spécifique non pathologique de façon à ce que les cas pathologiques suspectés puissent être testés par comparaison avec l'atlas. Il faudra probablement relier cela aux études d'EFR (Exploration Fonctionnelle Respiratoire) effectuées par les pneumologues. La caractérisation des conséquences respiratoires des emphysèmes pulmonaire (alvéoles pulmonaires dysfonctionnantes) ou d'atelectasie (affaissement des alvéoles) pourrait également être facilitée par ce type d'atlas statistique. Enfin, on pourrait imaginer étendre cette méthodologie à d'autres types d'organes ayant une dynamique pseudo-régulière comme le complexe cardiaque.

2.4 Faisabilité

Ce projet repose sur deux piliers, le premier est la méthodologie de modèle respiratoire développée dans la partie 1. Le second réside dans la collaboration Miniara permettant la constitution de cette base de données et de connaissances de haut-niveau réalisée par un consensus d'experts. L'expérience acquise en terme de recalage déformable appliquée au thorax nous sera également utile. En revanche, il faudra développer des approches spécifiques inter-patients ce que nous n'avons pas abordé pour l'instant. L'implication manifeste des médecins et d'un industriel dans ce projet conforte son intérêt.

3 Simulations Monte-Carlo 4D

3.1 Verrou

Une étape fondamentale en radiothérapie consiste à effectuer une simulation informatique des interactions rayonnement-matière conduisant à la distribution du dépôt de dose au sein des organes. Cette étape consiste à reproduire une série d'interactions physiques (processus électromagnétiques en radiothérapie classique, mais également nucléaires en hadronthérapie) entre les faisceaux de particules et la matière vivante, interactions aboutissant à un dépôt d'énergie. Cette ionisation de la matière conduit à une certaine probabilité de destruction des cellules (cancéreuses et non cancéreuses). D'autre part, ce même type de simulations des interactions rayonnement-matière est également très utilisé pour l'élaboration et la mise au point de nouveaux systèmes d'imagerie, en particulier nucléaire (TEP) et par rayons X (tomographes). Les méthodes Monte-Carlo (décrite dans le document "travaux effectués") sont considérées comme des approches de référence dans ces domaines.

Actuellement, les codes Monte-Carlo permettant d'effectuer de telles simulations sont peu adaptés aux données issues du monde biomédical. Ils proviennent de la physique des particules et ne se prêtent pas facilement à la manipulation d'objets

complexes, composés de million de voxels. D'autre part, la prise en compte d'objets dynamiques et déformables en est également à ces balbutiements. De plus, les temps de calcul de ces simulations sont aujourd'hui un frein à leur utilisation, en particulier en routine clinique. Enfin, les temps des développements et d'apprentissage de ces outils sont longs, en particulier pour les étudiants débutants, ce qui freine les développements. Nous proposons ici de travailler sur trois axes : l'insertion d'objets déformables et dynamiques, la réduction des temps de calcul et la mutualisation des développements.

3.2 Distribution de dose sur objets déformables et dynamiques

Jusqu'à présent, les logiciels de plan de traitement (TPS¹¹) ne permettent pas de calculer des distributions de dose sur des organes en mouvement. Nous nous proposons de concevoir une méthode de calcul de **distribution de dose dynamique**, c'est à dire calculée sur une cible mobile et déformable, conduisant à une estimation plus fidèle à la réalité.

Des premières propositions ont été faites dans la littérature, comme celle de LÜJAN ET AL. [8] qui proposent de convoluer la distribution de dose statique avec une fonction de densité de probabilité représentant le mouvement, supposé unidimensionnel dans la direction tête-pied et homogène. D'autres approches prennent mieux en compte les changements de doses en recalculant les distributions mais supposent toujours un mouvement rigide [4, 1]. Plus récemment, certains auteurs [11, 14] intègrent le mouvement estimé par recalage déformable dans le calcul de la dose. Notre objectif est de développer une méthode de calcul de dose utilisant une image TDM 4D, effectuant le cumul avec intégration de mouvement de plusieurs distributions de dose statiques. Cette prise en compte peut se faire a posteriori en discrétisant le mouvement en un nombre fini de phases, en effectuant des simulations statiques pour chaque phase et en cumulant les distributions en tenant compte de la déformation. Dans un second temps, nous proposons d'**intégrer directement les mouvements et les déformations** lors du calcul même de la simulation. Cela permettra par exemple de coupler les événements temporels de la cible avec ceux des matériels présents dans la salle (rotation des imageurs, mouvements des lames du collimateur de l'accélérateur, etc.). Cette prise en compte est encore plus critique en hadronthérapie qu'en radiothérapie classique à cause de la balistique plus précise des faisceaux d'ions.

Je compte pour cela m'appuyer sur le projet ANR Simca2 que nous avons obtenus en 2006. Ce projet est spécifiquement dédié aux simulations d'irradiations par ions carbone et s'effectue en collaboration avec des physiciens nucléaires. Enfin, la validation de ces approches est un point crucial et notoirement difficile qui sera abordé à travers les collaborations en cours avec les physiciens médicaux impliqués dans ce projet. Cette notion de simulations 4D pourrait être étendue dans un second temps aux processus d'acquisitions d'images (tomographes, TEP).

¹¹Treatment Planning System

3.3 Réduction du temps de calcul

Les simulations de ce type sont très gourmandes en temps de calcul et l'insertion d'un modèle dynamique va accentuer cela. Nous voulons ainsi poursuivre nos travaux concernant l'**accélération de la navigation des particules** au sein de volumes "complexes" (comportant des hétérogénéités et composé de million de voxels). Cela passe par des représentations discrètes des objets associées à des algorithmes spécifiques, proches des lancés de rayons mais avec un comportement stochastique. L'utilisation d'une carte de distance spécifique [16] nous a ainsi permis de réduire le temps de calcul jusqu'à un facteur 15. Nous voulons prolonger ce travail en intégrant un modèle d'accélération basé sur la prise en compte de l'incertitude statistique afin de diminuer la création de particules issues de certains processus spécifiques lorsque leur contribution à la distribution totale a convergé statistiquement.

Nous travaillons également avec le centre de calcul de l'IN2P3. Les simulations sont découpées en processus indépendants s'exécutant sur des processeurs différents permettant ainsi à la simulation de fonctionner en parallèle. Des facteurs d'accélération importants ont récemment pu être obtenus (jusqu'à un facteur 100). Dans le cadre du projet EGEE2¹² auquel le laboratoire CREATIS participe, il a été décidé d'effectuer un portage de nos applications sur la grille de calcul. Potentiellement, en organisant de manière optimisée les liens entre les différents processus concurrents, nous espérons atteindre des facteurs d'accélération encore plus importants.

3.4 Plate-forme mutualisée

Pour d'une part essayer de diminuer le temps d'apprentissage des étudiants et d'autre part **mutualiser les développements** (lourds), nous cherchons à les rassembler dans une plate-forme de simulations Monte-Carlo dédiée à la radiothérapie et l'hadronthérapie. Le simulateur développé a pour ambition d'être employé et validé par des personnes des différentes communautés : physiciens nucléaires, physiciens médicaux, médecins, informaticiens, étudiants ou chercheurs confirmés. Ce projet, dont les développements sont regroupés sous le nom de ThIS¹³, se retrouve maintenant lié au projet Gate (voir document "travaux effectués").

Il ne s'agit pas de développer un système complet de planification de traitement mais uniquement les modules de calcul de dose et de définition de lignes de faisceaux, le tout utilisé à des fins de recherche. À terme, la plateforme permettra de valider des simulations effectuées avec d'autres types de méthodes (analytiques ou hybrides) et d'effectuer des comparaisons de plans de traitement pour différents types de particules. La plateforme résultante devrait ainsi permettre de réaliser, dans un même environnement, des simulations d'imagerie nucléaire, de radiothérapie et d'hadronthérapie.

¹²Enabling Grids for E-sciencE, <http://www.eu-egee.org/>

¹³ThIS : Therapeutic Irradiation Simulator <http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/ThIS>

3.5 Faisabilité

Mon expérience en matière de simulations Monte-Carlo, bien que jeune, remonte maintenant à environ 4 ans. Je suis utilisateur depuis plusieurs années du centre de calcul et vais m'appuyer sur les compétences des ingénieurs de recherche du laboratoire pour le portage sur les grilles de calculs (projet EGEE2). La validation des simulations sur données déformables et dynamiques est un problème délicat que nous avons déjà abordé au travers de la thèse de M. Ayadi que j'ai co-encadrée en partenariat avec des chercheurs de l'IPNL (Institut de Physique Nucléaire de Lyon, UMR CNRS 5822). Ces collaborations seront accentuées. D'autre part, mes liens avec la communauté Gate sont récents mais se retrouvent mis en oeuvre dans le cadre de l'ANR fGate sus-mentionnée. L'expérience de cette communauté sera mise à profit pour essayer de parvenir à une plateforme efficace et réellement utile pour la communauté. Enfin, mes liens étroits avec le centre d'hadronthérapie ETOILE qui ouvrira à Lyon à l'horizon 2012 (voir plus loin) participent également à asseoir l'aspect collaboratif et multi-disciplinaire de cette entreprise.

4 Insertion dans le laboratoire et collaborations

4.1 CREATIS-LRMN



Mon projet s'insère dans le projet de recherche du laboratoire CREATIS-LRMN¹⁴ de Lyon (*Centre de Recherche et d'Applications en Traitement de l'Image et du Signal*, UMR CNRS 5220 et unité INSERM 630). Cette unité de recherche commune à l'INSA (*Institut National des Sciences Appliquées*) et à l'université Claude Bernard Lyon 1 est spécialisée dans l'analyse et le traitement d'images médicales. La partie "STIC" du laboratoire est découpée en trois parties : *imagerie dynamique*, *imagerie volumique* et *imagerie ultrasonore*.

Mon projet s'insère logiquement dans le thème *imagerie dynamique*, en accord avec Isabelle Magnin, directrice, et Patrick Clarysse, responsable du thème. La réalisation effective du projet présenté s'appuie ainsi sur les compétences de cette équipe, notamment en matière de modélisation dynamique du coeur, qu'il faudra transposer au poumon.

4.2 Centre Léon Bérard



Actuellement en position de détachement auprès du centre de lutte contre le cancer Léon Bérard¹⁵ (CLB), je compte poursuivre ma collaboration avec cet établissement. Le CLB est, comme vingt autres centres en France, un établissement de santé privé à but non lucratif, participant au service public hospitalier. À ce titre, ces centres sont financés par l'assurance maladie et contrôlés par le ministère de la Santé dans

¹⁴<http://www.creatis.insa-lyon.fr>

¹⁵<http://oncora1.lyon.fncc.fr>

les mêmes conditions que les hôpitaux publics¹⁶. Leurs statuts comportent explicitement une vocation de recherche appliquée et fondamentale.

Le projet présenté ici s'insère aussi dans le projet de recherche du CLB puisqu'il a été évalué et approuvé par son conseil scientifique en décembre 2006, évaluation effectuée par des membres extérieurs à l'hôpital (le compte rendu est joint comme "pièce supplémentaire"). S'agissant d'un projet pluridisciplinaire impliquant des compétences en informatique, physique et médecine, il me paraît fondamental de disposer de locaux sur site, proches des plateaux techniques et des acteurs cliniciens. Dans le cadre d'un accord de partenariat avec le laboratoire CREATIS, le CLB met ainsi à disposition des bureaux ainsi qu'un accès privilégié au matériel clinique (scanner, accélérateur).

4.3 Centre ETOILE – Hadronthérapie



L'hadronthérapie par ions carbone est une solution extrêmement intéressante pour la radiothérapie des cancers grâce principalement à deux effets. D'une part sa précision balistique est supérieure à celle des photons utilisés en radiothérapie classique à cause du pic de Bragg, conduisant à une libération d'énergie beaucoup plus localisée, en fin de parcours. D'autre part l'effet biologique est entre deux et trois fois supérieur à celui des photons, ce qui permet de traiter des tumeurs radiorésistantes. L'expérience acquise au Japon et en Allemagne montre que ces ions, par leur efficacité et leur bonne tolérance, représentent un excellent espoir de faire progresser, à court terme, le taux de guérison en cancérologie des tumeurs radiorésistantes.

Après de nombreuses années de projet, la création d'un pôle national d'hadronthérapie, nommé le *centre Étoile (Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers dans le cadre Européen)*, a été accepté le 13 février 2007 par le ministère de la Santé. L'objectif est de construire un centre médical dédié au traitement par hadronthérapie et de lui associer un pôle de recherche fort. J'ai activement participé à la "phase projet" depuis plusieurs années et poursuit actuellement mon engagement dans la deuxième phase de cette entreprise. L'ensemble du projet de recherche que je présente s'applique directement en hadronthérapie. Ainsi, la modélisation de la respiration ou les principes d'irradiation synchronisées représentent des points particulièrement critique en hadronthérapie du fait de la précision balistique accrue. De même, les simulations Monte-Carlo sont indispensables en hadronthérapie car elles seules permettent de rendre compte de manière suffisamment précises des phénomènes complexes, notamment nucléaires, ayant lieu lors d'une irradiation.

¹⁶<http://www.fnclcc.fr/generales.htm>

4.4 Collaborations nationales et internationales

Les collaborations nationales et internationales jouent un rôle central dans ce projet. Au point de vue national, j'ai évoqué les travaux sur les atlas avec les chercheurs de l'équipe Asclépios (INRIA, Grégoire Malandain), ceux en simulations Monte-Carlo avec l'unité LIF-U678 d'Irène Buvat (CNRS) et de Sébastien Jan (Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA). Nous sommes également en train avec D. Visvikis de Brest (INSERM) d'essayer de fédérer nationalement les recherches autour de la respiration en imagerie et radiothérapie à travers notamment l'organisation d'un workshop sur ce thème début 2008. Sur le plan international, outre différents contacts avec notamment les chercheurs du University College et du Royal Marsden à Londres (S. Webb and JR McClelland), ou Jan Kybic à Czech Technical University (Prague, co-encadrant de la thèse en co-tutelle de J. Vandemeulebroucke), nous entretenons deux collaborations privilégiées. La première est avec l'équipe de Greg Sharp au MGH (Massachusetts General Hospital) à Boston, elle a déjà conduit à plusieurs publications communes. La seconde, plus récente, est avec l'équipe de M. Van Herk et JJ. Sonke du NKI à Amsterdam.

5 Conclusion

Ce projet comporte différents axes à différents degrés de maturité. L'aspect modélisation adaptative est actuellement en cours notamment dans le cadre de la thèse de J. Vandemeulebroucke. L'aspect *prédictif* et *synchronisation* débutent juste et se dérouleront sur plusieurs années. La partie *atlas* a débuté récemment (octobre 2007) dans le cadre du projet Miniara déjà évoqué, son extension au processus dynamique ne démarrera probablement pas tout de suite. La dosimétrie 4D est déjà bien entamée dans le cadre de la thèse de M. Ayadi en collaboration avec des chercheurs de l'IPNL, mais le couplage avec les aspects Monte-Carlo est encore à venir.

Toutes ces directions sont à mon sens réalistes avec une part de risque mesurée. Par exemple, le risque est relativement faible concernant la partie atlas dynamique, déjà en lien avancé avec des industriels. Il est cependant plus élevée dans le cas de la synchronisation temps réel de l'irradiation, même si, je tiens à insister sur ce point, cette approche me paraît tout à fait faisable.

Les moyens associés à ces axes de recherche résident dans les différentes collaborations académiques, cliniques et industrielles que j'ai tissées au fil des années, ainsi que dans les différents supports financiers déjà évoqués (académiques au travers des ANR, ou industriels, notamment avec des thèses CIFRE). Je souhaite ainsi m'investir pleinement dans ces travaux pour essayer de contribuer à l'amélioration des procédés thérapeutiques.

6 Avis de personnalités scientifiques

- Isabelle MAGNIN – *Directrice du laboratoire CREATIS-LRMN*
- Grégoire MALANDAIN – *Directeur de recherche INRIA*
- Greg SHARP – *Instructor, Researcher, MGH, Boston*
- Dirk VERELLEN – *Professor, Bruxelles, Belgique*
- Dietmar GEORG – *Professor, Vienne, Autriche*

Annexe 1 Lettre de recommandation

Mme Isabelle MAGNIN

Directrice de Recherche INSERM
Directrice du laboratoire CREATIS-LRMN

Mèl :

isabelle.magnin@creatis.insa-lyon.fr

Contact :

Laboratoire CREATIS
UMR 5515, INSA 502,
F-69621 VILLEURBANNE Cedex

Lettre d'accueil pour David Sarrut, candidat CR1 CNRS à CREATIS-LRMN

J'ai fait connaissance de David Sarrut, lorsque j'ai rapporté sur son manuscrit de thèse de Doctorat soutenue au LIRIS en 2000, thèse en informatique qu'il a réalisée sous la direction scientifique de Serge Miguët. David Sarrut m'est immédiatement apparu comme un jeune chercheur talentueux, très dynamique, particulièrement autonome et extrêmement motivé par la recherche en informatique pour l'imagerie médicale, comme le prouve la démarche personnelle de recherche très originale et courageuse, qu'il a choisie par la suite et que je résume ici. De fait, sa très forte motivation pour une carrière de chercheur dévolue à l'imagerie médicale n'a fait que croître au fil du temps et David Sarrut, qui avait obtenu un poste d'enseignant chercheur au LIRIS, a rapidement décidé de se consacrer à temps plein à l'imagerie médicale en obtenant un détachement de 5 ans pour travailler en immersion complète au sein du Centre anticancéreux Leon Berard (CLB) qui l'emploie aujourd'hui en CDD.

Seul scientifique dans cet environnement, il a alors initié un petit groupe de recherche en s'adjoignant des physiciens médicaux, un radiothérapeute et des étudiants d'informatique et de traitement d'image qu'il a d'abord co-encadrés avec l'aide de ses anciens collègues du LIRIS. Il entend soutenir sa HDR cette année. Au fil du temps, ses recherches théoriques et méthodologiques en imagerie médicale, l'on conduit à rechercher localement un environnement collaboratif plus spécifique et mieux ciblé, ce qui l'a amené naturellement à se rapprocher de CREATIS. Avec le soutien du Centre Leon Berard (CLB), Il a participé, comme invité, aux débats scientifiques du laboratoire, où il a progressivement noué des relations scientifiques privilégiées avec l'équipe *Imagerie dynamique* dirigée par Patrick Clarysse, CR1 Cnrs, HDR et dont les sujets de recherche sont en droite ligne des siens.

Après 4 ans d'autonomie au CLB, force est de constater que David Sarrut a réussi le défi qu'il s'était donné à savoir créer une dynamique scientifique au sein du Centre Leon Berard en construisant un groupe de recherche reconnu. Il a su protéger sa recherche académique personnelle et publier dans les meilleurs journaux internationaux du domaine, exercice ô combien difficile pour qui connaît la pression que subit un scientifique isolé dans un milieu exclusivement clinique. Ses interactions avec l'équipe *Imagerie dynamique*, qui lui a servi d'encrage, se sont fortifiées à tel point qu'il joue aujourd'hui un rôle clé pour l'équipe pour toutes les études associant le CLB, la Cancéro-pôle Rhône Alpes et le projet national « Etoile » de Hadronthérapie porté par Lyon.

Ses contributions méthodologiques majeures concernent essentiellement l'imagerie conformationnelle 3D en radiothérapie avec prise en compte de la respiration (modélisation, estimation de mouvement, modèles déformables). Le projet de recherche ambitieux qu'il propose pour rejoindre CREATIS-LRMN avec ses étudiants, constitue une réelle valeur ajoutée pour le laboratoire. Il est en adéquation parfaite avec les compétences fondamentales personnelles de David Sarrut en informatique et en imagerie, les besoins forts en modélisation du système cœur-poumon de l'équipe *imagerie dynamique* et les contraintes applicatives de l'imagerie en radiothérapie dont il est devenu le spécialiste dans sa pratique quotidienne, depuis 4 ans, auprès des radio-cliniciens du CLB.

C'est pourquoi la Direction de l'unité émet un avis extrêmement favorable à la candidature de David Sarrut pour un poste de CR1 CNRS dans l'équipe *Imagerie dynamique* de l'unité.

Lyon, le 08 Janvier 2008



Isabelle MAGNIN, *Directeur*

Annexe 2 Lettre de recommandation

M Grégoire MALANDAIN

Directeur de Recherche INRIA

Mèl :

Gregoire.Malandain@sophia.inria.fr

Contact :

INRIA - Asclepios

2004 route des lucioles, B.P. 93

06 902 Sophia-Antipolis cedex

A qui de droit,

Je connais David Sarrut depuis plusieurs années, puisqu'au cours de sa thèse il avait noué des contacts informels avec notre équipe, son travail doctoral portant sur l'imagerie médicale, et j'ai été souvent en contact avec lui depuis. J'ai été très impressionné de constater que peu d'années après, il a réussi à monter un groupe de recherche autonome au sein du centre de lutte contre le cancer Léon Bérard (CLB) à Lyon, c'est-à-dire dans un contexte pluridisciplinaire où les difficultés sont bien plus grandes.

Les axes méthodologiques de ce groupe dépassent le contexte applicatif particulier dans lequel il l'a monté. Il s'agit par exemple de l'étude et de la modélisation des mouvements respiratoires à partir de l'imagerie, de la mise au point d'algorithmes de recalage pouvant compenser ce mouvement particulier ou de la prise en compte de celui dans des algorithmes de calcul de dose. L'intérêt de ce travail se traduit par des publications dans des revues comme *IEEE transactions on Medical Imaging*, ou dans une conférence comme MICCAI (articles longs examinés par un comité de lecture, typiquement 2/3 de rejet – les actes de cette conférence sont désormais référencés comme une revue par la base PubMed), dans un contexte pourtant très concurrentiel. D'un point de vue applicatif, ces travaux servent de base à une recherche plus clinique en collaboration directe avec le CLB, comme en témoignent les nombreuses publications dans des journaux cliniques. Les buts poursuivis concernent l'amélioration des procédures pour la radiothérapie, ce qui est évidemment une finalité d'un très grand intérêt sociétal.

Outre ces résultats académiques, D. Sarrut a réussi également à devenir un acteur incontournable dans le domaine de l'imagerie appliquée à la radiothérapie. Il est impliqué dans de nombreux projets français ou européens et a su nouer des contacts étroits avec les meilleures équipes du domaine (l'équipe de M. Van Herk, par exemple), et des industriels (Elekta, Dosisoft, ...). Il est également en charge localement des questions d'imagerie dans le cadre du projet Etoile, qui vise à construire le premier site d'hadronthérapie en France.

David Sarrut est donc un excellent chercheur, capable de définir des buts à moyen terme et de se donner les moyens d'y parvenir comme en témoigne son parcours. Son projet de recherche ambitieux, qui les reprend, démontre bien les finalités de ce travail et leur grand intérêt applicatif. Il montre en outre un très bon équilibre entre une recherche plutôt académique, une recherche plutôt clinique et enfin un vrai travail applicatif. En outre, D. Sarrut a déjà montré sa capacité à diriger un groupe. Enfin, c'est une personnalité très riche et ayant de nombreuses qualités humaines. Il est, de mon point de vue, un candidat canonique pour un poste de chargé de 1^{re} classe, poste pour lequel je le recommande sans aucune réserve.



Grégoire Malandain
Directeur de recherche INRIA
Responsable permanent de l'équipe Asclepios

Annexe 3 Lettre de recommandation

M Greg SHARP

Instructor, researcher

Mèl :

gcssharp@partners.org

Contact :

Gregory C. Sharp, Ph.D.
Harvard Medical School
Department of Radiation Oncology
Massachusetts General Hospital
55 Fruit Street, COX3, BOSTON, MA 02114



MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL



Gregory C. Sharp, Ph.D.
Voice: (617) 724 3866
Fax (617) 726 3603
E-mail gcsharp@partners.org

December 17, 2007

To Whom It May Concern:

Re: David Sarrut, PhD

It is my pleasure to write this letter of support for the application of Dr. David Sarrut for the research position with the National Center of Scientific Research (CNRS). Dr. Sarrut is an established researcher and practitioner in computer science, and has made significant impact to the field of medical computing. I have maintained contact with Dr. Sarrut throughout the years, and have been impressed with his many research contributions, and his rapid growth as a scientist in the field of medical image processing and medical physics.

My name is Greg Sharp, and I am an instructor on the faculty of Harvard Medical School and a researcher in medical physics in the Department of Radiation Oncology at Massachusetts General Hospital. My expertise is in the area of image processing and computer vision for medical imaging. I received my MS degree in Computer Science from the University of Wisconsin, an MS degree in Mathematics from the University of Michigan, and my PhD degree in Electrical Engineering and Computer Science from the University of Michigan. I have been involved in computer science for about 20 years, and have worked in industry for the development of computer-aided design and computer graphics applications, and in academics as a specialist of medical physics and medical image processing. I have been involved in medical physics for about 5 years, and have specialization in image-guided therapy and motion management.

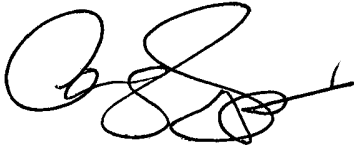
Within the context of medical physics for radiation therapy applications, I am well aware of the importance of Dr. Sarrut's work. I have known Dr. Sarrut since 2003, when we began to work together on the problem of deformable registration of four-dimensional computed tomography (4D-CT). This work is significant for the treatment planning of lung cancer patients, which are difficult to plan and treat due to tumor motion due to respiration. In this project, Dr. Sarrut worked together with Dr. Vlad Boldea of LIRIS and Dr. Steve Jiang of MGH, for the design of a respiration modeling method that could accommodate inter-patient variations. This deformation model was validated through extensive testing, and applied to the problems of 4D radiation dose calculations, contour propagation, and the evaluation of physiological parameters such as motion non-linearity and motion hysteresis. Since that time, Dr. Sarrut has also been deeply involved in the development of key technologies for image-guided therapy, including patient positioning systems, cone-beam CT imaging, and Monte Carlo dose calculations. These methods have a significant physical advantage over existing techniques for external-beam photon therapy, and will gradually become adopted for routine use. In the context of particle-beam therapy, such as proton or carbon ion therapy, the need for these methods are especially important.

THE MGH CANCER CENTER

Dr. Sarrut impresses me most with his ability to combine high-level research with practical solutions that work in the clinical setting. Academic results from computer science are usually not immediately useful for clinical use, because they lack reliability, repeatability, or validation. Dr. Sarrut has demonstrated his remarkable ability to bridge the gap between these fields. There are few researchers from computer science who have been able to make this transition, and we in the medical physics community are very lucky to have advice from researchers like Dr. Sarrut.

In summary, Dr. David Sarrut is an outstanding scientist. He is well organized, hard working, and has a creative mind. I enthusiastically recommend Dr. Sarrut as a researcher with CNRS.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Sharp', with a stylized, looping flourish extending from the end.

Gregory C. Sharp, Ph.D.
Instructor, Harvard Medical School
Department of Radiation Oncology
Massachusetts General Hospital
55 Fruit Street, COX3, Boston, MA 02114

Annexe 4 Lettre de recommandation

M Dirk VERELLEN

Professor

Mèl :

Dirk.Verellen@uzbrussel.be

Contact :

UZ BRUSSEL

Laarbeeklaan 101

1090 BRUSSEL

Prof. dr. DIRK VERELLEN, Ph.D.
Groep Medische Fysica, Radiotherapie

17/12/2007

To whom it concerns

This letter is to recommend Dr. David SARRUT for his candidacy at the CNRS. I am familiar with Dr. SARRUT in his current position as researcher at the Center Léon-Bérard in Lyon and learned to appreciate his research work performed during several international collaboration efforts. His work on IGRT (image-guided radiotherapy), and more particularly non-rigid 4D image registration, is in many respects innovative if not pioneering and deserves full support from the research community. To appreciate Dr. SARRUT's work it is important to understand new developments in radiotherapy. New irradiation techniques such as IMRT (intensity modulated radiotherapy) and SBRT (stereotatic body radiosurgery) allow more aggressive treatment for lung lesions whilst sparing healthy tissue. This is however not feasible without the proper knowledge of the actual target's position with respect to the treatment beam prior as well as during treatment. Dr. SARRUT's work on monitoring and control of patient breathing in IGRT represents an important and necessary milestone in the clinical realization of these new irradiation techniques. I am currently reviewing his "HDR" report and I can appreciate the efforts done in order to combine and coordinate multidisciplinary knowledge and skills from computers science, medical physics and medical science.



Dirk Verellen

Annexe 5 Lettre de recommandation

M Dietmar GEORG

*Assoc. Professor
Head Division Med. Rad. Physics*

Mèl :

Dietmar.Georg@akhwien.at

Contact :

Head Division Med. Rad. Physics
Department of Radiotherapy
Medical University Vienna
Vorstand : O. Univ Prof. Dr. R. Pötter
1090 WIEN, Währinger Gürtel 18-20



Telefon + 43 / 1 / 40 400 / 2695
Telefax + 43 / 1 / 40 400 / 2696

Vienna, 14 December 2007

Reference: Candidate assessment of David SARRUT,

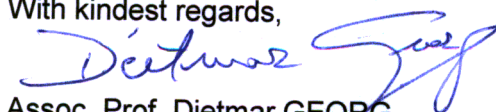
The following report is based on the CV of Dr. Sarrut, list of publications and on my personal experience in collaborating with him within the "ENLIGHT consortium" (European Network for Light Ion Therapy) group.

Dr. Sarrut is an active researcher in the field of Image Guided Radiotherapy, specialised in medical image processing. His scientific work has been published in numerous high quality journals of radiation oncology, medical physics and image processing. Dr. Sarrut and his research team have performed outstanding scientific work in the field of deformable registration. This topic is of great importance with respect to multimodality treatments, which is a major field of research in my group. For that reason I read his publications in international journals and with great interest. To my opinion, the developments of Dr. Sarrut and his team have contributed significantly in making the progress in 4D radiotherapy of the lung.

Besides his excellent scientific qualification I have learned about his management skills, administrative skills and visions through the preparation process of an EC project applications, for which we have prepared a workpackage on "Adaptive ion therapy and treating moving organs" have been prepared recently early May 2007.

In conclusion, Dr. Sarrut is an internationally recognized expert in image processing with an excellent scientific background and outstanding visions, especially in the field of image guided radiotherapy, the subject I have had the pleasure in collaboration with him. I am always looking forward meeting David Sarrut in the Medical Physics community and I am enjoying collaborating with him. I hope this contact will last as long as I will stay in this field. His personal qualities, team leading skills as well as his professional ability let foresee for him a fruitful career.

With kindest regards,



Assoc. Prof. Dietmar GEORG
Head, Division Med. Rad. Physics
Department of Radiotherapy
Medical University Vienna

Références

- [1] BECKHAM W.A., KEALL P.J. and SIEBERS J.V. “A fluence-convolution method to calculate radiation therapy dose distributions that incorporate random set-up error.” *Phys Med Biol*, 47(19) :3465–3473. **2002.** 9
- [2] BOLDEA V., SARRUT D., SHARP G. and JIANG S. “4D-CT lung motion models construction with deformable registration : estimation of motion nonlinearity and hysteresis”. *Med Phys*. À paraître. **2008.** 7
- [3] BROCK K., SHARPE M., DAWSON L., KIM S. and JAFFRAY D. “Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration”. *Med Phys*, 32(6) :1647–59. **2005.** 2
- [4] CHETTY I.J., ROSU M., TYAGI N., MARSH L.H., MCSHAN D.L., BALTER J.M., FRAASS B.A. and HAKEN R.K.T. “A fluence convolution method to account for respiratory motion in three-dimensional dose calculations of the liver : a Monte Carlo study.” *Med Phys*, 30(7) :1776–1780. **2003.** 9
- [5] 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.** 2
- [6] HOISAK J., SIXEL K., TIRONA R., CHEUNG P. and PIGNOL J. “Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(4) :1298–1306. **2004.** 4
- [7] LAMARE F., CARBAYO M.J.L., CRESSON T., KONTAXAKIS G., SANTOS A., REST C.C.L., READER A.J. and VISVIKIS D. “List-mode-based reconstruction for respiratory motion correction in PET using non-rigid body transformations.” *Phys Med Biol*, 52(17) :5187–5204. **2007.** 5
- [8] LUJAN A., EW L., BALTER J. and TEN HAKEN R. “A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations”. *Med Phys*, 26(5) :715–20. **1999.** 9
- [9] 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
- [10] MURPHY M.J., BALTER J., BALTER S., JOSE A. BENCOMO J., DAS I.J., JIANG S.B., MA C.M., OLIVERA G.H., RODEBAUGH R.F., RUCHALA K.J., SHIRATO H. and YIN F.F. “The management of imaging dose during image-guided radiotherapy : Report of the AAPM Task Group 75”. *Medical Physics*, 34(10) :4041–4063. **2007.** 3
- [11] PAGANETTI H., JIANG H., ADAMS J., CHEN G. and RIETZEL E. “Monte carlo simulations with time-dependent geometries to investigate effects of organ motion with high temporal resolution”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(3) :942–950. **2004.** 9

- [12] RIT S. *Prise en compte du mouvement respiratoire pour la reconstruction d'images tomodensitométriques. Obtention d'images TDM 4D en salle de traitement pour la radiothérapie du cancer du poumon.* Ph.D. thesis, Université Lumière Lyon 2. **2007.** 3, 6
- [13] RIT S., SARRUT D. and DESBAT L. “Comparison of analytic and algebraic methods for motion-compensated cone-beam CT reconstruction of the thorax”. *IEEE Transaction on Medical Imaging*. Soumis. **2008.** 3, 6
- [14] ROSU M., CHETTY I., BALTER J., KESSLER M., MCSHAN D. and TEN HAKEN R. “Dose reconstruction in deforming lung anatomy : Dose grid size effects and clinical implications”. *Med Phys*, 32(8) :2487–2495. **2005.** 9
- [15] SANTHANAM A.P., HAMZA-LUP F.G. and ROLLAND J.P. “Simulating 3-D lung dynamics using a programmable graphics processing unit.” *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 11(5) :497–506. **2007.** 2
- [16] SARRUT D. and GUIGUES L. “Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations”. *Med Phys*. À paraître. **2008.** 10
- [17] SARRUT D., PEROL D., POMMIER P. and CARRIE C. “[Air breath control radiotherapy in severe insufficiency respiratory patients with NSCL : application for deformable registration method in thoracic radiotherapy]”. *Cancer Radiother*, 10(6-7) :377–380. **2006.** 4
- [18] SHARP G., JIANG S., SHIMIZU S. and SHIRATO H. “Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy”. *Phys Med Biol*, 49(3) :425–440. **2004.** 3, 5
- [19] SONKE J.J., LEBESQUE J. and VAN HERK M. “Variability of Four-Dimensional Computed Tomography Patient Models.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. **2007.** 4
- [20] SUNDARAM T.A., AVANTS B.B. and GEE J.C. “Towards a dynamic model of pulmonary parenchymal deformation : evaluation of methods for temporal reparameterization of lung data.” *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv*, 8(Pt 2) :328–335. **2005.** 6
- [21] SUNDARAM T.A. and GEE J.C. “Towards a model of lung biomechanics : pulmonary kinematics via registration of serial lung images.” *Med Image Anal*, 9(6) :524–537. **2005.** 2, 6