

Modèles statistiques paramétriques multi-variés à copules pour la segmentation d'images PET multi-traceur.

JEROME LAPUYADE-LAHORGUE¹, SU RUAN¹, PIERRE VERA^{1,2}

¹ Laboratoire d'Informatique, de Traitement de l'Information et des Systèmes, Equipe Quantif
22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen, France

² Centre Henri Becquerel, Département de Médecine Nucléaire
1 rue d'Amiens, 76038 Rouen Cedex 1, France

¹jerome.lapuyade-lahorgue@univ-rouen.fr, su.ruan@univ-rouen.fr,
²pierre.vera@chb.unicancer.fr

Résumé - De nos jours, les techniques d'imagerie multi-traceurs sont de plus en plus employées en acquisition TEP. En effet, celles-ci fournissent des informations multiples sur la tumeur telles que la consommation glucidique ou d'oxygène. Dans ce papier, on propose une méthode statistique de fusion de données afin de segmenter la tumeur. Nous considérons dans un premier temps des lois statistiques, telles que les lois Beta et Gamma non standard pour modéliser la répartition des intensités des voxels de chaque traceur pris individuellement. Les copules seront ensuite utilisées afin de modéliser les dépendances entre les différentes images TEP. Une méthode basée sur les champs de Markov cachés est utilisée afin d'estimer les paramètres du modèle statistique et la décision relative à l'appartenance d'un voxel à la zone tumorale. Notre méthode est évaluée sur des images TEP utilisant les traceurs FDG et FMISO sur différents patients. Une comparaison avec la méthode basée sur la loi normale est effectuée afin de mettre en évidence la pertinence du choix d'un modèle statistique adéquate.

Abstract - PET multi-tracer is coming to be used in radiotherapy because they can provide multi-information about the tumor, such as glucose and oxygenation. In this paper we propose a statistical fusion approach to segment the tumor. We will show that the no-standardized Beta and Gamma distributions are convenient to model intensity distributions in PET. As a serious correlation exists in PET images, copula dependency modeling is proposed. A Hidden Markov Field (HMF) based method is then used to estimate statistical parameters models of the two classes (tumoral/not tumoral). Real PET images for different patients with FDG and FMISO are used to evaluate quantitatively and qualitatively our method. A comparison with Gaussian based methods is performed to show good performances of our method.

1 Introduction

La tomographie par émission de positron s'avère être un outil puissant dans de nombreuses applications oncologiques telles que la planification radiothérapeutique [5] ou le suivi thérapeutique [7]. L'utilisation simultanée de multiples radiotraceurs pourrait avoir un intérêt pour le traitement du cancer par radiothérapie externe. Le traceur FDG permet une bonne définition des volumes cible, notamment ganglionnaires. Le FMISO permet de définir les lésions hypoxiques pour lesquelles une augmentation de dose de radiothérapie est envisageable. Cependant, la segmentation manuelle des zones tumorales s'avère être subjective, consommatrice en temps et peu reproductible [4], surtout dans le cas de multi-traceur. Nous avons proposé une méthode de segmentation automatique basée sur les champs de Markov dans le cas de simple traceur [1]. De telles méthodes sont capables de prendre en compte le caractère aléatoire de l'intensité des voxels et peuvent être facilement étendues au cas de multiples observations considérées

simultanément. De plus, les champs de Markov permettent d'associer à la même décision les voxels voisins d'un voxel donné. Le principal défi des méthodes statistiques bayésiennes est le choix d'un modèle statistique approprié. Le modèle gaussien est le plus souvent utilisé du fait de sa simplicité de mise en oeuvre. Cependant, dans le cas des images TEP, du fait d'asymétrie des histogrammes, d'effets de volume partiel et de faible résolution; le modèle gaussien s'avère inefficace pour segmenter les zones tumorales.

Dans ce papier, nous proposons trois modélisations des intensités des images TEP individuelles: la loi normale, la loi Beta non standard et la loi Gamma non standard. Nous modélisons également la dépendance entre les deux traceurs FDG et FMISO à l'aide de deux copules: la copule d'indépendance et la copule gaussienne afin de fusionner l'information venant des deux traceurs. Les résultats sont évalués sur des images réelles de différents patients.

2 Méthodologie

2.1 Inférence dans les champs de Markov cachés

Dans le contexte de l'imagerie TEP multi-traceurs, les observations sont représentées comme une collection de vecteurs $y = (y_u)_{u \in V}$

où $V = \{1, \dots, L\} \times \{1, \dots, H\} \times \{1, \dots, N\}$ est l'ensemble des voxels considéré comme un réseau de dimension $L \times H \times N$, L étant le nombre de colonne, H nombre de lignes et N le nombre de coupes. Pour un voxel de coordonnées u , le vecteur $y_u = (y_u^1, \dots, y_u^M) \in \mathfrak{R}^M$ représente les valeurs d'intensité observées pour chacune des M modalités. La carte de décision est modélisée par la collection $x = (x_u)_{u \in V}$, où $x_u \in \{0, 1\}$ selon que le voxel de coordonnées u appartient à la tumeur ou non. En inférence bayésienne, le couple (x, y) est considéré comme la réalisation d'un champ aléatoire de densité :

$$p(x, y | \theta) = p(x | \theta_x) \times p(y | x, \theta_{y|x}) \quad (1)$$

où $p(x | \theta_x)$ représente la connaissance a priori que l'on a sur la décision, $p(y | x, \theta_{y|x})$ modélise le comportement statistique des intensités en fonction de la classe d'appartenance des voxels et $\theta = \{\theta_x, \theta_{y|x}\}$ sont les hyper-paramètres du modèle, qui doivent être également estimés.

Dans cet article, nous proposons de modéliser $p(x, y | \theta)$ comme un champ de Markov caché [1]; l'état caché x et les hyper-paramètres sont estimés par l'échantillonnage de Gibbs dont le principe est détaillé dans [1].

Le principal défi derrière le modèle de champs de Markov cachés est de trouver une loi adéquate pour $p(y_u | x_u)$. Dans le cas multi-varié, une telle distribution se décompose de deux parties: la contribution de chaque modalité qui est modélisée par une loi statistique mono-variée et la dépendance entre les marginales qui est modalisée par les copules. D'un point de vue mathématique, ceci se formalise par : $p(y_u | x_u) = p(y_u^1 | x_u) \times \dots \times p(y_u^M | x_u) \psi_{x_u}(y_u^1, \dots, y_u^M)$ où $\psi_{x_u}(y_u^1, \dots, y_u^M)$ est le terme de copule qui sera détaillé plus tard.

2.2 Choix de la loi marginale

Le choix de la loi marginale doit se conformer le plus possible à la répartition des intensités des voxels dans chacune des images PET observées. D'après une simple analyse des histogrammes des observations, il s'avère que la densité de probabilité des intensités n'est pas symétrique. De plus, nous avons utilisé un test de Kolmogorov sur chacune des images TEP qui nous a permis de justifier l'utilisation de la loi Beta (p-value > 0.9). En conséquent, la loi normale comme tout autre loi à symétrie sphérique n'est pas adaptée à la

segmentation des images PET. Dans nos travaux, nous proposons deux lois plus adéquates. La première, appelée « Loi Beta non standard » est contrôlée par le minimum et le maximum de ses réalisations ainsi que par deux paramètres de forme gérant la non-symétrie de sa densité. La deuxième, appelée « Loi Gamma non standard » est contrôlée par le minimum de ses réalisations, un paramètre de forme ainsi qu'un paramètre d'échelle. Cette dernière distribution est plus souple à manipuler que la loi Beta non standard et est utile pour modéliser des données de signe constant.

2.2.1 La loi normale

La loi normale est paramétrée par sa moyenne et sa variance. La marginale d'indice $m \in \{1, \dots, M\}$ suit une loi normale lorsque $p(y_u^m | x_u)$ est une densité gaussienne de moyenne μ_{x_u} et de variance $\sigma_{x_u}^2 > 0$. Les paramètres μ_j et σ_j^2 pour $j \in \{0, 1\}$ sont estimés à chaque étape de l'échantillonnage de Gibbs par l'estimateur de la moyenne empirique et celui de la variance empirique à partir des observations y_u^m telles que $x_u = j$.

2.2.2 La loi Beta non standard

La distribution $p(y_u^m | x_u)$ est une loi Beta non standard si $y_u^m = (M_{x_u} - m_{x_u})z_u^m + m_{x_u}$, où $m_{x_u} < M_{x_u}$ et z_u^m suit une loi Beta sur $[0, 1]$ de paramètres de forme $a_{x_u} > 0$ et $b_{x_u} > 0$. Les paramètres a_j , b_j , m_j et M_j sont estimés par:

- $\hat{m}_j = \min(y_u^m : x_u = j)$;
- $\hat{M}_j = \max(y_u^m : x_u = j)$;
- $\hat{a}_j = \frac{(1 - \text{mean}(z_u^m : x_u = j)) \times \text{mean}((z_u^m)^2 : x_u = j) - 1}{\text{var}(z_u^m : x_u = j)}$
- $\hat{b}_j = \frac{\hat{a}_j \times (1 - \text{mean}(z_u^m : x_u = j))}{\text{mean}(z_u^m : x_u = j)}$,

où « mean » et « var » désignent respectivement la moyenne et la variance empirique.

2.2.3 La loi Gamma non standard

La distribution $p(y_u^m | x_u)$ est une loi Gamma non standard si $y_u^m = z_u^m + m_{x_u}$, où z_u^m suit une loi Gamma positive de paramètre de forme $a_{x_u} > 0$ et de paramètre d'échelle $b_{x_u} > 0$. Les différents paramètres sont estimés par:

- $\hat{m}_j = \min(y_u : x_u = j)$;
- $\hat{b}_j = \frac{\text{var}(z_u^m : x_u = j)}{\text{mean}(z_u^m : x_u = j)}$;

- $\hat{a}_j = \frac{\text{mean}(z_u^m : x_u = j)}{\hat{b}_j}$.

2.3 Copules pour la fusion des images multi-traceur

L'introduction des copules est historiquement issue des travaux de M. Fréchet et de ceux de A. Sklar. Les travaux de M. Fréchet [3] concernaient les familles de vecteurs aléatoires ayant mêmes lois marginales. Cependant, Il a fallu attendre le théorème établi par A. Sklar [8,9], qui porte actuellement son nom, pour pouvoir exprimer la fonction de répartition jointe en fonction des fonctions de répartition marginales. De part son utilisation originale par A. Sklar en logique floue, les copules s'avèrent d'une grande utilité en fusion de données. Contrairement à la fusion de données proposée par B. Lelandais en [5], dans laquelle la fusion est réalisée à partir de chaque segmentation individuelle, la fusion basée sur les copules est effectuée dans l'algorithme de segmentation lui-même [2].

2.3.1 Généralité sur les copules

Le théorème de Sklar, valable pour tout vecteur aléatoire (Y^1, \dots, Y^M) dont les lois marginales sont continues et réelles, donne l'écriture générale de la densité jointe en fonction des densités marginales sous la forme:

$$p(y_1, \dots, y_M) = p(y_1) \times \dots \times p(y_M) \times c(F_1(y_1), \dots, F_M(y_M)) \quad (2)$$

où F_m est la fonction de répartition (FDR) de Y^m et c est la densité de $(F_1(Y^1), \dots, F_M(Y^M))$. La densité c est appelée « densité de copule » du vecteur aléatoire (Y^1, \dots, Y^M) . Plus exactement, on appellera « densité de copule » (ou « copule » lorsqu'il n'y a pas d'ambiguïté) la densité d'un vecteur aléatoire dont les marges suivent des lois uniformes sur $[0,1]$.

Le principal intérêt des copules est le contrôle de la dépendance entre les marges indépendamment de leur loi individuelle. Ainsi, grâce aux copules, on peut définir des modèles statistiques très riches. Par exemple, un vecteur aléatoire peut avoir même copule qu'un vecteur gaussien sans être un vecteur gaussien; on dit alors que la copule est gaussienne. De même, les lois marginales peuvent être gaussiennes sans que le vecteur soit gaussien; la copule étant nécessairement non gaussienne.

2.3.2 Copule d'indépendance et copule gaussienne

La copule d'indépendance traduit l'indépendance entre les marginales. Sa densité est constante et vaut $c \equiv 1$. La copule gaussienne est paramétrée uniquement par la matrice de corrélation R du vecteur gaussien dont elles sont issues. La copule gaussienne a pour densité:

$$c(u_1, \dots, u_M) \propto \exp\left(-\frac{1}{2} \Phi^{-1}(u)^T (R^{-1} - Id) \Phi^{-1}(u)\right) \quad (3),$$

où $\Phi^{-1}(u) = (\phi^{-1}(u_1), \dots, \phi^{-1}(u_M))$ et ϕ est la FDR

(Fonction De Répartition) de la loi normale de moyenne nulle et d'écart-type 1.

2.3.3 Estimation des paramètres d'une copule gaussienne

La matrice de corrélation R_j où $j \in \{0,1\}$ est estimée à chaque itération de l'échantillonnage de Gibbs par la corrélation empirique des observations $(\phi^{-1}(F_1^{(j)}(y_u^1)), \dots, \phi^{-1}(F_M^{(j)}(y_u^M)))$ telles que $x_u = j$, où $F_m^{(j)}$ est la FDR de y_u^m en utilisant les paramètres estimés des lois marginales et ϕ est la FDR de la loi normale centrée réduite.

3 Expérimentations

Dans cette section, nous étudions l'influence du choix du modèle sur la segmentation. Le choix du modèle comprend le choix des lois marginales pour chaque modalité ainsi que le choix de la copule (indépendante ou gaussienne) pour la modélisation des dépendances entre traceurs. Les segmentations sont comparées avec des contours manuels effectués par des spécialistes. Pour chacune des expérimentations, nous calculons

l'indice de Dice donné par $D = \frac{|V_{est} \cap V_{real}|}{|V_{est}| + |V_{real}|}$, où V_{real} et

V_{est} sont respectivement les volumes réels et estimés. Nos méthodes sont effectuées sur 5 patients. La figure 1. met en évidence l'intérêt de la fusion en comparaison avec des segmentations mono-traceur individuelles pour le patient 2 (voir Figure 3). La figure 2. présente les segmentations obtenues par notre modèle à copule en utilisant les lois Beta non-standard, Gamma non-standard et les deux copules d'indépendance et gaussienne sur le patient 3. Les traceurs utilisés pour les deux modalités sont FDG et FMISO. La figure 3 présente les indices de DICE obtenus pour les 5 patients utilisés lors de notre étude.

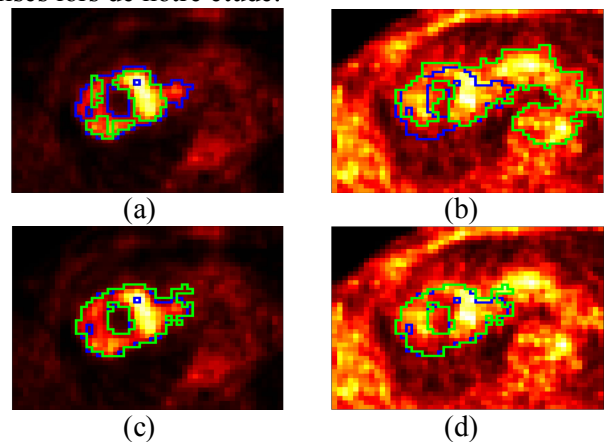


Fig. 1 Comparaison des segmentations mono-traceur et multi-traceurs pour des lois marginales Beta non-standard. (a): segmentation de l'image TEP-FDG seule, (b): segmentation de l'image TEP-FMISO seule, (c)-(d): segmentation par fusion multi-traceurs avec report sur les images TEP-FDG et TEP-FMISO respectivement. Bleu: vérité terrain, Vert: estimation.

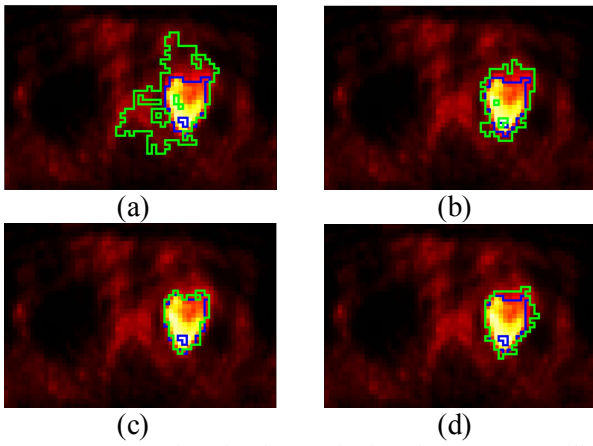
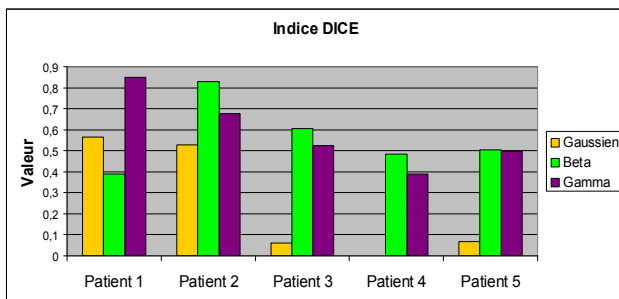
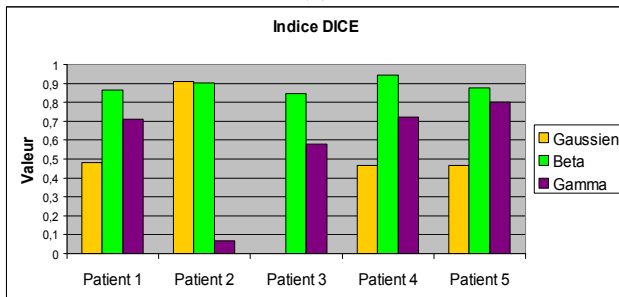


Fig. 2 Segmentation simultanée de deux images TEP utilisant les traceurs FDG et FMISO. (a): Lois Beta, copule d'indépendance, (b): Lois Beta, copule gaussienne, (c): Lois Gamma, copule d'indépendance, (d): Lois Gamma, copule gaussienne.



(a)



(b)

Fig. 3 Valeur des indices DICE. Première ligne: copule d'indépendance, deuxième ligne: copule gaussienne. Bleu: vérité terrain, vert: lois normales, orange: lois Beta non-standard et magenta: lois Gamma non-standard.

A l'exception du troisième patient, on peut remarquer l'intérêt d'introduire la dépendance dans notre modèle de fusion. En effet, on peut constater l'augmentation de l'indice de Dice y compris si on choisit la loi normale, pourtant inadaptée à la nature des données. De plus, en utilisant conjointement des lois Beta non standard ainsi qu'une copule gaussienne, l'indice de Dice atteint environ 0.9, ce qui correspond à un bon recouvrement entre la zone tumorale estimée et la zone tumorale réelle.

4 Conclusion

Nous avons présenté dans cet article une méthode de fusion statistique pour la segmentation des tumeurs à

partir des images PET multi-traceur. Les résultats montrent qu'en utilisant conjointement des lois Beta non standard ainsi qu'une copule gaussienne donnent des résultats encourageants. En guise de perspectives, nous pouvons étendre notre étude à des familles de copules plus générales ou plus adaptées. Les copules sphériquement invariantes généralisent les copules gaussiennes en introduisant un paramètre de forme supplémentaire. Les copules archimédiennes permettent de s'abstenir de l'ellipticité des copules sphériquement invariantes et sont plutôt simples à estimer car elles peuvent être paramétrées par la corrélation de Kendall. Une autre perspective serait d'utiliser les copules pour gérer les phénomènes de volumes partiels entraînant une dépendance conditionnelle à l'état caché entre voxels voisins. L'estimation non paramétrique et l'apprentissage de modèle peut être également utilisée afin d'apprendre notre modèle statistique.

5 Bibliographie

- [1] D. Benboudjema and W. Pieczynski, Unsupervised image segmentation using triplet Markov fields, *Computer Vision and Image Understanding*, 99(3): 476-498, 2005.
- [2] N. Brunel, J. Lapuyade-Lahorgue and W. Pieczynski, Modeling and unsupervised classification of multivariate hidden Markov chains with copulas, *IEEE Trans. on Automatic Control*, 55(2): 338-349, 2010.
- [3] M. Fréchet. Sur les tableaux de corrélation dont les marges sont données. *Ann. Univ. Lyon*, 3(1): 53-77, 1951.
- [4] M. Hatt, C. Cheze-Le Rest, N. Albarghach, O. Pradier and D. Visvikis. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *European Journal of Nuclear Medical Molecular Imaging*, 38(4):663-672, 2011.
- [5] P. H. Jarritt, K. J. Carson, A. R. Hounsel and D. Visvikis. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. *British Journal of Radiology*, 79, 2006.
- [6] B. Lelandais, S. Ruan, T. Denoeux, P. Vera and I. Gardin. Fusion of multi-tracer PET images for dose painting. *Medical Image Analysis*, 18:1247-1259, 2014.
- [7] G. Malviya and T. K. Nayak, PET imaging to monitor cancer therapy. *Current pharmaceutical biotechnology*, 14(7):669-682, 2013.
- [8] B. Schweizer and A. Sklar. *Probabilistic metric spaces*. Elsevier Science Publishing Company, 1983.
- [9] A. Sklar. Fonction de répartition à n dimensions et leurs marges. *Publications de l'Institut de Statistiques de Paris*, 8:229-231, 1959.