



**HAL**  
open science

# Optimisation de la délimitation automatique des tumeurs pulmonaires à partir de l'imagerie TEP/TDM pour les planifications dosimétriques des traitements par radiothérapie

Mazen Moussallem

► **To cite this version:**

Mazen Moussallem. Optimisation de la délimitation automatique des tumeurs pulmonaires à partir de l'imagerie TEP/TDM pour les planifications dosimétriques des traitements par radiothérapie. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10138. tel-00864905

**HAL Id: tel-00864905**

**<https://theses.hal.science/tel-00864905>**

Submitted on 23 Sep 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON**

---

*Délivrée par*

**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**ECOLE DOCTORALE : INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES SANTE**

**FORMATION DOCTORALE : INGENIERIE POUR LA SANTE**

**DIPLOME DE DOCTORAT**

*(arrêté du 7 août 2006)*

*Soutenue publiquement le Lundi 11 Juillet 2011 à 14h00*

*par*

**Mazen MOUSSALLEM**

***TITRE***

**Optimisation de la délimitation automatique des tumeurs pulmonaires à partir de l'imagerie TEP/TDM pour les planifications dosimétriques des traitements par radiothérapie**

*Directeur de thèse : Francesco GIAMMARILE*

***RAPPORTEURS***

Isabelle BERRY : Professeur des Universités, Université Toulouse

Jean-Yves GIRAUD: Physicien médical, HDR, CHU de Grenoble

Olivier MUNDLER : Professeur des Universités, Université Marseille

***JURY***

Jean-Noël BADEL : Physicien médical, PhD, Centre Leon Bérard (Lyon)

Isabelle BERRY : Professeur des Universités, Université Toulouse

Matthias EGGER : Directeur de recherche TEP de Philips, PhD, Zürich

Francesco GIAMMARILE : Professeur des Universités, Université Lyon

Jean-Yves GIRAUD: Physicien médical, HDR, CHU de Grenoble

Patrice JALADE : Physicien médical, PhD, CHU de Lyon

Pierre-Jean VALETTE: Professeur des Universités, Université Lyon

Jean-Philippe VUILLEZ : Professeur des Universités, Université Grenoble

Centre Hospitalier Lyon Sud – Hospices Civils de Lyon

EMR 3738 – Faculté de Médecine Lyon Sud



*« Ce n'est pas une image juste, c'est juste une image »*

Jean-Luc Godard dans « Sauve qui peut la vie »

*A mes parents (Philippe et Sanaa), mes deux frères (Chady et Wael) et  
toute ma famille, pour leur soutien durant ces longues années d'études  
et leur patience face à mon absence...*

*Je vous dédie ce travail !*

# Remerciements

Cette thèse n'aurait pas pu être faite sans l'accord et le support du chef de l'unité de service de médecine nucléaire du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS), le professeur Francesco GIAMMARILE. Je profite de cette occasion pour le remercier très sincèrement d'avoir eu confiance en moi, de m'avoir accueilli au sein de son équipe, d'avoir dirigé mes travaux et de s'être rendu disponible pour mener l'avancement de notre projet.

Je remercie beaucoup le Pôle d'Activité Médicale (PAM) en imagerie des Hospices Civils de Lyon (HCL) et le Centre Hospitalier du Nord du Liban (CHN) pour leurs participations au financement de cette thèse.

Je tiens à remercier très vivement tous les membres de l'équipe du service de médecine nucléaire du CHLS, en particulier le Dr. Claire HOUZARD et M. Christophe JEGOU d'avoir consacré une grande partie de leur temps à ce projet.

Je voudrais également remercier le directeur de l'Equipe Mixte de Recherche 3738 (EMR 3738 : HCL-UCBL), Ciblage Thérapeutique en Oncologie (CTO), le Pr. François Noël GILLY de m'avoir accueilli dans son équipe. Ainsi dans cette équipe, j'ai eu la chance de travailler avec le Président actuel de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL), le Dr. Alain BONMARTIN, qui m'a toujours encouragé et conseillé. Je tiens à le remercier vivement. De plus, je remercie Fabienne RIPPE, la secrétaire de notre équipe, pour ses cafés, ses discussions de chaque jour et son aide pour le perfectionnement de mon français.

Un immense merci au responsable du service d'imagerie du CHLS, le Pr. Pierre-Jean VALETTE qui était toujours présent au bon moment pour nous aider à résoudre les problèmes.

Je remercie très vivement tous les membres de l'équipe du service d'anatomopathologie du CHLS en particulier Dr. Alexandra TRAVERSE-GLEHEN, Dr. Sylvie ISAAC, Dr. Fouziha IKLEF, Dr. Jessica FOUCHER et Dr. Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI.

Un très grand merci à l'Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé (EDISS) dirigée par le Pr. Didier REVEL.

## REMERCIEMENTS

---

Je voudrais remercier aussi mes deux tuteurs en imagerie et physique médicale, Jean-Noël BADEL et Cédric RAY, qui m'ont toujours aidés, motivés et dirigés depuis mon arrivée en France.

Je pense bien sûr à mes proches amis, mes amis de la faculté de médecine de Lyon-Sud, et à mes collègues du service de radiothérapie du CHLS avec qui je partageais les repas, les poses café et les discussions. Un grand merci pour votre soutien et pour vos encouragements.

Je remercie beaucoup Edith GRALL, Roberto MRAD et Josette KHALF pour leur aide dans les corrections des fautes linguistiques.

Je remercie très sincèrement l'ensemble des membres du jury et les rapporteurs qui ont accepté de juger ce travail de thèse :

- Jean-Noël BADEL : Physicien médical, PhD, Centre Leon Bérard (CLB)
- Isabelle BERRY : Professeur des Universités, Université Toulouse
- Matthias EGGER : Directeur de recherche TEP de Philips, PhD, Zürich
- Francesco GIAMMARILE : Professeur des Universités, Université Lyon
- Jean-Yves GIRAUD: Physicien médical, HDR, CHU de Grenoble
- Patrice JALADE : Physicien médical, PhD, CHU de Lyon
- Olivier MUNDLER : Professeur des Universités, Université Marseille
- Pierre-Jean VALETTE: Professeur des Universités, Université Lyon
- Jean-Philippe VUILLEZ : Professeur des Universités, Université Grenoble

# Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>4</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>6</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>16</b>
<b>Glossaire et abréviations .....</b>	<b>17</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>19</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>20</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>22</b>
<b>Chapitre 1 : La tomographie par émission de positons .....</b>	<b>26</b>
1.1. Principes Physiques .....	26
1.1.1. Radioéléments.....	26
1.1.2. Annihilation .....	27
1.1.3. Effet Photoélectrique.....	28
1.1.4. Effet Compton .....	28
1.1.5. Diffusion Rayleigh .....	29

# TABLE DES MATIERES

---

1.1.6. Atténuation .....	29
1.2. Système de détection .....	30
1.2.1. Description du tomographe TEP (Gemini Philips).....	30
1.2.2. Principes de détection .....	32
1.2.2.1. Coïncidences vraies.....	33
1.2.2.2. Coïncidences fortuites .....	33
1.2.2.3. Coïncidences diffusées.....	33
1.2.2.4. Coïncidences multiples .....	34
1.2.3. Acquisitions .....	35
1.2.3.1. Mode sinogramme ou mode séquentiel .....	35
1.2.3.2. Modes 2D et 3D .....	35
1.3. Reconstruction tomographique .....	39
1.3.1. Principe de la tomographie.....	39
1.3.2. Rétroprojection filtrée .....	40
1.3.3. Algorithmes itératifs .....	40
1.3.4. RAMLA.....	42
1.3.5. Corrections .....	46
1.3.5.1. Correction d'atténuation .....	46
1.3.5.2. Correction des lignes de réponses.....	47
1.3.6. Temps de vol.....	48
1.4. Imagerie multi-modalités.....	50
1.5. Réalisation d'un examen TEP/TDM.....	51
1.5.1. Le traceur radioactif.....	51
1.5.2. Injection et fixation du traceur radioactif .....	52

## TABLE DES MATIERES

---

1.5.3. Déroulement de l'examen .....	52
1.5.3.1. Acquisition TDM.....	52
1.5.3.2. Acquisition TEP.....	54
1.6. Des limites .....	54
1.6.1. Le bruit .....	54
1.6.2. La résolution spatiale.....	55
1.6.3. Résolution spatiale intrinsèque.....	56
1.6.4. Effet de volume partiel .....	56
1.6.5. Les mouvements et la respiration.....	57
<b>Chapitre 2 : Méthodes de segmentation en TEP .....</b>	<b>58</b>
2.1. Introduction.....	58
2.2. Méthodes de segmentation visuelle.....	58
2.3. Méthodes d'apprentissage .....	59
2.4. Méthodes des modélisations stochastiques .....	61
2.5. Méthodes de « Variational approaches » .....	62
2.6. Méthodes de seuillages .....	63
2.6.1. Seuillages fixes.....	63
2.6.2. Seuillages adaptatifs .....	64
2.6.2.1. Seuillage adaptatif proposé par Daisne .....	64
2.6.2.2. Seuillage adaptatif proposé par Black .....	65
2.6.2.3. Seuillage adaptatif proposé par Nestle.....	66
2.6.2.4. Seuillage adaptatif proposé par Brambilla .....	67
2.7. Synthèse et conclusion .....	68

<b>Chapitre 3 : Etudes sur fantômes .....</b>	<b>71</b>
3.1. Détermination de la résolution spatiale .....	71
3.1.1. Matériels et méthodes.....	72
3.1.2. Analyse et résultats.....	74
3.2. Réglage des paramètres de reconstruction .....	76
3.2.1. Effet sur le profil d'une structure .....	78
3.2.2. Effet sur la robustesse de la segmentation automatique .....	81
3.2.3. Conclusion .....	83
3.3. Seuillages adaptatifs à partir d'un fantôme .....	83
3.3.1. Fantôme .....	84
3.3.2. Remplissage du fantôme.....	86
3.3.3. Analyse des images et résultats .....	87
<b>Chapitre 4 : Etudes sur patients .....</b>	<b>94</b>
4.1. Données.....	95
4.1.1. Patients.....	95
4.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	95
4.1.3. Recherche des données .....	96
4.1.4. Examens FDG-TEP/TDM.....	96
4.2. Seuillages adaptatifs à partir des images TDM .....	97
4.2.1. Fusion en utilisant le logiciel « <i>Amide</i> » .....	97
4.2.2. Méthode et résultats .....	98
4.3. Seuillages adaptatifs à partir des mesures histologiques... 105	
4.3.1. Examen anatomopathologique.....	106

## TABLE DES MATIERES

---

4.3.2. Orientation des pièces .....	106
4.3.3. Résultats .....	107
<b>Chapitre 5 : Validation .....</b>	<b>112</b>
5.1. Validation de la fonction TDM .....	112
5.1.1. Comparaison avec des mesures histologiques puis TDM .....	113
5.1.2. Comparaison avec les surfaces histologiques estimées .....	117
5.2. Fonction validée vs fonction histologique.....	119
5.3. Fonction validée vs fonction fantôme.....	121
5.4. Détection d'extensions .....	122
5.5. Un cas particulier : Solution pour les tumeurs apicales .....	125
<b>Chapitre 6 : Conclusion et perspectives.....</b>	<b>127</b>
6.1. Conclusion .....	127
6.1.1. Une nouvelle méthode d'ajustement de seuil .....	127
6.1.2. Précision de notre technique .....	128
6.1.3. Nos principales optimisations .....	129
6.1.3.1. Patients au lieu des fantômes.....	129
6.1.3.2. Méthode de référence.....	129
6.1.3.3. Limitations des effets des mouvements respiratoires .....	129
6.1.3.4. Rassemblement des avantages des techniques précédentes .....	129
6.1.3.5. Possibilité d'automatisation .....	130
6.1.3.6. Solution pour les tumeurs apicales.....	131
6.1.3.7. Meilleurs discernements des seuils pour les différentes images.....	131
6.1.3.8. Régression à partir de deux fonctions à la place d'une .....	131

## TABLE DES MATIERES

---

6.1.4.	Les comparaisons des techniques d'ajustement .....	132
6.1.4.1.	Fonction TDM vs fonction histologique .....	132
6.1.4.2.	Fonction TDM vs fonction fantôme .....	132
6.1.5.	Limites de notre technique .....	132
6.1.5.1.	Adaptation à chaque machine .....	133
6.1.5.2.	Effet du volume partiel .....	133
6.1.5.3.	Solution partielle pour les tumeurs apicales .....	133
6.2.	Perspectives.....	133
6.2.1.	Amélioration des techniques des mesures histologiques.....	133
6.2.2.	Adaptation aux mouvements respiratoires.....	134
6.2.3.	Autres localisations des tumeurs .....	137
6.2.4.	Implémentation de l'algorithme dans une console .....	137
6.2.5.	Sur une machine de nouvelle génération.....	138
6.2.6.	Recherche du seuil en fonction des paramètres supplémentaires	138
6.2.7.	Recherche des fonctions de seuillages dans les plans sagittaux et coronaux .....	138
6.2.8.	Diagnostic des malignités.....	139
6.2.9.	Autres radio-pharmaceutiques .....	139
6.2.10.	Contrôle en hadron-thérapie .....	140
6.2.11.	Correction de l'effet du volume partiel.....	140
6.2.12.	Validation pour les différentes tailles des tumeurs.....	141
6.2.13.	Lisser les contours avant la validation.....	141
6.2.14.	Référence : images IRM .....	141
	<b>Références.....</b>	<b>143</b>

TABLE DES MATIERES

---

**Annexes ..... 153**

# Liste des figures

Figure 1: Illustration de l'annihilation du positon et de l'électron.....	28
Figure 2: Diffusion Compton : Interaction d'un photon avec un électron au repos. ....	29
Figure 3: Photo du tomographe TEP-TDM Gemini Philips. ....	30
Figure 4: Illustration géométrique de l'agencement des blocs de détection et des boucliers de plomb (en transparence) du tomographe TEP Philips Gemini. ....	31
Figure 5: Principe du fonctionnement de la fenêtre temporelle de coïncidence. ....	32
Figure 6: Illustration des différents types de coïncidences. A : coïncidence vraie. B : coïncidence diffusée. C : coïncidence fortuite. D : coïncidences multiples. D'après [92].....	34
Figure 7: Comparaison entre les deux modes de fonctionnement, 2D et 3D.....	36
Figure 8: Projection de l'objet dans le champ de vue du tomographe et illustration des coordonnées qui définissent les lignes de réponses.....	37
Figure 9: Une image 2D contenant deux spots et le sinogramme associé.....	38
Figure 10: Illustration du passage des coordonnées cartésiennes en coordonnées polaires.....	39
Figure 11: Images TEP cliniques reconstruites par rétroprojection filtrée (FBP) ou un algorithme itératif (OSEM), les deux avec correction d'atténuation (AC).....	42
Figure 12: Illustration d'un exemple de reconstruction itérative d'une image de 4 pixels. ....	43
Figure 13: Illustration du principe de fonctionnement du temps de vol. ....	49
Figure 14: Illustration du « PET Phantom - NEMA IEC/2001 ».....	68
Figure 15: Illustration d'un fantôme amélioré. ....	70
Figure 16: Illustration du fantôme utilisé pour la détermination de la RS.....	74
Figure 17: Illustration d'un exemple de la détermination de la RS.....	75

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 18: Illustration du fantôme utilisé pour tester les paramètres de reconstruction. ....	77
Figure 19: Illustration du profil obtenu à partir de l'image TEP.....	79
Figure 20: Illustration du profil obtenu à partir de l'image TDM.....	79
Figure 21: Illustration des différents profils pour la seringue de grande activité.....	80
Figure 22: Zoom (sur la Figure 21) sur le point d'intersection des profils avec le profil idéal.....	80
Figure 23: Illustration des différents profils pour la seringue de la petite activité.....	81
Figure 24: Illustration d'un profil discontinu en 2D. ....	82
Figure 25: Histogramme des pourcentages de plages de seuils, en fonction des paramètres de reconstruction. ....	83
Figure 26: Fantôme « Flangeless Deluxe Jaszczak » utilisé pour l'ajustement .....	85
Figure 27: Images TEP du fantôme avec les rapports « $T_{\text{activité}} / B_{\text{activité}}$ » suivants : 22 pour (a), 15 pour (b), 10 pour (c), 8 pour (d), 6 pour (e) et 4 pour (f).....	89
Figure 28: (a) : image TDM ; (b) : image TEP ; (c), (d), (e) et (f) : fusion des images TEP et TDM et test des seuils jusqu'à avoir le seuil retenu dans l'image (f).....	90
Figure 29: Seuil en fonction de $(T_{\text{moy}}/B_{\text{moy}})$ .....	92
Figure 30: $\%T_{\text{moy}}$ en fonction de $(T_{\text{moy}}/B_{\text{min}})$ . ....	93
Figure 31: a : image TDM d'un nodule pulmonaire; b : masque pulmonaire (en rouge) retiré de l'image TDM ; c : image TEP sur laquelle on veut appliquer le masque ; d : Surface de la lésion trouvée sur l'image TDM (« Surf TDM ») ; e : Surface de la lésion trouvée sur l'image TEP (« Surf TEP »). ....	100
Figure 32: Référence : images TDM : « $\%T_{\text{moy}}$ » en fonction de « $T_{\text{moy}}/\text{min}B_{\text{min}}$ ». ....	103
Figure 33: Référence : images TDM : « $\%T_{\text{moy}}$ » en fonction de « $T_{\text{max}}/\text{min}B_{\text{min}}$ ».....	103
Figure 34: Référence : images TDM : « $T_{\text{max}}$ » en fonction de « $T_{\text{moy}}$ ».....	104
Figure 35: La fonction (27) à trois dimensions. ....	104
Figure 36: Référence : images TDM : « Seuil » en fonction de « $T_{\text{moy}}/\text{moy}B_{\text{moy}}$ ».....	105
Figure 37: Illustration d'un exemple d'utilisation du logiciel « 3D-DOCTOR ».....	107
Figure 38: Référence : mesures histologiques : « $\% T_{\text{moy}}$ » en fonction de « $T_{\text{moy}}/\text{min}B_{\text{min}}$ ». ....	110
Figure 39: Référence : mesures histologiques : « $\% T_{\text{moy}}$ » en fonction de « $T_{\text{max}}/\text{min}B_{\text{min}}$ ».....	110
Figure 40: Référence : mesures histologiques : « $T_{\text{max}}$ » en fonction de « $T_{\text{moy}}$ ».....	111
Figure 41: Référence : mesures histologiques : « Seuil » en fonction de « $T_{\text{moy}}/\text{moy}B_{\text{moy}}$ ».....	111

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 42: Segmentation de la tumeur « 58 » ; a : image TDM; b : image TEP ; c : zoom sur la tumeur, avec maximum d'intensité en rouge ; d : première itération ; e : deuxième itération ; f : convergence à la troisième itération. ....	116
Figure 43: Détermination de « Surf histTEP » ; a : la plus petite surface ; b : la plus grande surface ; c : la surface retenue.....	118
Figure 44: Différence entre les deux fonctions : (31) et (27). ....	120
Figure 45: Répartition des points qui représentent les 65 lésions utilisées dans l'étude. « %Tmoy » représente les valeurs trouvées en utilisant la fonction (27).....	120
Figure 46: Différence entre les fonctions (31) et (27) avec la répartition des points qui représentent les 65 lésions utilisées dans l'étude. ....	121
Figure 47: Segmentation de la tumeur « 60 » sur la coupe TDM. ....	124
Figure 48: Coupe TEP correspondante à la coupe TDM de la Figure 47. ....	124
Figure 49: Image TDM d'une tumeur apicale du lobe supérieur gauche.....	126
Figure 50: Image TEP d'une tumeur apicale du lobe supérieur gauche.....	126
Figure 51: Illustration d'un exemple de signal respiratoire. ....	135
Figure 52: Illustration des différentes amplitudes d'un signal respiratoire enregistré pour un patient. ....	136
Figure 53: a : Image TEP d'un point source en mouvement qui ressemble aux mouvements respiratoires ; b : Image TEP du même point source mais sans mouvement. ....	136

# Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des radioéléments émetteurs des positons les plus fréquemment utilisés en TEP.....	27
Tableau 2: Résultats de la Résolution Spatiale de notre machine.....	76
Tableau 3: Tailles des sphères creuses du fantôme « Flangeless Deluxe Jaszczak ». ....	86
Tableau 4: Planification des activités pour le fantôme.....	87
Tableau 5: Données numériques qui ont servi pour l’ajustement des fonctions. ....	91
Tableau 6: Données qui ont servi à tracer les fonctions ajustées à partir des images TDM.....	101
Tableau 7: Données qui ont servi à tracer les fonctions ajustées à partir des mesures histologiques. .....	108
Tableau 8: Validation de la technique de segmentation pour les lésions de grand axe inférieur ou égal à 20 mm.....	115
Tableau 9: Validation de la technique de segmentation pour les lésions de grand axe compris entre 20 et 45 mm. ....	115
Tableau 10: Comparaison avec « Surf histTEP » pour les lésions de grands axes inférieurs ou égaux à 20 mm.....	117
Tableau 11: Comparaison avec « Surf histTEP » pour les lésions de grands axes compris entre 20 et 45 mm. ....	118

# Glossaire et abréviations

ART : Algebraic Reconstruction Technique

CHLS : Centre Hospitalier Lyon Sud

CHN : Centre Hospitalier du Nord du Liban

CT : Computed Tomography (TDM en français)

CTO : Ciblage Thérapeutique en Oncologie

D : Dimension

EDISS : Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

EMR : Equipe Mixte de Recherche

EVP : Effet de Volume Partiel (PVE pour Partial Volume Effect)

FCM : Fuzzy C-Means

FDG : Fluoro-Deoxy-Glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG ou bien  $^{18}\text{F}$ FDG)

FLAB : Fuzzy Locally Adaptive Bayesian

FOV : Field Of View (le champ de vue)

FWHM : Full Width at Half Maximum (largeur à mi-hauteur)

GTV : Gross Tumor Volume

GVF : Gradient Vector Flow

HCL : Hospices Civils de Lyon

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

« *iter* » : nombre d'itération

## GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS

---

LOR : Line Of Response (ligne de réponse)

MLEM : Maximum Likelihood Expectation Maximization

NEMA : National Electrical Manufacturers Association

NSCLC : Non-Small Cell Lung Cancer (cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules)

OPL-EM : One-Pass List-mode Expectation Maximization

OSEM : Ordered Subsets Expectation Maximization

PAM : Pôle d'Activité Médicale

PET : Positron Emission Tomography (TEP en français)

UCBL : Université Claude Bernard Lyon 1

RAMLA : Row-Action Maximum Likelihood Algorithm

SBR : Signal-to-Background Ratios

SUV: Standard Uptake Value

RS : Résolution Spatiale

TCP : Tumor Control Probability (probabilité de contrôle tumoral)

TDM: TomoDensitoMétrie

TEMP : Tomographie d'Emission Mono Photonique

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TOF: Time Of Flight (temps de vol)

«  $\lambda$  » : paramètre de relaxation

# Abstract

Tumor delineation is a critical aspect in radiotherapy planning treatment and is usually performed on the anatomical images of a computed tomography (CT) scan. Recently, for non-small cell lung cancer, it has been recommended to use functional Positron Emission Tomography (PET) images to take into account the target biological characteristics. However, today, there is no satisfactory segmentation technique for PET images in clinical applications. In the present study, a solution of this problem is proposed. **Methods:** 65 lung lesions of 54 patients referred for FDG-PET/CT exams were included. Lesions were located in the upper part of lungs, had diameters smaller than 4.5 cm and presented abnormal FDG uptake. The optimizations of tumor delineation consisted primarily on the thresholds adjustment directly from patients, rather than phantoms. The development and the validation of this adjustment were done by comparing segmented lesions on PET images with two different gold standards: measurements performed on CT images of the selected lesions and histological measurements of surgically removed tumors. **Results:** For lesions greater than 20 mm, our segmentation technique showed very good estimation of histological measurements (mean difference diameter between measured and calculated data equal to  $+1.5 \pm 8.4 \%$ ) and an acceptable estimation of CT measurements. For lesions smaller or equal to 20 mm, the method showed a large gap with the measurements derived from histological or CT data. **Conclusion:** This novel segmentation technique shows very high accuracy for the lesions of large axes between 2 and 4.5 cm. Nevertheless, it does not correctly evaluate smaller lesions probably because of the partial volume effect.

# Résumé

L'un des aspects les plus critiques dans les planifications dosimétriques des traitements par radiothérapie est la délinéation des limites de la tumeur. Cette délinéation se fait généralement sur les images anatomiques de tomодensitométrie (TDM). Mais récemment, il est recommandé de faire cette délinéation pour les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) sur les images fonctionnelles de Tomographie par Emission de Positron (TEP) pour prendre en compte les caractéristiques biologiques de la cible. Jusqu'à ce jour, aucune technique de segmentation ne s'est révélée satisfaisante pour les images TEP en application clinique. Une solution pour ce problème est proposée dans cette étude. **Méthodes:** À partir de la base de données des patients du département de médecine nucléaire, 65 lésions pulmonaires de 54 patients, qui ont réalisé des examens de FDG-TEP/TDM, ont été incluses. Les lésions, situées dans les lobes supérieurs des poumons, avaient des diamètres inférieurs à 4,5 cm et présentaient une captation anormale de FDG. Les optimisations de notre méthode ont consisté principalement à faire l'ajustement des seuils directement à partir des corps des patients au lieu de le faire à partir du fantôme. Le développement et la validation de cette méthode ont été effectués en comparant les lésions segmentées sur leurs images TEP avec celles segmentées en utilisant deux références différentes : les mesures effectuées sur les images TDM des lésions sélectionnées et les mesures histologiques des tumeurs réséquées. **Résultats:** Pour les lésions de grands axes supérieurs à 20 mm, notre technique de segmentation a montré une bonne estimation des mesures histologiques (la moyenne de différence de diamètre entre données mesurées et déterminées avec notre technique =  $+1,5 \pm 8,4$  %) et une estimation acceptable des mesures TDM. Pour les lésions de grands axes inférieurs ou égaux à 20 mm, cette méthode a montré un écart avec les mesures dérivées des données histologiques ou bien des données TDM. **Conclusion:** Cette nouvelle méthode d'ajustement montre une bonne précision pour la délimitation des lésions de grands axes

## RESUME

---

compris entre 2 et 4,5 cm. Néanmoins, elle n'évalue pas correctement les lésions les plus petites, cela peut être dû à l'effet du volume partiel.

# Préambule

Le but de la radiothérapie externe est de délivrer une dose de rayonnement ionisant la plus élevée possible dans le volume cible tumoral tout en limitant l'irradiation des tissus sains avoisinants [1]. Le sous-dosage d'une tumeur peut entraîner une récurrence, tandis que le surdosage des tissus sains avoisinants peut provoquer des effets secondaires graves [2]. Il est donc indispensable de bien connaître les limites des tumeurs pour pouvoir définir le volume tumoral macroscopique (*GTV* pour « *Gross Tumor Volume* ») [3] qui est l'élément le plus critique dans les planifications dosimétriques des traitements par radiothérapie.

Il a été démontré que la définition des volumes cibles constituait la plus grande source d'erreur dans les planifications des traitements par radiothérapie [4-8]. Pour faire ces planifications, les images anatomiques ont été utilisées [9, 10], en général la tomodensitométrie (TDM) et parfois l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Mais il a été démontré que pour les traitements par radiothérapie, la TEP (Tomographie par Emission de Positron) peut fournir des informations biologiques supplémentaires fondamentales sur la tumeur [11-16]. En particulier, pour les cancers broncho-pulmonaires, de nombreuses études ont démontré une augmentation importante de spécificité et sensibilité de la TEP au fluoro-deoxy-glucose (18F-FDG) dans l'étude de l'extension locale de la tumeur primitive [17,18], le bilan d'extension initial ganglionnaire [19,20] et à distance [21,22], la recherche de récurrence [23], l'évaluation de la réponse thérapeutique [24,25] et la détection de second cancer synchrone. La TEP-FDG a donc pris une importance considérable dans la définition des volumes cibles en radiothérapie thoracique [26-32]. En 2005, Van der Wel *et al* [32] ont montré que si pour les planifications d'irradiation d'une série de patients présentant un cancer pulmonaire non à petites cellules, ils se basent sur la TEP-FDG pour la définition des volumes cibles, l'épargne des organes à risque est telle qu'il est possible d'envisager une escalade de doses permettant, en théorie, d'obtenir une probabilité de contrôle tumoral (TCP) majorée de

## PREAMBULE

---

5,8 %. En plus, dans la littérature, il a été démontré que l'utilisation des images TEP fonctionnelles, en plus des images TDM et IRM anatomiques, provoque dans 25 à 50 % des cas le changement des plans de traitement [12, 16, 33-41]. Pour cela, il est très utile de délimiter les limites des tumeurs pulmonaires sur les images TEP-FDG pour les intégrer dans les planifications dosimétriques des traitements par radiothérapie.

Pour répondre à ce besoin, de nombreuses techniques de délimitation des tumeurs sur les images TEP sont apparues ces dernières années. Mais ces techniques de segmentation des tumeurs (sur les images TEP) présentent plusieurs problèmes et imprécisions. Cela est causé principalement par la distribution continue de la fixation du radio-isotope sur la frontière entre la tumeur et les tissus sains de l'image TEP, ce qui n'est pas le cas pour les images anatomiques de TDM et d'IRM où une discontinuité des intensités des voxels se manifeste à la frontière. En plus, d'autres aspects comme la mauvaise résolution spatiale des images, les mouvements des organes, les hétérogénéités des tumeurs et l'instabilité de captation du traceur, rendent la segmentation des tumeurs à partir de l'imagerie TEP plus difficile [42]. Plusieurs méthodes de segmentation sont apparues et se sont développées pour résoudre ces problèmes ; parmi les plus importantes il existe : *les méthodes de segmentation visuelle* [8, 43-46], *les méthodes de « Variational approaches »* [47-57], *les méthodes des modélisations stochastiques* [58-62], *les méthodes d'apprentissage (« learning methods »)* [58, 63-74] et *les méthodes de seuillages* [75-91]. Nous détaillerons ces différentes méthodes dans le deuxième chapitre de cette thèse.

Les méthodes de segmentation des images TEP avec des modèles de seuillages adaptatifs représentent une partie des *méthodes de seuillages*. Ces méthodes de seuillages adaptatifs sont considérées parmi les méthodes les plus satisfaisantes pour segmenter les tumeurs sur les images TEP. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à ces méthodes de segmentation par seuillages adaptatifs (par ajustement du seuil) pour réaliser la segmentation des tumeurs sur les images TEP-FDG. Ces méthodes consistent à déterminer une fonction d'ajustement du seuil qui fait correspondre une valeur de seuil de segmentation pour chaque image TEP caractérisée par ses propres paramètres spécifiques. Généralement, cet ajustement se fait en simulant le corps du patient et les tumeurs par des fantômes de taille connue. Actuellement, les optimisations de la précision de ces méthodes consistent principalement à changer et améliorer les particularités du fantôme [58, 89-91] qui représente le corps du patient pour que le fantôme ait la forme et les caractéristiques les plus proches du corps humain. Mais, jusqu'à ce jour, les résultats n'ont pas été satisfaisants. Car même si nous

## PREAMBULE

---

arrivons au maximum d'optimisation anatomique des fantômes, il manquera toujours l'aspect fonctionnel, car les fantômes ne peuvent pas représenter parfaitement le corps humain. Le but de cette thèse est de valider une méthode d'ajustement du seuil basée sur l'utilisation de données patients. Donc, nous avons calibré la fonction d'ajustement du seuil directement à partir des corps des patients au lieu d'utiliser des fantômes. Dans cette étude, avec notre technique d'ajustement, nous avons ajusté, à partir des deux différents types de données utilisées comme références (mesures sur TDM et mesures histologiques), deux fonctions utilisables pour la segmentation automatique des tumeurs pulmonaires en clinique par la méthode de seuillages adaptatifs sur les images TEP. Puis, nous avons comparé ces deux fonctions entre-elles. Enfin, nous avons validé notre technique d'ajustement en utilisant une autre série de tumeurs. Cette validation a été faite en comparant des tumeurs segmentées avec notre technique à leurs mesures de TDM et d'anatomopathologie.

Entrons maintenant dans la lecture de cette thèse. Elle est composée de six chapitres, organisés de la manière suivante :

Le premier chapitre décrit la tomographie par émission de positons en commençant par ses principes physiques, puis le fonctionnement des systèmes de détection et de reconstruction tomographique qui sont à la base de la formation d'images. L'intérêt de l'imagerie multi-modalités en couplant la TEP à la TDM est expliqué, et la réalisation d'un examen TEP/TDM. Les principales limites de l'imagerie TEP sont enfin citées.

Le deuxième chapitre montre les différentes méthodes de segmentation en TEP avec les limites de chacune d'elles. L'état de l'art de la technique de segmentation par seuillages adaptatifs que nous allons optimiser au cours de cette thèse est ensuite détaillé. A la fin du deuxième chapitre nous expliquons la raison de notre choix pour la méthode de seuillages adaptatifs pour améliorer la segmentation sur les images TEP. Ensuite nous expliquons que notre principale optimisation se base sur l'utilisation directe des données du corps humain (exploré) pour faire l'ajustement des seuils adaptatifs à la place de l'utilisation des fantômes semi-anatomiques qui représentent le corps humain.

Dans le troisième chapitre, nous décrivons toutes les mesures que nous avons effectuées au cours de cette thèse en utilisant des fantômes. Tout d'abord nous expliquons la façon avec laquelle nous avons déterminé la résolution spatiale de notre machine TEP/TDM. Après nous expliquons une série de manipulations qui nous a aidée à choisir les paramètres de reconstruction avec lesquels nous avons reconstruit toutes les images utilisées au cours de

## PREAMBULE

---

cette thèse. Enfin, à la fin de ce chapitre on ajuste une fonction de seuillages adaptatifs en utilisant un fantôme qui représente le corps du patient. Cette fonction sera comparée dans le cinquième chapitre avec celle qui est ajustée à partir du corps humain.

Le quatrième chapitre développe l'exécution et l'application de l'idée d'optimisation proposée à la fin du deuxième chapitre. Cette optimisation est effectuée de deux façons différentes. La première façon a consisté à utiliser les mesures des tumeurs réelles sur leurs images TDM pour optimiser l'ajustement de la fonction de seuillages des méthodes de seuillages adaptatifs. La deuxième façon de faire cette optimisation d'ajustement a consisté à utiliser les mesures histologiques des tumeurs enlevées par chirurgie.

La validation de notre technique est effectuée dans le cinquième chapitre. Dans celui-ci, nous avons validé la fonction ajustée à partir des mesures des tumeurs réelles sur leurs images TDM. Cette validation est faite en utilisant le groupe des tumeurs qui a servi à l'ajustement de la fonction selon la deuxième manière, à partir des mesures histologiques des tumeurs enlevées par chirurgie. Ainsi, nous avons comparé la fonction validée (ajustée à partir des images TDM) à celle qui est ajustée à partir des mesures histologiques puis à une fonction que nous avons déjà déterminée à partir d'un fantôme dans le troisième chapitre.

Le sixième chapitre est le dernier chapitre de cette thèse, il conclut cette étude en rappelant les développements effectués, puis il montre les perspectives et les travaux futurs proposés pour poursuivre les études réalisées au cours de cette thèse, en présentant les applications susceptibles de bénéficier de notre méthode.

Enfin, il y a les références bibliographiques puis l'Annexe. L'« *Annexe A* » représente un synoptique qui résume notre parcours méthodologique.

# Chapitre 1 :

# La tomographie par émission de positons

## 1.1. Principes Physiques

### 1.1.1. Radioéléments

Le principe physique de l'émission de positons est la base de l'imagerie TEP. Nous avons tout d'abord besoin des atomes émetteurs de positons  $\beta^+$ . Mais ces atomes n'existent pas à l'état naturel. Il est donc nécessaire de les produire afin de pouvoir les utiliser en TEP. Les éléments radioactifs émetteurs de positons les plus utilisés sont le Fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ), le Gallium 68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) et, dans une moindre mesure, le carbone 11 ( $^{11}\text{C}$ ), l'Oxygène 15 ( $^{15}\text{O}$ ) et l'Azote 13 ( $^{13}\text{N}$ ). Généralement, ils sont produits par un cyclotron et ils sont caractérisés notamment par leur période radioactive et par le parcours moyen dans la matière du positon émis (Tableau 1). Le Fluor 18 peut être produit à distance du lieu d'utilisation car sa période radioactive est de 109,8 minutes, ce qui laisse le temps de l'acheminer depuis son lieu de production jusqu'à son lieu d'utilisation (pour chaque période de 109,8 minutes nous perdons la moitié d'activité du Fluor 18 transporté). De plus, le parcours moyen du positon émis par le Fluor 18 est le plus faible parmi les 5 radioéléments présentés (Tableau 1). Donc, comme l'imagerie TEP retrouve le lieu de la production des photons qui diffèrent du lieu de la production du positon  $\beta^+$  (lieu du stockage du Fluor 18), alors le positon émis par la désintégration du Fluor 18 pourra ainsi être localisé avec une précision plus grande que les

# CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

positons émis par les autres radioéléments cités dans le Tableau 1. Il faut noter que le Gallium 68 se produit sur place (sans cyclotron) grâce à un générateur.

Radioélément	<sup>11</sup> C	<sup>13</sup> N	<sup>15</sup> O	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga
Période radioactive (min)	20,4	9,96	2,03	109,8	67,7
Parcours maximal du positon dans l'eau (mm)	4,1	5,1	7,3	2,4	8,9
Parcours moyen du positon dans l'eau (mm)	1,1	1,5	2,5	0,6	2,9

Tableau 1: Caractéristiques des radioéléments émetteurs des positons les plus fréquemment utilisés en TEP.

## 1.1.2. Annihilation

L'équation de la désintégration du <sup>18</sup>F a la forme suivante :



Cette désintégration donne alors lieu à la création d'un positon ( $\beta^+$ ), d'un atome d'oxygène 18 et d'un neutrino. Après un court parcours du positon qui est inférieur à 2,4 mm dans l'eau (Tableau 1), il perd toute son énergie pour s'annihiler ensuite avec un électron du milieu qui porte une charge opposée à celle du positon. Cette annihilation entre positon et électron (Figure 1) produit l'émission de deux photons gamma émis à 180° (+/- 0,25°) l'un de l'autre, du fait de la loi de la conservation de quantité de mouvement. Ces deux photons  $\gamma$  sont la base de l'imagerie TEP : le tomographe a pour but de détecter des photons en coïncidences. Dans les paragraphes suivants on décrira plusieurs phénomènes qui interviennent dans la détection de ces deux photons  $\gamma$ .

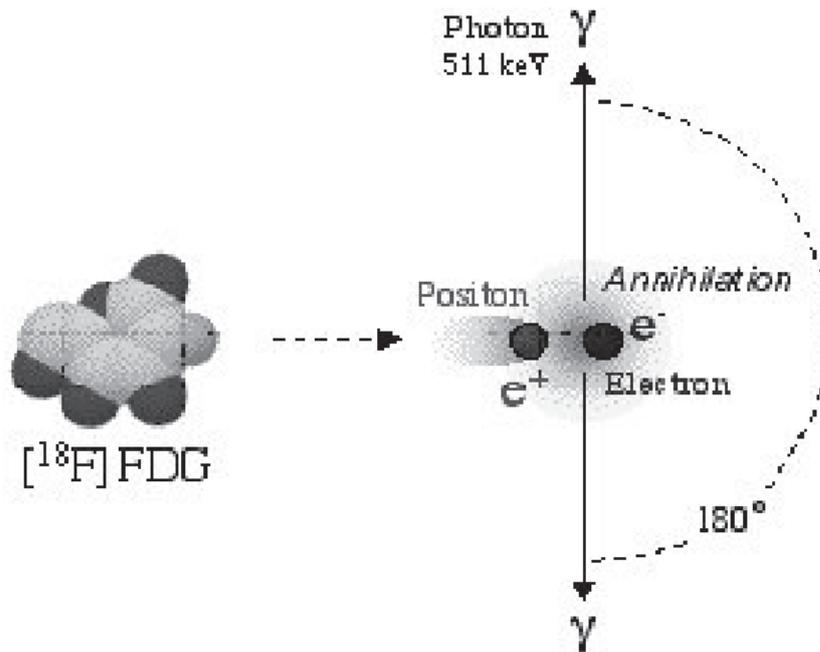


Figure 1: Illustration de l'annihilation du positon et de l'électron.

## 1.1.3. Effet Photoélectrique

L'effet Photoélectrique désigne l'interaction d'un photon avec la matière qui conduit à l'absorption du photon et à l'émission d'un photoélectron d'énergie  $E_i - E_l$ , où  $E_i$  est l'énergie du photon incident et  $E_l$  l'énergie de liaison de l'électron qui interagit avec le photon incident. Alors, dans l'effet photoélectrique, l'énergie du photon incident se transmet à un électron sous forme d'énergie cinétique (moins l'énergie de liaison).

## 1.1.4. Effet Compton

En physique, la diffusion Compton est la diffusion inélastique d'un photon sur un électron d'un atome. Cette diffusion correspond à la déviation d'un photon par un électron lié à un atome. La Figure 2 illustre le schéma d'une diffusion Compton. L'énergie du photon diffusé est donnée par la relation suivante :

$$E' = \frac{E}{1 + \frac{E}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (1)$$

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

Où,  $E$  est l'énergie du photon incident,  $E'$  est l'énergie du photon Compton diffusé,  $\theta$  est l'angle de diffusion du photon et  $m_e c^2$  est l'énergie de l'électron au repos (511 KeV).

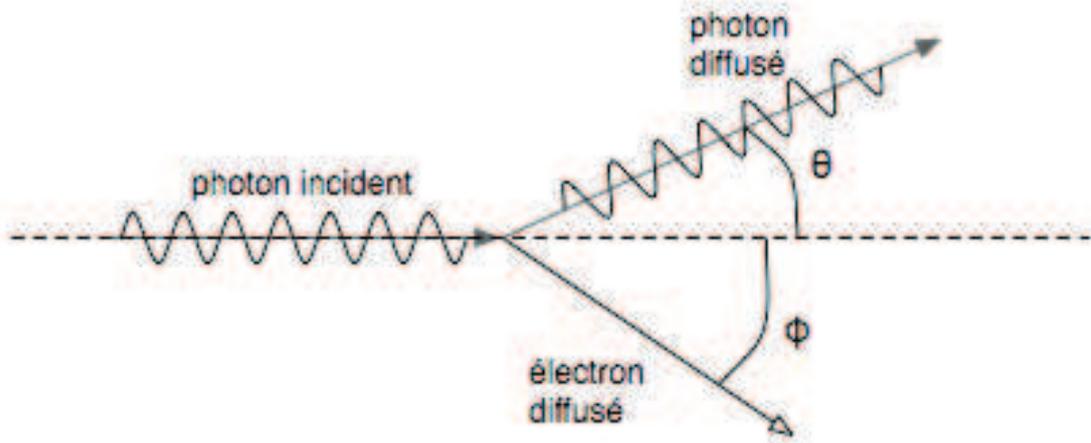


Figure 2: Diffusion Compton : Interaction d'un photon avec un électron au repos.

### 1.1.5. Diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh est un mode de diffusion élastique d'un photon avec la matière. On parle de diffusion élastique car cela se fait sans variation d'énergie. Alors, le photon incident se dévie d'un angle  $\theta$  par rapport à sa direction initiale. Il faut noter qu'en TEP, l'influence de l'effet Rayleigh est faible sur les photons d'annihilation détectés.

### 1.1.6. Atténuation

Les photons issus du lieu d'annihilation peuvent être absorbés par la matière qu'ils traversent après interaction photoélectrique, précédée ou non d'une ou plusieurs interactions Compton. Ces interactions provoquent l'atténuation des photons. Alors, l'atténuation des photons peut être décrite par l'équation suivante qui définit le nombre de photons après atténuation par un matériau suivant une ligne de longueur  $L$  :

$$N = N_0 \exp\left(-\int_0^L \mu(l) dl\right) \quad (2)$$

Où,  $N_0$  est le nombre de photons initial pénétrant le matériau avant l'atténuation et  $\mu$  est le

# CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

coefficient d'atténuation linéique (par interaction photoélectrique et Compton) du matériau. Ce coefficient dépend de la densité du matériau à la position  $l$  et de l'énergie du photon incident. Ainsi que  $dl$  représente un élément de distance infinitésimale à la position  $l$ .

## 1.2. Système de détection

Le scanner TEP-TDM Philips Gemini a été utilisé dans cette thèse. Pour cela, nous avons pris cette machine comme exemple pour la description du principe de la détection. Le tomographe TEP-TDM Philips Gemini est composé de deux parties de détection distincts : la première est constituée d'un système TDM (à rayons X) et l'autre est constituée d'un système de détection TEP (Figure 3). Dans ce qui suit, nous décrivons la composition et le fonctionnement de la partie TEP.

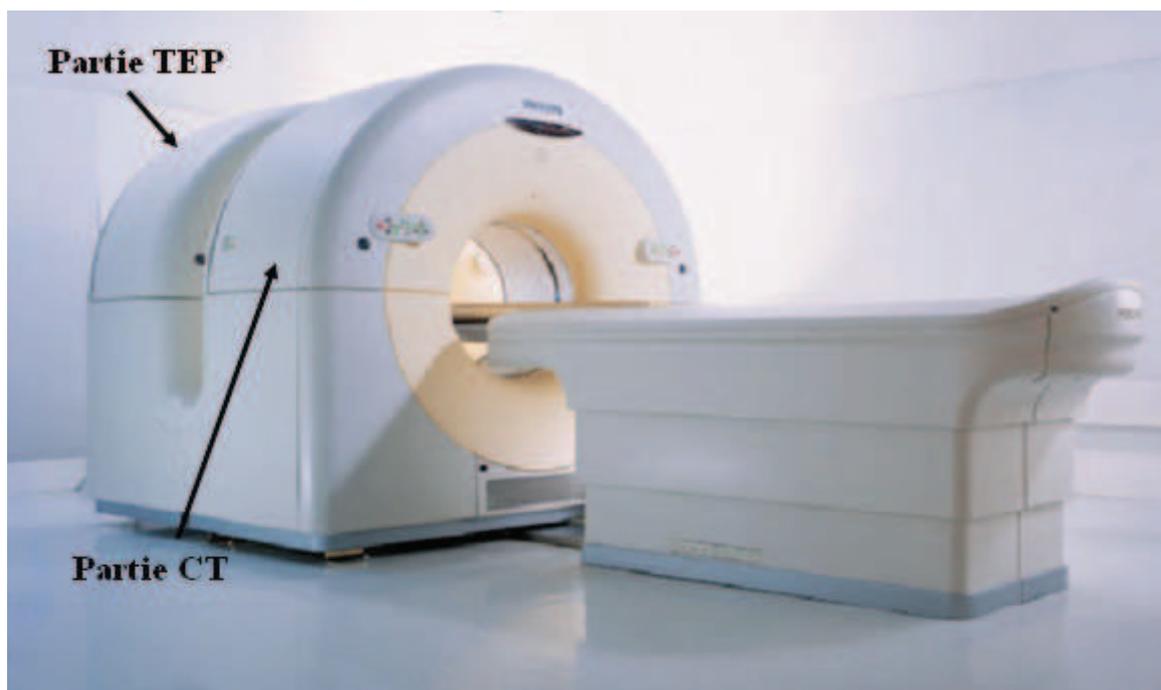


Figure 3: Photo du tomographe TEP-TDM Gemini Philips.

### 1.2.1. Description du tomographe TEP (Gemini Philips)

Le système de détection du tomographe TEP de la machine TEP/CT Philips Gemini utilisée dans notre travail est constitué d'un anneau qui se compose de 28 modules rectangulaires de taille  $182,4 \times 94,3 \text{ mm}^2$ , composés de  $29 \times 22$  cristaux séparés de  $0,3 \text{ mm}$  les

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

uns des autres. Les 28 modules sont disposés autour d'un cylindre virtuel (l'anneau) de rayon 432 mm (Figure 4). Pour stopper les rayonnements provenant de l'extérieur du champ de vue, deux boucliers en plomb de 2,9 cm d'épaisseur sont placés de part et d'autre des modules.

Les cristaux scintillateurs, sont composés d'oxyorthosilicate de gadolinium (GSO) et mesurent  $4 \times 6 \text{ mm}^2$  (surface visible)  $\times 30 \text{ mm}$  (profondeur). Après annihilation, ces cristaux absorbent les photons puis ils les transforment en lumières suites aux interactions photoélectriques et Comptons. Ainsi, à la sortie des cristaux, des tubes photomultiplicateurs ont pour rôle de convertir les photons lumineux incidents en électrons et d'amplifier le signal électrique. Dans notre tomographe, quinze tubes photomultiplicateurs sont disposés sur chacun des 28 modules de détection, soit un total de 420 tubes.

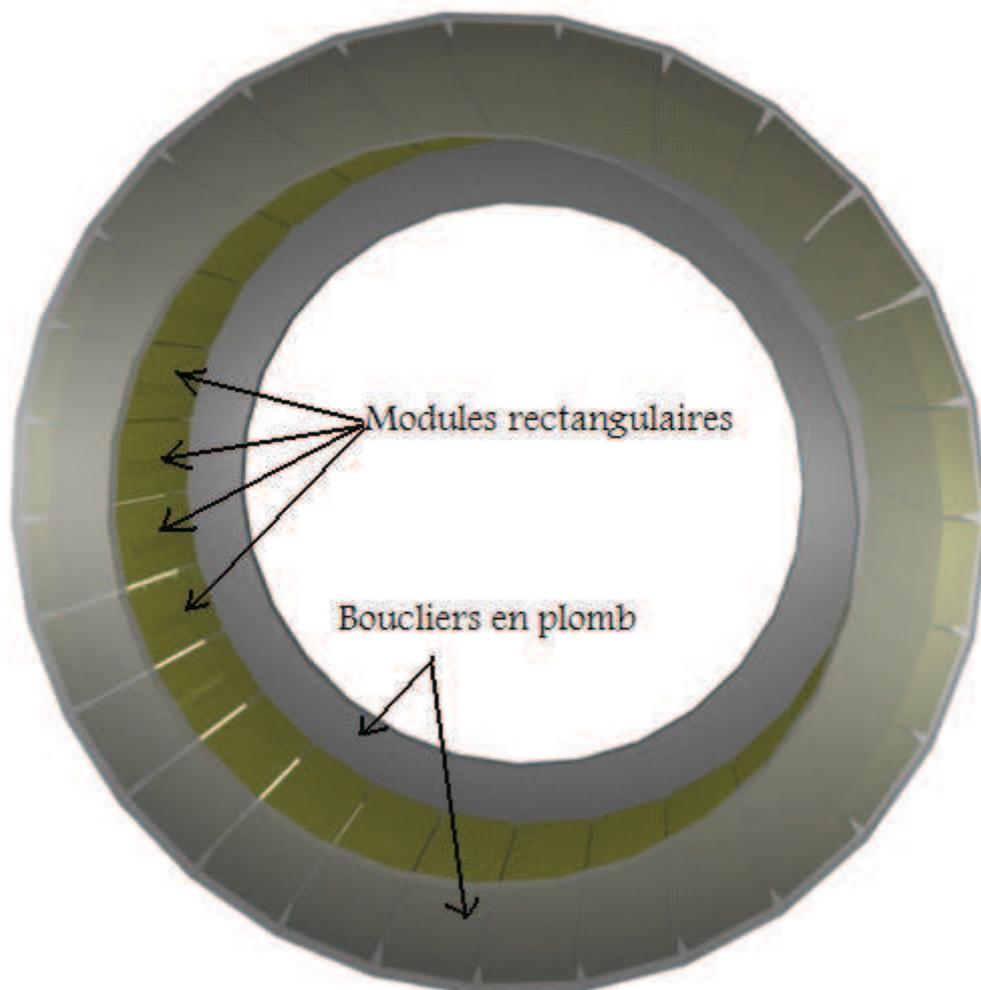


Figure 4: Illustration géométrique de l'agencement des blocs de détection et des boucliers de plomb (en transparence) du tomographe TEP Philips Gemini.

## 1.2.2. Principes de détection

Après que les électrons sortent des tubes photomultiplicateurs, un circuit électronique associe les photons d'annihilation en paires. Cela est fait en cherchant des paires de signaux. Chaque paire est constituée de deux photons supposés créés par la même annihilation. Pour appairer ces photons qui viennent de la même annihilation, le système utilise une fenêtre temporelle qui définit l'intervalle de temps pendant lequel deux photons sont identifiés comme formant une paire, appelée coïncidence. La Figure 5 montre le principe de fonctionnement de cette fenêtre temporelle.

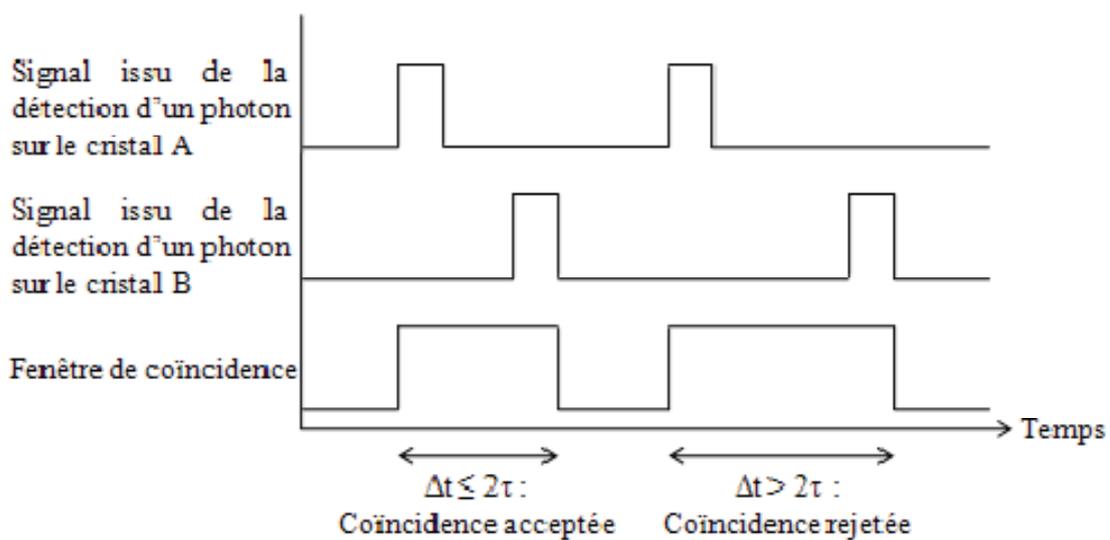


Figure 5: Principe du fonctionnement de la fenêtre temporelle de coïncidence.

Si les photons ne perdent pas d'énergie en interagissant avec les atomes (dans leur trajet entre lieu de production et cristal de détection), leur énergie est de 511 KeV à l'entrée des cristaux. En raison de la résolution énergétique limitée des scintillateurs, il faut définir un intervalle énergétique dans lequel les photons détectés sont acceptés. Pour le Gemini, nous pouvons choisir une gamme d'énergie entre 210 KeV et 665 KeV. Mais les constructeurs conseillent de choisir un intervalle pour la fenêtre énergétique compris entre 410 KeV et 665 KeV. Nous remarquons que le seuil inférieur de cet intervalle énergétique est supérieur à celui à 210 KeV, de manière à exclure une partie des photons d'annihilation dont l'énergie est très inférieure à 511 KeV (ces derniers correspondent à des photons diffusés).

# CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

Théoriquement, la majorité des photons dans le champ de vue du tomographe proviennent des annihilations. Chaque annihilation donne deux photons émis approximativement à  $180^\circ$  l'un de l'autre, formant ainsi une coïncidence au niveau des détecteurs. Ces coïncidences sont appelées les vraies coïncidences. En pratique, il existe d'autres types de coïncidences: coïncidences vraies, coïncidences fortuites, coïncidences diffusées et coïncidences multiples. La Figure 6 illustre les différents types de coïncidences, qui sont détaillés dans les paragraphes suivants.

## 1.2.2.1. Coïncidences vraies

Les coïncidences vraies sont des coïncidences qui correspondent à la détection d'une paire de photons résultant de la même annihilation dans un intervalle de temps inférieur à celui de la fenêtre temporelle décrite précédemment. La ligne de réponse (*LOR*) représente la droite joignant les centres de masse des deux cristaux, dans lesquels ces deux photons ont été détectés. Dans le cas des coïncidences vraies, cette droite représente le trajet des deux photons émis par l'annihilation.

## 1.2.2.2. Coïncidences fortuites

Nous pouvons parler d'une coïncidence fortuite lorsque la machine détecte deux photons de deux différentes annihilations qui se déclenchent quasi-simultanément. Cette situation arrive quand quatre photons sont émis par les deux annihilations, mais seulement un photon provenant de chacune des deux annihilations est détecté. Si ces deux photons sont détectés dans un intervalle de temps inférieur à celui défini par la fenêtre temporelle de coïncidence, cette situation donne lieu à la création d'une coïncidence fortuite où les deux photons ne proviennent pas de la même annihilation positon-électron. Dans le cas d'une coïncidence fortuite, la ligne de réponse ne présente pas la trajectoire des deux photons d'annihilation qui sont émis approximativement à  $180^\circ$ . Alors, ces coïncidences provoquent des fautes d'informations, pour cela, il ne faut pas les utiliser pour construire l'image.

## 1.2.2.3. Coïncidences diffusées

La diffusion Compton est la cause de la génération des coïncidences diffusées. Après annihilation, si le photon est diffusé, celui-ci ne continue pas son trajet tout droit. Il sera dévié et détecté par un bloc du cristal autre que celui avec lequel sa détection était prévue. Par contre, les deux photons de la même annihilation arrivent aux détecteurs quasiment au même moment. Ils sont donc détectés dans la même fenêtre de coïncidences. La Figure 6 illustre ce

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

changement de direction. Nous pouvons bien voir que la ligne de réponse qui correspond à une coïncidence diffusée d'une annihilation est décalée par rapport à celle qui aurait été formée pas la coïncidence vraie. Alors, ces coïncidences provoquent des fautes informations, pour cela, il ne faut pas les utiliser pour construire l'image.

### 1.2.2.4. Coïncidences multiples

Nous parlons de coïncidences multiples quand plus de deux photons provenant de plusieurs annihilations seront détectés dans la même fenêtre temporelle de coïncidence. Pour cela, il est impossible de connaître les lignes de réponses sur lesquelles les annihilations ont eu lieu. Pour traiter ces types de coïncidences, la stratégie la plus simple consiste à les rejeter systématiquement.

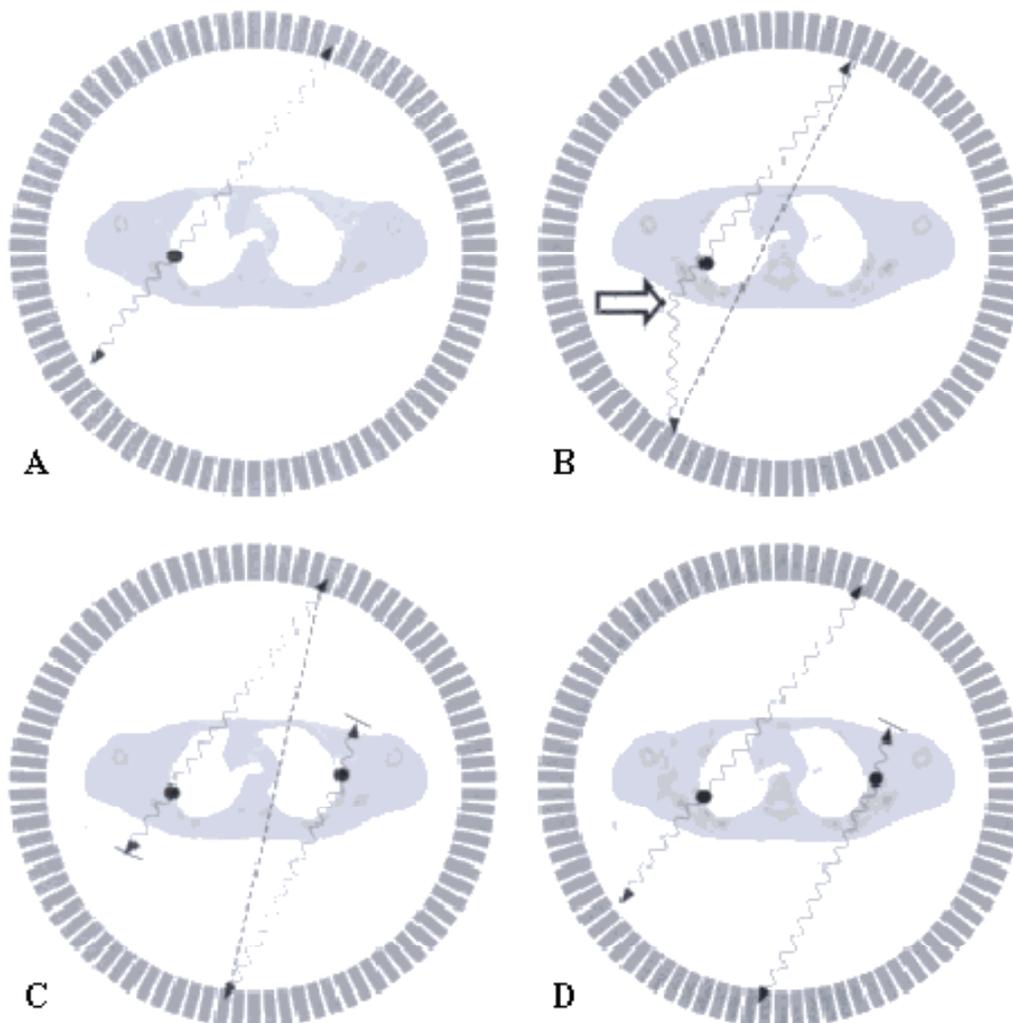


Figure 6: Illustration des différents types de coïncidences. A : coïncidence vraie. B : coïncidence diffusée. C : coïncidence fortuite. D : coïncidences multiples. D'après [92]

## 1.2.3. Acquisitions

### 1.2.3.1. Mode sinogramme ou mode séquentiel

Nous pouvons stocker les coïncidences enregistrées en TEP sous deux formats différents : mode sinogramme ou mode séquentiel. Actuellement, le mode le plus utilisé est le mode séquentiel, où les coïncidences sont stockées dans une matrice indicée par les positions de chaque ligne de réponse. Dans cette matrice, les éléments représentent le nombre de coïncidences enregistrées sur chaque *LOR*. Le principal avantage du format sinogramme est qu'il stocke, dans la grande majorité des cas, les coïncidences de manière plus compacte que le format séquentiel. Mais le format sinogramme a pour problème de ne garder aucune information physique sur les coïncidences enregistrées (comme le temps et l'énergie). Donc, pour conserver ces informations, il faut utiliser le format séquentiel, qui est un mode d'enregistrement où les coïncidences sont stockées indépendamment les unes des autres. Le format séquentiel est très utile dans le cas où les coïncidences doivent être triées suite à leur enregistrement. Pour les traitements dynamiques 4D [93], le format séquentiel présente alors des qualités intrinsèques intéressantes, étant donné le classement chronologique des événements. Malheureusement, ce format souffre d'un inconvénient : le fichier contenant les coïncidences peut parfois être très volumineux, et sa taille croît en fonction du nombre d'évènements détectés.

### 1.2.3.2. Modes 2D et 3D

Il est possible de procéder en TEP à des acquisitions et reconstructions correspondantes en mode 2D ou 3D. En mode 2D, seules des tranches sont acquises, et un volume 3D complet du patient est ensuite reconstruit par empilement des tranches acquises indépendamment les unes des autres. En général, nous utilisons des « *Septa* » : ce sont des collimateurs de plomb qui dépassent à l'intérieur de l'anneau de détecteurs, pour empêcher les photons incidents qui viennent de l'extérieur du plan de collimateurs, d'arriver jusqu'aux détecteurs. Ceci permet qu'approximativement seuls les photons arrivant dans le plan défini par l'anneau de détecteurs puissent former des coïncidences (plans directs de la Figure 7). En mode 2D, la machine ne détecte que les plans directs ou obliques adjacents (reconvertis en plans directs), alors qu'en mode 3D, tous les plans aussi bien directs qu'obliques peuvent être détectés. La Figure 7 illustre une comparaison entre ces deux modes de fonctionnements. Le développement d'algorithmes de reconstruction 3D est survenu à la suite de l'amélioration significative de la sensibilité géométrique de détection et de la généralisation de l'usage des

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

tomographes en mode 3D [93]. Dans ce mode, nous considérons que toutes les lignes de réponse sont possibles, y compris entre détecteurs n'appartenant pas aux mêmes anneaux ou anneaux adjacents de détecteurs. Alors, pour la reconstruction d'images, il faut prendre en compte toutes ces lignes de réponse, pour obtenir une reconstruction réellement 3D du volume imagé. Cette approche permet parfois d'obtenir un rapport signal sur bruit plus élevé, mais il est nécessaire de procéder à des corrections de coïncidences diffusées. En effet, le mode 3D s'accompagne d'une augmentation significative du nombre de détections de ces événements et donc d'une augmentation du bruit de fond (environ 40 % de coïncidences diffusées en mode 3D contre 10 % en mode 2D). L'un des principaux avantages du mode 3D par rapport au mode 2D est que le premier exploite plus les photons qui sortent du corps de patient, ce qui minimise la dose et le temps de l'examen. Ainsi, actuellement seul le mode 3D est utilisé dans la pratique clinique.

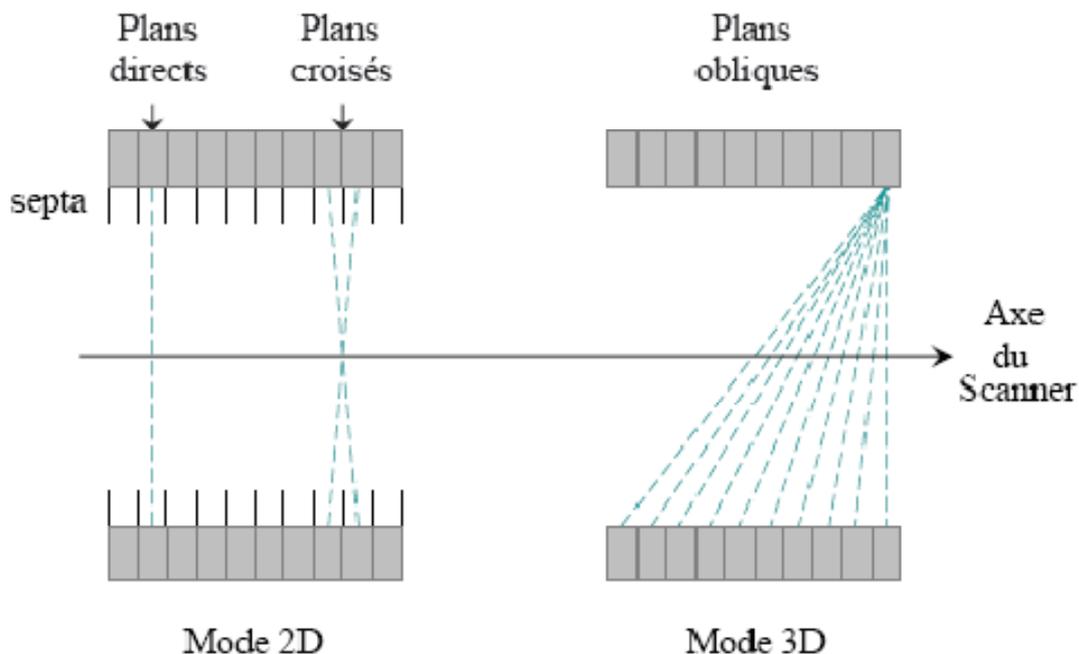


Figure 7: Comparaison entre les deux modes de fonctionnement, 2D et 3D.

### A. Sinogramme bidimensionnel

En deux dimensions, les lignes de réponse correspondant aux coïncidences détectées sont repérées par les coordonnées  $(x_r, y_r)$  (voir la Figure 8). Pour changer les coordonnées de  $(x, y)$  à  $(x_r, y_r)$  il faut utiliser cette équation :

# CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

$$\begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \Phi & -\sin \Phi \\ \sin \Phi & \cos \Phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_r \\ y_r \end{bmatrix} \quad (3)$$

D'après la Figure 8, la projection de l'objet suivant une ligne de réponse donnée s'écrit de la façon suivante :

$$p(x_r, \Phi) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dy_r \quad (4)$$

Où  $f(x, y)$  représente la distribution radioactive dans le champ de vue pour une position axiale  $z$  donnée.

L'ensemble des projections  $p(x_r, \Phi)$  pour toutes les distances  $x_r$  et tous les angles  $\Phi$  forment donc un sinogramme. Les projections sont stockées pour  $0 \leq \Phi < \pi$  (voir Figure 9) étant donnée la symétrie décrite par l'équation :

$$p(x_r, \Phi + \pi) = p(-x_r, \Phi) \quad (5)$$

Les projections  $p(x_r, \Phi)$  répondent à la définition de la transformée de Radon en deux dimensions de  $f(x, y)$ .

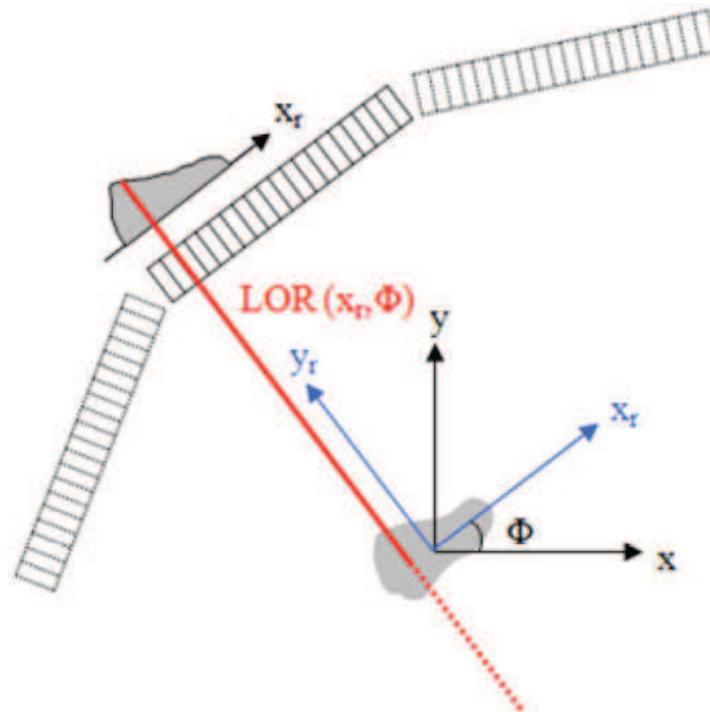


Figure 8: Projection de l'objet dans le champ de vue du tomographe et illustration des coordonnées qui définissent les lignes de réponses.

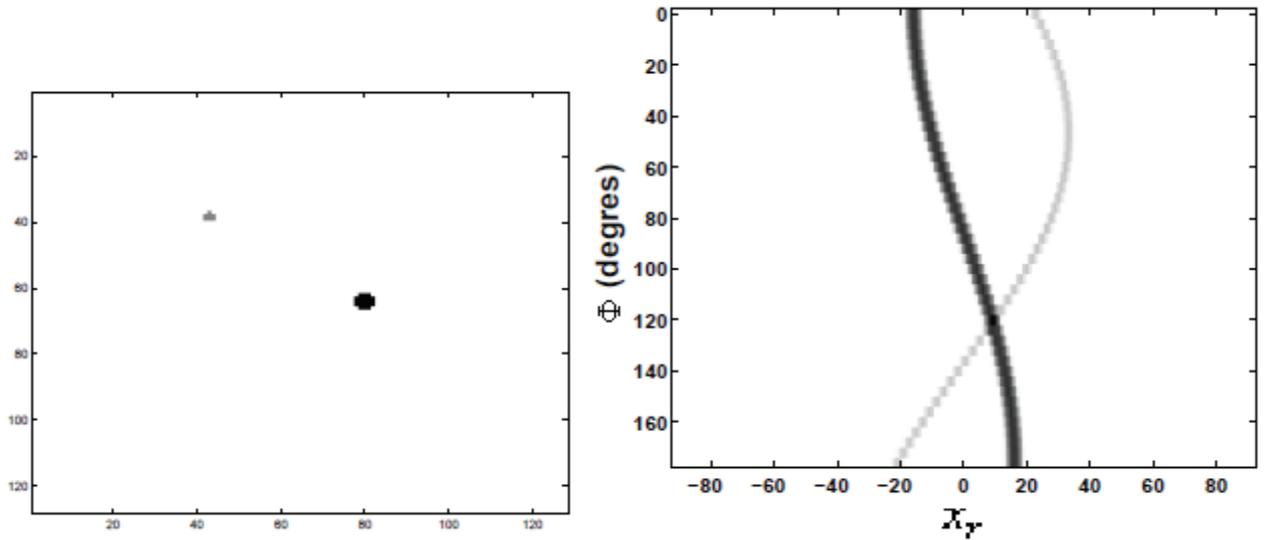


Figure 9: Une image 2D contenant deux spots et le sinogramme associé.

## B. Sinogramme tridimensionnel

En trois dimensions, les lignes de réponse sont repérées par leurs coordonnées polaires (voir Figure 10). Ces coordonnées sont liées aux coordonnées cartésiennes par l'équation suivante :

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\sin \Phi & -\cos \Phi \sin \theta & \cos \Phi \cos \theta \\ \cos \Phi & -\sin \Phi \sin \theta & \sin \Phi \cos \theta \\ 0 & \cos \theta & \sin \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_r \\ y_r \\ z_r \end{bmatrix} \quad (6)$$

Les projections en deux dimensions de la distribution radioactive  $f(x, y, z)$  sont calculées dans le plan perpendiculaire à l'axe  $z_r$  en utilisant la relation suivante:

$$p(x_r, y_r, \Phi, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y, z) dz_r \quad (7)$$

Les sinogrammes contenant ces projections sont indexés par les coordonnées  $(y_r, \Phi)$ .

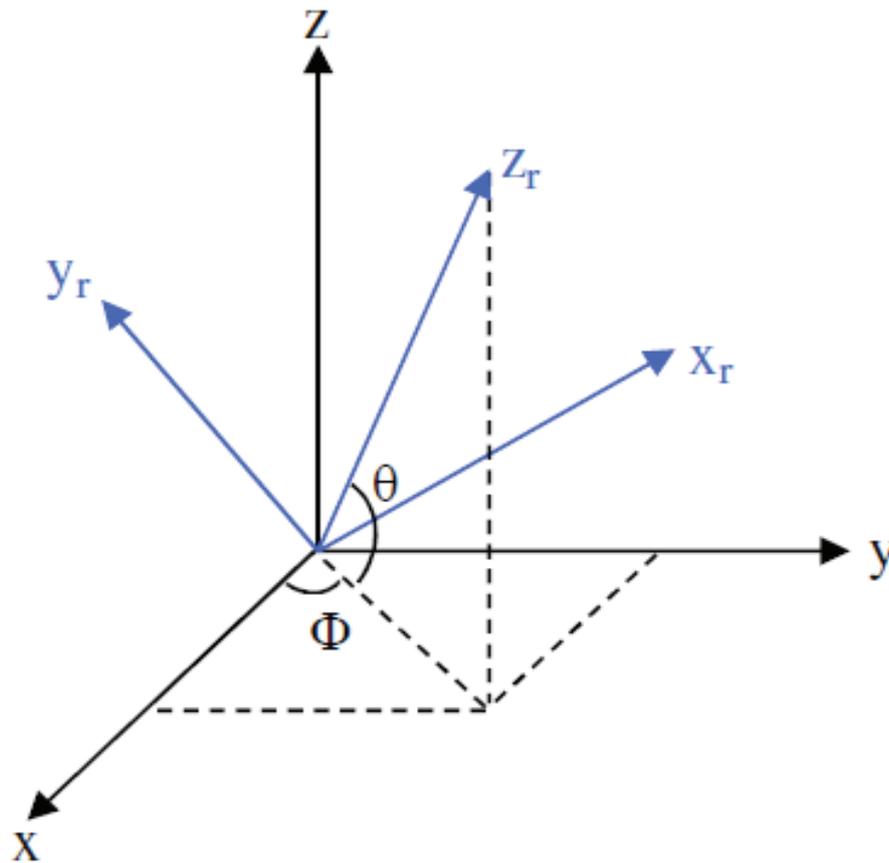


Figure 10: Illustration du passage des coordonnées cartésiennes en coordonnées polaires.

## 1.3. Reconstruction tomographique

### 1.3.1. Principe de la tomographie

La tomographie est un mot d'origine grecque « *tomê* » qui signifie une coupe. Dans le domaine de l'imagerie, la tomographie signifie donc une représentation en coupes. C'est une technique qui consiste à reconstruire le volume d'un objet à partir d'une série de mesures acquises à l'extérieur de l'objet (dans notre cas, il s'agit du corps humain). Le but est donc de reconstruire certaines propriétés de l'intérieur de l'objet, en utilisant les informations fournies par des capteurs externes. Dans cette étude, ces informations sont les lignes de réponse sur lesquelles se situent les désintégrations radioactives. La tomographie, d'un point de vue mathématique, se décompose en deux étapes. Tout d'abord elle nécessite un modèle direct, où l'acquisition se présente sous forme de mesures basées sur un phénomène physique considéré. Ainsi, le modèle inverse (appelé aussi reconstruction), consiste à restituer le caractère tridimensionnel, en se basant sur les résultats du modèle direct.

### 1.3.2. Rétroprojection filtrée

La rétroprojection filtrée est une technique de reconstruction totalement analytique. Elle consiste à considérer l'ensemble des lignes de réponses comme des projections (voir Figure 8). Cette technique de reconstruction n'a pas besoin de beaucoup de temps pour donner un résultat direct, mais celui-ci est de qualité moins satisfaisante que celui donné par les reconstructions avec des algorithmes itératifs. Ceci est dû au choix subjectif du filtre qui est indispensable pour cette reconstruction. Il faut choisir un filtre pour chaque image, ce qui rend les images très subjectives.

### 1.3.3. Algorithmes itératifs

L'algorithme de reconstruction itératif [93, 94] est caractérisé par un modèle physique du processus d'acquisition. Il comprend une description des aspects déterministes (diffusés, réponse impulsionnelle des détecteurs, temps mort...) et des aspects statistiques, un modèle des connaissances sur la distribution temporelle et spatiale du traceur, un critère qui définit la solution choisie, et un algorithme qui permet de s'en approcher. Le principal intérêt des algorithmes itératifs de reconstruction d'images TEP est donc la possibilité d'intégrer de nombreuses optimisations et informations, comme une carte de la variation de la résolution spatiale au sein du champ de vue, la géométrie particulière au scanner, etc. Ces algorithmes de reconstruction itératifs sont fondés sur des modèles algébriques ou probabilistes de type Bayésien, et reposent souvent sur des étapes d'estimations, puis des corrections qui sont assimilables à des rétroprojections et des projections. Une image virtuelle est reconstruite à partir des données, un sinogramme virtuel est calculé à partir de cette image virtuelle, et est ensuite comparé au sinogramme réel. L'écart entre ces deux sinogramme est utilisé pour modifier l'image reconstruite, et ce cycle d'estimation/correction est itéré jusqu'à avoir une image finale la plus proche à l'image réelle. Alors, il faut fixer un critère d'arrêt des itérations au bout duquel on aura l'image virtuelle la plus proche de l'image réelle.

Pour cela, il faut fixer des valeurs pour le nombre d'itérations « *iter* » (« *iter* » =  $n$  dans ce qui suit) ainsi que pour le paramètre de relaxation «  $\lambda$  » qui nous signalent la convergence vers une image virtuelle la plus proche de l'image réelle. Le choix de ces paramètres est difficile, car le bruit dans l'image augmente avec le nombre d'itérations. Il faut

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

alors choisir ces paramètres d'une façon à avoir un compromis entre les itérations successives (ce compromis sert à avoir l'image virtuelle la plus proche de l'image réelle) et le bruit. Donc, plus que le nombre d'itérations est élevé, plus l'image est bruitée. Il faut donc faire appel à des contraintes, comme par exemple un post-filtrage par une gaussienne 3D ou un arrêt des itérations, avant d'atteindre la convergence [93]. Dans le troisième chapitre de cette thèse nous avons testé l'effet de la variation de ces paramètres de reconstruction (« *iter* » et «  $\lambda$  ») sur l'image d'un fantôme.

Parmi les méthodes de reconstruction itératives les plus connues, il existe *OSEM* (pour « *Ordered Subsets Expectation Maximization* ») [95] et *OPL-EM* (pour « *One-Pass List-mode Expectation Maximization* ») [96]. Ces méthodes travaillent sur les données *list-mode* et sont une évolution du *MLEM* (pour « *Maximum Likelihood Expectation Maximization* ») [97]. Cette dernière méthode utilise les données brutes de projection. Il existe aussi la reconstruction *RAMLA* 3D [98] (*RAMLA* signifie « *Row-Action Maximum Likelihood Algorithm* »), que nous avons utilisé dans notre étude. Cet algorithme est développé comme une alternative à convergence plus rapide que celle de *MLEM*, bien qu'il soit mathématiquement démontré qu'ils convergent tous les deux vers la solution *ML*. La Figure 11 montre des images d'un patient reconstruites avec deux algorithmes différents de reconstruction. Le premier est un algorithme de rétroprojection filtrée et le deuxième est l'algorithme itératif *OSEM*. C'est évident que l'image du haut de la Figure 11 a plus d'artéfacts que celle du bas. Cela montre un exemple de la supériorité des algorithmes de reconstructions itératifs par rapport aux algorithmes de rétroprojections filtrées.

Les principaux inconvénients des algorithmes itératifs sont un temps de calcul long, ainsi que la nécessité d'avoir une grande mémoire numérique pour le traitement des données. Mais actuellement, grâce à l'évolution informatique, à la baisse des coûts des processeurs et à l'augmentation des puissances de calculs, ces algorithmes sont devenus les plus utilisés en cliniques [94]. En effet, toutes les machines commerciales utilisent des algorithmes itératifs pour la reconstruction des images, et les algorithmes par rétroprojection filtrée ne sont ainsi plus utilisés.

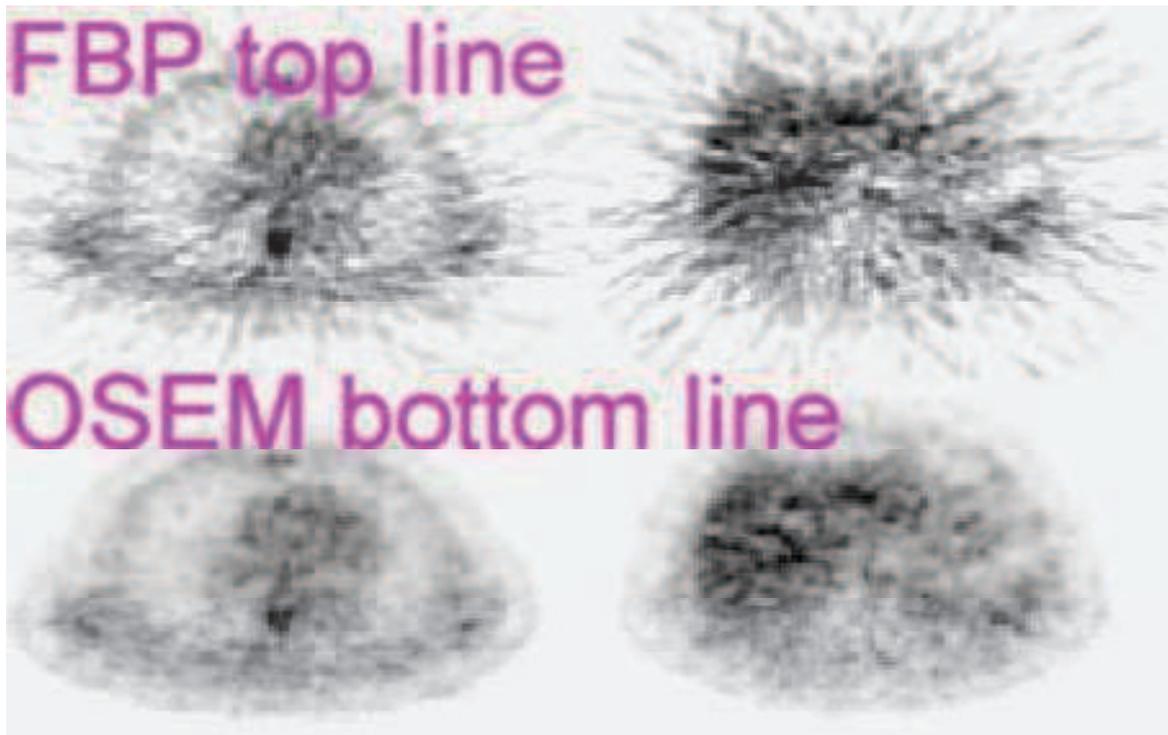


Figure 11: Images TEP cliniques reconstruites par rétroprojection filtrée (FBP) ou un algorithme itératif (OSEM), les deux avec correction d'atténuation (AC).

## 1.3.4. RAMLA

*RAMLA* a été introduit en 1996 par J. Browne et A. R. De Pierro et signifie « *Row-Action Maximum Likelihood Algorithm* ». *RAMLA* est une alternative à *MLEM* pour la recherche du maximum de vraisemblance d'après une statistique de Poisson.

L'expression de la reconstruction itérative peut être mise sous une forme discrète et matricielle. Pour cela, il faut décomposer l'image à reconstruire en  $k$  pixels dont les valeurs  $f_k$  sont inconnues. Le vecteur  $p_k$  correspondant aux valeurs des différentes projections. Ces dernières seront déterminées par mesures lors de l'acquisition.  $d_k$  représente les différentes positions des détecteurs, si on se ramène à un problème purement électronique.

Dans les méthodes de reconstruction itérative, il faut faire l'hypothèse que chaque pixel contribue à chaque raie de projection. Cela se traduit par un système d'équation linéaire représentée par une égalité matricielle :

$$d = A \cdot f \tag{8}$$

telle que :

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

$$\begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ \vdots \\ d_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1k} \\ a_{21} & \ddots & & a_{2k} \\ & & \ddots & \vdots \\ a_{k1} & \cdots & & a_{kk} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \\ \vdots \\ f_k \end{bmatrix}$$

La reconstruction de l'image impose de connaître le vecteur  $f$ . Il s'agit de résoudre le système suivant, où  $d$  et  $A$  sont connus :

$$f = A^{-1} \cdot d \quad (9)$$

La grande taille du système d'équations impose de trouver une solution par itérations successives.

La Figure 12 montre un exemple de reconstruction itérative d'une image de quatre pixels et deux directions de projections, soit un total de quatre raies de projection. Chaque valeur projetée  $d_i$  est une combinaison linéaire des valeurs  $f_i$  des pixels de l'image à reconstruire :

$$d_1 = a_{11}f_1 + a_{12}f_2 + a_{13}f_3 + a_{14}f_4$$

$$d_2 = a_{21}f_1 + a_{22}f_2 + a_{23}f_3 + a_{24}f_4$$

$$d_3 = a_{31}f_1 + a_{32}f_2 + a_{33}f_3 + a_{34}f_4$$

$$d_4 = a_{41}f_1 + a_{42}f_2 + a_{43}f_3 + a_{44}f_4$$

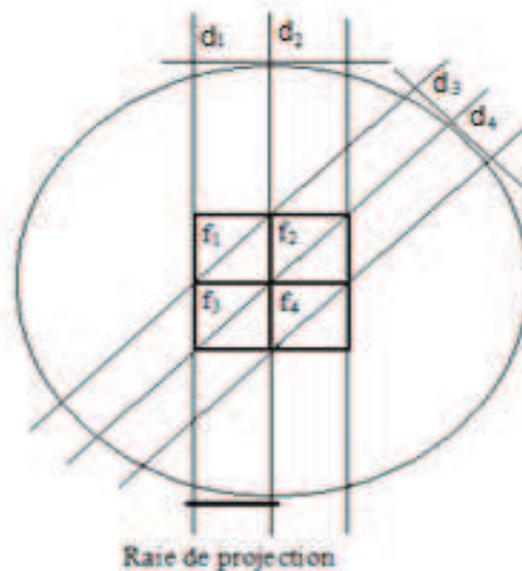


Figure 12: Illustration d'un exemple de reconstruction itérative d'une image de 4 pixels.

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

La résolution de l'équation (9) se fait donc par étapes. Il faut faire d'abord une estimation initiale de l'objet à reconstruire notée  $f^0=0$  (pour : « iter » =  $n = 0$ ). On applique ce vecteur à l'équation (8) et on obtient un vecteur projection  $d^0=0$  correspondant à la valeur estimée  $f^0=0$ . On compare ensuite  $d^0=0$  à  $d$  de l'équation (9) : à l'évidence, ces deux vecteurs ne sont pas identiques. On applique alors un facteur de correction  $c^0$  à  $f^0$  ce qui donne une nouvelle estimation de l'image  $f^{0+1}$ . Par (8), on obtient  $d^{0+1}$ , puis comparaison, correction et ainsi de suite  $n$  fois... On peut alors définir deux fonctionnements itératifs selon le mode d'application du facteur de correction  $c^n$  :

$$f^{n+1} = f^n + c^n \text{ additive,}$$

$$f^{n+1} = f^n * c^n \text{ multiplicative.}$$

Nous avons cité ci-dessus plusieurs algorithmes itératifs de reconstruction utilisés en imagerie TEP (*OSEM*, *RAMLA 3D*, *MLEM*, *OPL-EM*). Tous ces algorithmes de reconstruction utilisent ce modèle, mais diffèrent par leurs termes de comparaison entre les projections et par l'application de la correction à l'image estimée précédente. Les techniques de reconstruction itérative présentent l'intérêt de pouvoir y incorporer des contraintes, comme la positivité des valeurs des pixels, non garantie par la rétroprojection filtrée, et des corrections des effets dégradant l'image (diffusion, atténuation, etc.). Les algorithmes de reconstruction itérative cherchent le maximum d'une fonction de vraisemblance à partir de la modélisation statistique du processus de mesures.

Ils ont montré que, au cours des premières itérations de *RAMLA*, la vraisemblance augmente plus rapidement qu'avec l'algorithme *MLEM*. La création de *RAMLA* a été motivée suite à l'amélioration significative de la vitesse de convergence de l'algorithme *ART* (« *Algebraic Reconstruction Technique* »), fournissant lui-même des résultats plus rapides que *MLEM*. On distingue deux méthodes (générations de l'algorithme *RAMLA*) : *RAMLA 1*, dont l'expression est déduite de la formule de *MLEM*, et *RAMLA 2* déduite directement d'*OSEM*.

On part de l'algorithme *MLEM* pour lequel on considère que :

$$\sum_j a_{ij} = 1 \quad \forall i \in I$$

D'une autre manière, on peut considérer que *MLEM* se base sur l'expression suivante :

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

$$f_i^{n+1} = f_i^n - \sum_j \frac{d_j}{\tilde{d}_j(k)} a_{ij}$$

Sachant que les projections  $d_j(k)$  suivent une loi de Poisson (loi des événements rares), d'espérance :

$$\tilde{d}_j = E[d_j] = \sum_{i=1}^I a_{ij} \cdot f_i$$

On déduit alors :

$$\begin{aligned} f_i^{n+1} &= f_i^n \cdot \sum_j \left( \frac{d_j}{\tilde{d}_j(k)} - 1 + 1 \right) a_{ij} \\ &= f_i^n + f_i^n \cdot \sum_j \left( \frac{d_j}{\tilde{d}_j(k)} - 1 \right) \cdot a_{ij} \end{aligned}$$

En introduisant, un paramètre de relaxation  $\lambda^n > 0$  tel que :  $\lambda^n \cdot a_{ij} \leq 1 \quad \forall i, j$ , on montre que l'équation suivante, expression de *RAMLA 1*, converge vers une solution du

système (8)  $d=A \cdot f$  au sens des moindres carrés lorsque :  $\lambda^n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0$  et  $\sum_{n=0}^{\infty} \lambda^n = \infty$

$$= f_i^n + f_i^n \cdot \lambda^n \sum_j \left( \frac{d_j}{\tilde{d}_j(k)} - 1 \right) \cdot a_{ij}$$

*RAMLA 2* est la version de *RAMLA* utilisant le classement des projections en plusieurs blocs. Cet algorithme peut être obtenu en partant de la formulation d'*OSEM* :

$$f_i^{(n+1)} = f_i^{(n)} \cdot \frac{1}{\sum_b a_{it}} \cdot \sum_b a_{it} \frac{d_i}{\tilde{d}_t(k)}$$

Dont on déduit, de la même manière que pour *RAMLA 1*, l'expression suivante :

$$f_i^{n+1} = f_i^{(n)} + \frac{\lambda^n}{\sum_b a_{it}} \cdot f_i^{(n)} \cdot \sum_j \left( \frac{d_t}{\tilde{d}_t} - 1 \right) \cdot a_{it}$$

où  $0 < \lambda^n \cdot b_{ij} \leq 1 \quad \forall i, j$  si  $b_{ij} \neq 0$  et  $b_{ij} = \sum_{t \in b} a_{it}$

# CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

Nous pouvons montrer que *RAMLA 2* converge vers une solution du système  $d=A.f$  au sens des moindres carrés à condition d'imposer les mêmes contraintes que celles énoncées pour *RAMLA 1* sur le paramètre de relaxation.

Pour *RAMLA*, le choix du paramètre de relaxation ( $\lambda$ ) n'est dépend de nombreux facteurs : la géométrie d'acquisition des données, les caractéristiques de bruit des données, le nombre d'itérations à appliquer. En plus, dans le troisième chapitre de cette thèse nous allons tester si le choix de ces paramètres de reconstruction dépend de l'objectif médical pour lequel les images sont utilisées. Par exemple, si les images sont utilisées à des fins de diagnostic comme la recherche d'un cancer, ou bien si les images sont utilisées à des fins thérapeutiques comme dans notre cas, où on veut utiliser les images pour la délimitation des tumeurs.

Actuellement, la seule méthode qui permette de choisir les paramètres de relaxation appropriés à une tâche spécifique est de faire des essais. Ce type d'expérimentation peut prendre beaucoup de temps, en particulier quand nous désirons de déterminer une valeur de paramètres de relaxation pour chaque itération. En pratique, le jeu de facteurs de relaxation adapté à une tâche donnée est déterminé une fois pour toutes.

## 1.3.5. Corrections

La simple utilisation des algorithmes de reconstruction que nous avons déjà vu ne suffit pas pour avoir une image qui représente bien la réalité, et qui soit non bruitée. Donc, pour améliorer l'image, il faut prendre en compte et corriger différents effets lors de la reconstruction.

### 1.3.5.1. Correction d'atténuation

Après l'annihilation entre positon et électron, les photons créés doivent traverser une certaine distance avant qu'ils seront détectés par les détecteurs situés dans la couronne qui entoure le patient. Chaque photon doit traverser les tissus du patient, puis l'air situé entre le patient et les détecteurs, avant d'être détecté. Donc, lors de ce parcours, il est possible d'avoir des interactions du photon avec la matière. Nous avons vu dans la partie « 1.1 » que ces interactions peuvent être présentées de différentes façons (effet photoélectrique, effet Compton, diffusion Rayleigh). Les photons peuvent ainsi être absorbés par la matière, ou bien diffusés. C'est ce qui s'appelle l'atténuation de la matière. Il est donc nécessaire de prendre en

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

compte cet effet dans l'algorithme utilisé pour reconstruire les images. Il faut alors intégrer la correction d'atténuation dans l'algorithme de reconstruction. Si on compare visuellement des images reconstruites avec correction d'atténuation, avec leurs images correspondantes qui sont reconstruites sans correction d'atténuation, nous remarquons facilement que les premières sont beaucoup moins bruitées que les secondes. Par exemple, si l'atténuation lors de la reconstruction des images ne sera pas corrigée, les poumons seraient caractérisés par un facteur d'atténuation moins grand que celui des os (puisque les tissus mous sont moins denses que les os), et les images reconstruites seraient bruitées et incorrectes, tant quantitativement que qualitativement. Nous déduisons que la correction d'atténuation a un impact très important sur la sensibilité et la précision du diagnostic. Pour prendre en compte ces atténuations dans la reconstruction, il faut utiliser une carte d'atténuation qui fournit des informations sur la densité des tissus du patient. Cette carte est obtenue généralement grâce à une acquisition par un scanner TDM du patient.

### 1.3.5.2. Correction des lignes de réponses

Il existe un autre effet qu'il faut corriger lors de la reconstruction : c'est la présence des lignes de réponses (*LOR*) erronées. En effet, les *LOR* ne présentent pas toujours des lignes réelles de la trajectoire des deux photons qui partent de l'endroit de l'annihilation avec un sens opposés. Dans de nombreux cas, les *LOR* nous donnent de fausses informations sur la localisation de l'annihilation, ce qui provoque du bruit dans l'image reconstruite. Il faut retenir seulement les vraies coïncidences (voir partie « 1.2.2 »). Donc, les coïncidences fortuites, diffusées et multiples doivent être rejetées. Généralement, il faut utiliser une fenêtre énergétique pour éliminer les photons diffusés. Mais cette fenêtre ne suffit pas pour une élimination parfaite des photons diffusés. Pour cela, une création des lignes de réponses virtuelles peut avoir lieu. Ces lignes virtuelles ne correspondent pas à la localisation de la vraie annihilation, donc leur correction est nécessaire. Plusieurs types de techniques sont utilisés pour faire cette correction. L'un de ces types consiste à utiliser l'information en énergie en combinant des données acquises dans au moins deux fenêtres en énergie. Les techniques les plus récentes se basent sur un calcul statistique de la distribution du diffusé pour un patient donné (simulations Monte Carlo) [99]. Un autre type de techniques de correction, consiste à estimer la distribution des photons diffusés à partir des coïncidences détectées en dehors du patient ou de l'objet, grâce à l'utilisation d'images TDM ou d'images TEP (reconstruites sans correction) pour définir les limites du corps du patient. Donc, après le

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

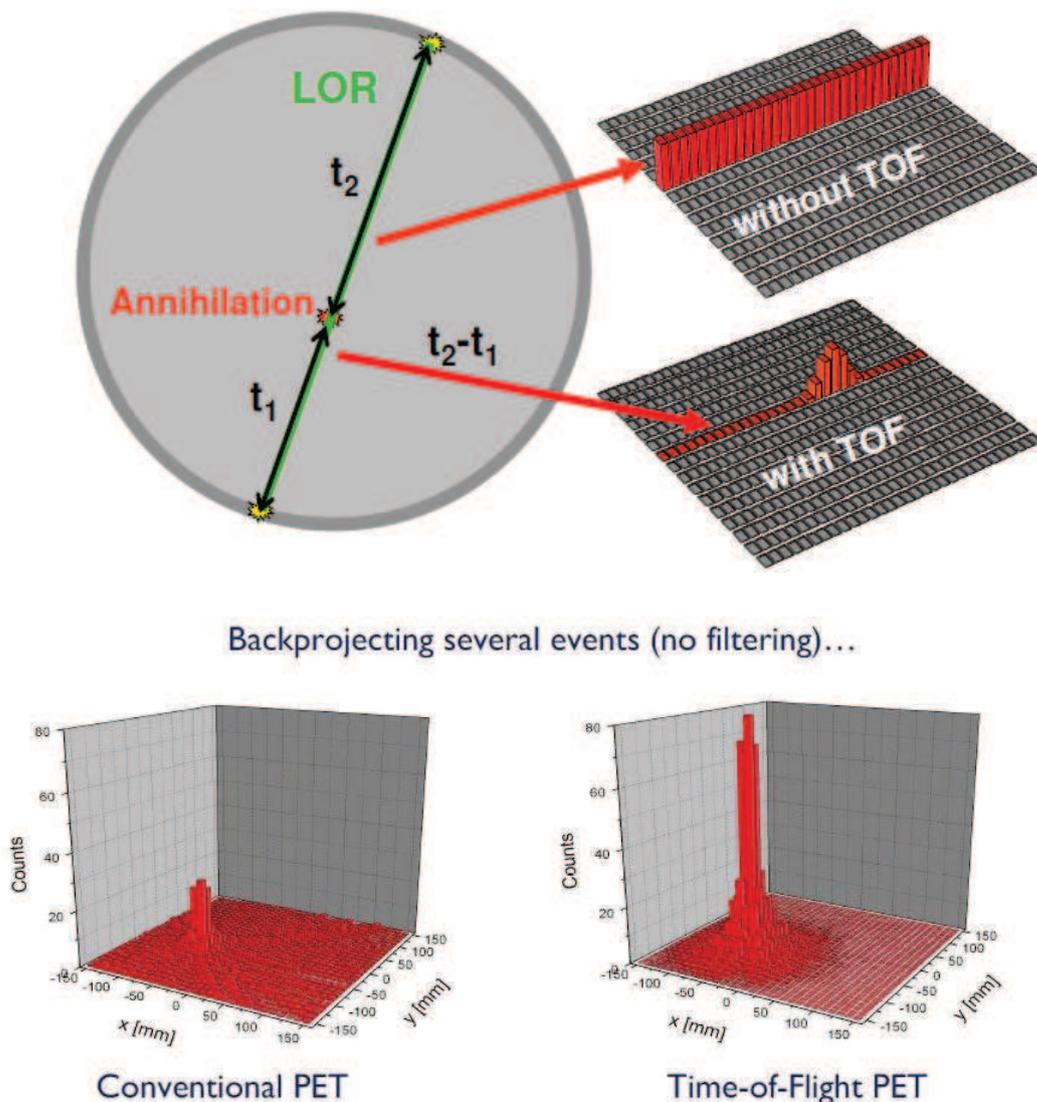
rejet des coïncidences fortuites et multiples, toutes les coïncidences détectées à l'extérieur de l'objet ou du patient sont en effet des coïncidences diffusées.

### 1.3.6. Temps de vol

L'idée d'utiliser le temps de vol (*TOF* pour « *Time Of Flight* ») remonte aux années soixante, aux premiers développements des systèmes TEP, et a même débouché sur des modèles commercialisés dans les années quatre-vingts. Mais ces modèles ont ensuite été abandonnés, à cause des limites technologiques des composants électroniques utilisés à l'époque. Depuis, l'amélioration en résolution temporelle des détecteurs, entre autres facteurs, a permis au principe du temps de vol de revenir sur le devant de la scène. Des modèles commerciaux sont à nouveau disponibles. Le principe du temps de vol se base sur l'utilisation de l'information du décalage temporel existant entre deux détections de photons en coïncidence, pour réduire l'incertitude quant à la localisation de la position exacte de l'annihilation qui a généré l'émission de ces deux photons. En effet, lors de la reconstruction des images pour un système TEP classique sans temps de vol, nous ne pouvons pas connaître la position exacte de l'annihilation qui a généré l'émission des deux photons détectés en coïncidence. Nous pouvons connaître seulement la ligne de réponse reliant les deux détecteurs. Mais avec les nouveaux systèmes TEP avec le temps de vol, grâce à l'information de décalage temporel entre les deux détections, on peut estimer le temps mis par chaque photon pour arriver au détecteur, et ainsi définir une probabilité de position de l'annihilation sur la *LOR*. Cette probabilité est en général modélisée par une gaussienne. La Figure 13 montre un schéma qui explique le principe du temps de vol.

Pour que ce principe puisse fonctionner en pratique et apporter un bénéfice effectif à la qualité des images, il faut une précision temporelle d'environ 500 à 750 picosecondes (1 picoseconde égale à  $10^{-12}$  s). Cette précision était possible dans les années quatre-vingts mais seulement avec des matériaux scintillateurs incapables d'atteindre les performances des systèmes TEP standards en terme de résolution spatiale ou de sensibilité [100]. Les systèmes disponibles à l'époque ont, de plus, été retirés du marché et remplacés par d'autres systèmes plus efficaces, juste avant le début des années quatre-vingt-dix, c'est à dire à l'époque où les examens au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour les applications d'oncologie commençaient à s'étendre en clinique.

## PHILIPS Time of Flight PET Systems



**ToF: more signal, less noise**

Figure 13: Illustration du principe de fonctionnement du temps de vol.

Récemment, le développement de nouveaux cristaux scintillateurs (le *LYSO* pour « *Cerium-doped Lutetium Yttrium Orthosilicate* ») a permis de reprendre de nouveau la commercialisation des systèmes de TEP qui fonctionnent avec le temps de vol. De plus, les systèmes électroniques se doivent d'être non seulement très rapides mais aussi parfaitement stables, ce qui n'était pas le cas dans les années quatre-vingts [100]. Il faut cependant noter qu'il est nécessaire de faire des modifications dans les méthodes de reconstruction pour

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

pouvoir prendre en compte le temps de vol. Cette modification nécessite des développements spécifiques et des puissances de calcul supérieures, qui sont aussi disponibles aujourd'hui grâce à l'évolution informatique (depuis les années quatre-vingts). Maintenant, l'utilisation du temps de vol a bien amélioré les performances des machines TEP, notamment en ce qui concerne le rapport de signal sur bruit de l'image.

Pour un système *TOF*, le gain en qualité d'image porte davantage sur l'amélioration du contraste et du rapport signal sur bruit, que sur la résolution spatiale [100]. La résolution spatiale n'est pas améliorée car l'incertitude sur la position de l'annihilation peut être ramenée à quelques centimètres avec une résolution temporelle de l'ordre de 600 picosecondes. Ceci reste largement plus grand que la résolution spatiale d'un système TEP qui est compris environ entre 5 et 6 mm, mais bien plus petit que la largeur des patients qui est estimée entre 20 cm pour un patient maigre et 35 cm pour un gros patient [100]. C'est pourquoi la résolution spatiale n'est pas réellement améliorée, contrairement au rapport signal sur bruit qui est significativement augmenté. Ceci permet, au choix, d'obtenir des images moins bruitées et mieux contrastées pour des durées d'acquisition identiques, ou des images de qualité identique pour des durées réduites d'acquisition [100]. Ainsi, plus le patient est large, plus qu'il y aura d'intérêt de l'utilisation des systèmes TEP avec temps de vol à la place des systèmes TEP classiques. Cela est dû à l'augmentation de l'atténuation et du diffusés, et à la diminution des coups réels avec l'augmentation de l'épaisseur du corps du patient. Pour cette raison, les systèmes TEP avec temps de vol sont conseillés pour les gros patients où on aura une amélioration remarquable de la qualité de l'image. Il faut noter aussi que l'utilisation des systèmes TOF permet de faire des reconstructions qui convergent plus vite et avec un meilleur contraste [100].

### 1.4. Imagerie multi-modalités

Actuellement, il est évident que la combinaison d'informations de natures différentes : anatomiques et fonctionnelles permet d'améliorer le diagnostic pour les patients. En effet, l'information fonctionnelle permet de déterminer la nature exacte de structures anatomiques anormales visibles, et de détecter des changements pathologiques avant les modifications des lésions anatomiques. Sur les images fonctionnelles, les structures anatomiques sont presque inexcitables et très difficiles à localiser. L'apport en termes de localisation spatiale et de

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

résolution de l'image anatomique permet de mieux positionner et interpréter le contenu de l'image fonctionnelle, dont la faible résolution, le flou résultant et le bruit gênent l'interprétation. Au début, on utilisait des images anatomiques pour connaître la localisation dans les images fonctionnelles. Ensuite, grâce aux systèmes multi-modalités qui donnent l'occasion d'acquérir des images anatomiques et fonctionnelles lors d'un même examen (sur le même statif), il est devenu possible d'obtenir des fusions et des recalages précis des deux modalités d'imagerie, ce qui permet notamment une bonne correction d'atténuation. Les plateformes de diagnostics disponibles permettent la fusion de l'image anatomique et de l'image fonctionnelle. Ces plateformes sont performantes, sous réserve d'une bonne corrélation entre les deux examens successifs et sous réserve de réduire les mouvements du patient. L'un des principaux problèmes actuels provient particulièrement des mouvements respiratoires qui ont un effet non négligeable sur les images. Il est de plus difficile de le supprimer. Dans ces cas il y aura un manque de corrélation entre les deux modalités d'imagerie pour certaines zones d'intérêt, ce qui est souvent le cas notamment en ce qui concerne les tumeurs pulmonaires. La multi-modalité peut aussi aider pour l'utilisation des données anatomiques pour améliorer ou corriger les images fonctionnelles, dans le cadre de la correction des effets de volume partiel ou des acquisitions dynamiques, et de la correction de mouvements respiratoires et cardiaques.

Jusqu'à maintenant, plusieurs systèmes d'imageries multi-modalités sont associés et commercialisés. L'association d'un système de Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP) avec un système TDM est plus récente que celle de TEP/TDM qui date de l'année 2000. Désormais, les machines commercialisées sont régulièrement des machines TEP/TDM ou TEMP/TDM. Il y a aussi le TEP/IRM, mais ces derniers ne sont pas encore disponibles dans le commerce pour les examens du corps entier. Donc, nous pouvons conclure que l'imagerie multi-modalité est devenue un outil indispensable de la routine clinique.

### 1.5. Réalisation d'un examen TEP/TDM

#### 1.5.1. Le traceur radioactif

La réalisation d'un examen TEP se fait par injection au patient d'un traceur radioactif (radio-traceur) composée d'une molécule « vectrice » et d'un isotope radioactif (le traceur).

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

La molécule « *vectrice* » a pour but de cibler la fonction biologique que l'on souhaite caractériser. Le vecteur le plus couramment utilisé en TEP à visée oncologique est le glucose de la molécule de Fluoro-Déoxy-Glucose (FDG). Le FDG se fixe sur les cellules qui consomment beaucoup du glucose et montre la consommation énergétique des cellules. Les cellules cancéreuses se multiplient beaucoup, alors elles consomment beaucoup plus de glucose que les cellules saines. Pour qu'on puisse localiser les molécules de FDG qui se fixent dans le corps, ces dernières sont attachées au fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ) qui est un isotope radioactif émetteur de positons (traceur). Il faut donc injecter le radio-traceur  $^{18}\text{F}$ -FDG au patient. On doit tout de même noter qu'il existe aussi d'autres radio-traceurs utilisés en TEP (voir Tableau 1), mais le radio-traceur le plus utilisé est le  $^{18}\text{F}$ -FDG. Dans notre étude, nous avons utilisé le  $^{18}\text{F}$ -FDG pour réaliser les examens sur notre machine.

### 1.5.2. Injection et fixation du traceur radioactif

L'injection du radio-traceur ( $^{18}\text{F}$ -FDG dans notre cas) se fait par voie intraveineuse. La quantité de radio-traceur injecté au patient dépend de son poids et du type de machine TEP utilisée pour l'examen. Cette quantité est d'environ 5 MBq par kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG pour la machine TEP utilisée dans notre étude. Suite à son injection, le  $^{18}\text{F}$ -FDG sera métabolisé par les cellules de l'organisme. Il faut attendre entre 60 et 120 minutes pour que la fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG soit stabilisée dans le corps du patient. En clinique, il est donc demandé au patient d'attendre environ une heure entre l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG et le début de l'acquisition.

### 1.5.3. Déroulement de l'examen

La réalisation de l'examen TEP-TDM est divisée en trois étapes. Premièrement, il faut faire un examen TDM rapide pour réaliser en deux dimensions une image pilote, afin de pouvoir délimiter les champs de vue des acquisitions TDM et TEP. Deuxièmement on réalise l'acquisition TDM, et troisièmement l'acquisition TEP. Nous détaillons ces acquisitions dans les deux parties qui suivent :

#### 1.5.3.1. Acquisition TDM

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

Pour faire l'acquisition TDM, il faut utiliser la première partie de la machine TEP/TDM qui contient un tomodensitomètre à rayons X. Cette acquisition se base sur une modalité d'imagerie de transmission, car les rayons X sont émis par un tube en direction du patient et sont ensuite détectés à la sortie du patient par une barrette de détecteurs. La grandeur mesurée par le tomodensitomètre TDM à rayons X est l'atténuation du faisceau de photon par l'objet situé dans le champ de vue (même forme que l'équation (2)) :

$$N = N_0 \exp\left(-\int \mu(x)dx\right) \quad (10)$$

Où  $N_0$  représente le nombre de photons émis par le tube à rayons X,  $N$  représente le nombre de photons détectés à la sortie de l'objet dans le champ de vue,  $\mu(x)$  représente le coefficient d'atténuation linéique de l'objet dans le champ de vue à la position  $x$ . Les bornes de l'intégrale couvrent toute la distance qui se situe entre les détecteurs de la couronne (le corps et l'air qui se trouve entre le corps et les détecteurs).

Sur notre Gemini Philips, installé au Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS), la barrette de détection est composée de deux rangées de détecteurs de longueur 1,5 mm dans le sens axial. L'acquisition TDM se fait en mode hélicoïdal, ce qui signifie que la table d'examen sur laquelle est positionné le patient se déplace continuellement pendant l'irradiation. La tension et le courant dans le tube à rayons X doivent être définis. Ces deux derniers paramètres influent respectivement sur l'énergie et le flux de photons en sortie du tube. La vitesse de rotation du tube à rayons X doit également être fixée. Un paramètre important pour la réalisation d'une acquisition TDM en mode hélicoïdal est le « *pitch* » (l'« *incrément* » en français), qui désigne la vitesse de déplacement normalisée de la table. Ce *pitch* est calculé de la façon suivante :

$$pitch = \frac{\Delta d}{C} \quad (11)$$

Où  $\Delta d$  représente la longueur de déplacement de la table pour une rotation de  $360^\circ$  du tube à rayons X et  $C$  représente l'épaisseur de collimation. Plus la valeur de *pitch* est grande, plus l'hélice définie par la trajectoire du tube à rayons X, dans le repère de la table d'examen, est espacée, et plus le nombre de mesures est faible. Donc, le temps nécessaire pour faire une acquisition TDM dépend de la longueur axiale du champ de vue et du *pitch*. Généralement, pour faire une acquisition TDM qui s'étale de la base du crâne aux genoux du patient, le temps nécessaire est de quelques secondes (de 3 à 20 seconds).

### 1.5.3.2. Acquisition TEP

Contrairement au tomodensitomètre (TDM) qui effectue une mesure en transmission, le tomographe TEP mesure des photons émis par l'objet dans le champ de vue. Afin d'obtenir une qualité d'image satisfaisante en termes de rapport signal sur bruit, il est nécessaire de collecter le plus grand nombre de photons d'annihilations. Sur ce système PET/CT Gemini, il est recommandé de réaliser une acquisition avec trois minutes en moyenne par pas. Afin de compenser la différence de sensibilité des blocs de détection au centre et en bord du champ de vue axial, le déplacement de la table d'examen entre 2 positions de lit imagées successives est de longueur inférieure à celle du champ de vue axial. Nous avons choisi un déplacement de la table égale à 84 mm (par pas) pour les examens réalisés sur notre machine qui a un champ de vue axial de 180 mm. Les constructeurs de cette machine conseillent l'utilisation de cette valeur de pas qui est plus petit que le champ de vue axial, pour avoir un recouvrement satisfaisant entre les coupes TEP.

## 1.6. Des limites

L'utilisation quantitative et automatique des images TEP est limitée par plusieurs phénomènes. Alors, ces phénomènes se transforment en problèmes. Ces problèmes se voient davantage dans le cadre du diagnostic pour lequel il est nécessaire d'extraire une information quantitative précise sur une région d'intérêt pour, par exemple, discerner la malignité de la bénignité d'une lésion. En plus, pour le suivi thérapeutique, il faut pouvoir déterminer si l'activité au sein d'une région d'intérêt a évolué. Et dans le cas d'évolution, il faut quantifier cette évolution. Enfin, ces limitations posent un grave problème pour la délimitation des tumeurs sur les images TEP qui vont être utilisées en radiothérapie.

### 1.6.1. Le bruit

Le bruit est un terme issu du domaine de l'acoustique et désigne un signal parasite. Que ce soit pour le son ou pour l'image, le principe est identique : sur tout signal de base vient s'adjoindre un ensemble d'informations parasites aléatoires. Il y a deux sources différentes qui sont à l'origine du bruit dans les images TEP. La première source est directement liée à la nature statistique du phénomène observé, c'est à dire aux désintégrations radioactives du marqueur associé à la molécule injectée au patient. Ce phénomène est modélisable par une loi

# CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

de Poisson. La deuxième source de bruit est reliée à la reconstruction itérative de l'image. Si le bruit des données brutes acquises par le scanner TEP suit une loi de Poisson, le bruit que l'on retrouve dans les images après reconstruction ne suit pas une loi de Poisson. Ce bruit dépend fortement de l'algorithme de reconstruction utilisé. Chaque algorithme de reconstruction introduit un bruit et des artefacts spécifiques à son mode opératoire. Les algorithmes de reconstruction des images, bien qu'ils aient bénéficiés de nombreuses améliorations au cours des dernières années, produisent toujours des images bruitées, non parfaites, avec des propriétés variables et parfois déformées par des artefacts liés à l'algorithme utilisé.

## 1.6.2. La résolution spatiale

La résolution spatiale mesure la capacité d'un imageur à différencier deux points voisins. Ainsi, un imageur affecté d'une résolution spatiale d'un millimètre est capable de produire une image précise de deux objets séparés par un millimètre de distance. Avec une résolution spatiale moins précise, les deux objets seront fusionnés en une seule tache indifférenciée. Cela ne signifie pas pour autant que des objets supérieurs à un millimètre de diamètre seront parfaitement résolus. Pour définir la résolution spatiale, on utilise généralement la notion de largeur à mi-hauteur (ou *FWHM* pour « *Full Width at Half Maximum* ») de la réponse impulsionnelle de l'imageur.

La mauvaise résolution spatiale est le principal défaut de l'imagerie TEP. Cette résolution est relativement mauvaise par rapport aux autres modalités d'imagerie médicale. En effet, là où l'imagerie anatomique par rayons X (TDM) ou par résonance magnétique (IRM) permettent d'obtenir des résolutions submillimétriques, il faut se contenter d'une résolution spatiale qui peine à descendre en dessous de cinq millimètres pour un scanner TEP classique actuel. Une telle résolution spatiale a plusieurs conséquences gênantes, en particulier pour le domaine de l'oncologie (comme la défaillance dans la détection des petites tumeurs et dans la délimitation avec précision des tumeurs pour la radiothérapie).

### 1.6.3. Résolution spatiale intrinsèque

La résolution spatiale dite « *intrinsèque* » est celle découlant directement des propriétés physiques du système : la taille de son champ de vue, la taille, le nombre, le positionnement des détecteurs, etc. Il faut bien faire la différence entre la résolution spatiale du système et la taille des voxels de l'image, qui sont deux éléments bien distincts. Il est en effet tout à fait possible de reconstruire des images TEP avec des voxels dont la dimension est fixée arbitrairement (par exemple 4 ou 2 mm de côté), mais cela n'améliore évidemment en rien la résolution spatiale intrinsèque de la machine. La résolution spatiale intrinsèque est fixe, bien qu'elle varie avec la position dans le champ de vue. Cette résolution est la plus précise au centre du champ de vue, et se dégrade lorsque l'on s'en éloigne. Il est possible, grâce à une source radioactive ponctuelle que l'on déplace dans le champ de vue, de générer une carte de cette résolution spatiale en fonction de la position d'un objet dans le champ de vue. On peut alors utiliser cette carte dans la reconstruction de l'image, de façon à tenir compte de cette variation pour améliorer la qualité de l'image [101]. Malgré toutes les améliorations possibles du système, il faut faire attention à ce que la localisation de la place de l'annihilation du positon avec l'électron soit estimée le plus précisément possible. Car pour le  $^{18}\text{F}$ , le positon parcourt une distance moyenne d'environ 0,6 mm dans l'eau avant son annihilation avec un électron. Ce parcours peut atteindre 2,7 mm, suivant l'énergie d'émission du positon. De plus, du fait que sa quantité de mouvement au moment de son annihilation ne soit pas strictement nulle, il existe une variabilité de plus ou moins  $0,5^\circ$  de l'angle entre les deux photons émis. La combinaison de ces deux notions limite l'amélioration de la résolution intrinsèque.

### 1.6.4. Effet de volume partiel

L'effet de volume partiel (EVP en français, ou *PVE* pour « *Partial Volume Effect* ») vient comme une conséquence de la résolution spatiale du système [102]. L'effet de volume partiel désigne deux phénomènes distincts et particulièrement importants en imagerie d'émission. Le premier concerne l'effet de la faible résolution spatiale sur l'aspect visuel des frontières entre différentes régions de l'image. Les transitions entre les régions sont floues et étalées au lieu d'être nettes et brusques, et plus l'objet est petit, plus il est difficile à différencier du fond environnant, en particulier si le contraste est faible. Le deuxième phénomène est nommé spécifiquement « *spillover* » ou contamination croisée, et concerne

## CHAPITRE 1 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

---

l'impact quantitatif des EVP. Il désigne le fait que deux régions d'intensités différentes se contaminent mutuellement. Alors, d'une part, le profil de la structure imagée devient étalé, les frontières de l'objet deviennent difficiles à discerner. D'autre part le signal de l'objet dans son ensemble sera réduit. Typiquement, lorsque l'objet est d'un diamètre inférieur à 2 cm (environ quatre fois la résolution spatiale), même le signal au centre de l'objet (et non pas seulement sur ses bords) diminue significativement par rapport à la réalité. Il existe de nombreuses méthodes permettant de corriger ces effets, que l'on peut classer en deux catégories : les méthodes travaillant en post-reconstruction, et les méthodes s'appuyant sur la reconstruction elle-même [103].

### 1.6.5. Les mouvements et la respiration

Les mouvements et la respiration du patient génèrent des artefacts particulièrement sévères [104]. Ces mouvements peuvent entraîner des sous-estimations d'activité allant jusqu'à 150 % dans des tumeurs pulmonaires [105] et des surévaluations de volume de 100 % pour des lésions dont le diamètre est inférieur à 15 mm [106]. En effet, contrairement à une acquisition de TDM qui dure quelques secondes, et pour laquelle il est envisageable de demander au patient de bloquer sa respiration pour éviter les artefacts, l'acquisition TEP dure une vingtaine de minutes en moyenne. Ceci est nécessaire pour obtenir une image de qualité suffisante et interprétable par l'oncologue : il faut enregistrer suffisamment de lignes de réponse. Cette durée explique que l'image reconstruite soit une visualisation moyennée sur l'intégralité de l'acquisition, et donc de tous les cycles respiratoires du patient. Lorsque ce dernier respire, sa cage thoracique se soulève et redescend, ses poumons se gonflent et se vident, son diaphragme se déplace, etc. Tous les objets imagés dans la région du thorax sont donc rendus flous par ces mouvements, ainsi que les organes de l'abdomen mais avec moins de flous car dans l'abdomen l'amplitude du mouvement arrive moins fort.

# Chapitre 2 : Méthodes de segmentation en TEP

## 2.1. Introduction

Nous avons déjà vu dans le préambule l'intérêt et l'importance de la segmentation des tumeurs sur les images TEP pour la définition des volumes cibles pour les traitements en radiothérapie. Dans ce chapitre, nous détaillons les principales méthodes de segmentation et nous intéressons davantage aux méthodes de segmentation par seuillages adaptatifs, qui seront optimisés puis validés dans les chapitres qui suivent.

## 2.2. Méthodes de segmentation visuelle

Ces méthodes [8, 43, 44] consistent à définir visuellement les contours de la tumeur par un expert en médecine nucléaire, et non pas automatiquement par une machine. Cela est fait en général à l'aide d'un logiciel de visualisation. Ce médecin a pour rôle de sélectionner manuellement la zone qu'il juge pertinente à l'aide de la souris ou du clavier de l'ordinateur. Ces méthodes ont deux inconvénients : elles ne sont pas automatiques et elles sont subjectives, donc affectées par une importante variation entre les différents observateurs [45]. De plus, en TEP, les frontières des objets sont floues et difficiles à identifier automatiquement, et même un humain peut dans certains cas avoir beaucoup de mal à séparer

correctement un objet du fond. Néanmoins, malgré ces limitations, elles restent les techniques les plus largement utilisées [46].

### 2.3. Méthodes d'apprentissage

En anglais « *Learning methods* ». Ce sont des techniques développées dans la reconnaissance des formes pour estimer les dépendances à partir des données [58, 63-74]. Dans le cas de la segmentation des tumeurs en TEP, la tâche d'apprentissage consiste à entourer les voxels des tissus normaux en se basant sur un ensemble de caractéristiques extraites de l'image. De cette manière on peut connaître les limites de la tumeur. Parmi les méthodes d'apprentissage, les plus connus et utilisables sont celles du regroupement (« *Clustering methods* ») [58, 63-72].

Les méthodes « *Clustering* » consistent à regrouper les pixels de l'image en les classifiant par rapport à un critère donné. Parmi ces méthodes, les plus célèbres sont : K-moyennes (« *K-means* » en anglais), et sa version floue, le « *Fuzzy C-Means* » (*FCM*). Dans la méthode « *K-Means* », l'appartenance de chaque pixel à chacune des classes est déterminée par la moyenne des caractéristiques des éléments, ce qui permet de calculer une nouvelle moyenne, et ainsi de suite, on fait plusieurs itérations jusqu'à la convergence vers un contour stable. Dans le cas du « *Fuzzy C-Means* », on attribue à chaque pixel un degré d'appartenance à un centroïde d'une classe. Cette attribution se fait en utilisant l'information de l'intensité du pixel et de la distance qui le sépare par rapport au centroïde de la classe. Pour que cette méthode fonctionne, on a besoin de préciser au début le nombre de *clusters* (regroupements) que nous avons besoin dans l'image à segmenter. Ensuite, les centroïdes de chaque classe peuvent être déterminés par différentes techniques, par exemple, en divisant l'image par seuillages, ou bien au hasard (comme pour le « *K-Means* » classique) dans l'algorithme standard du *FCM*. Ensuite, pour chaque pixel, on détermine la distance qui le sépare du centroïde de sa classe. Mais il faut noter que pour le cas où on utilise cet algorithme pour la segmentation des images, la distance ne signifie pas la position d'un pixel par rapport à celle des centroïdes. Par contre, la distance signifie la variation de l'intensité d'un pixel par rapport aux intensités des pixels centroïdes. Ainsi, chaque pixel aura une valeur d'appartenance à ce centroïde comprise entre 0 et 1, puis on attribuera à chaque pixel la classe dont la distance

## CHAPITRE 2 : METHODES DE SEGMENTATION EN TEP

---

avec son centroïde est la plus faible. Pour réaliser ce classement, on utilise une méthode itérative dont le but est de minimiser la fonction suivante :

$$J_f = \sum_{j=1}^c \sum_{i=1}^p [u_j(x_i)]^b \|x_i - m_j\| \quad (12)$$

Avec  $c$  le nombre de *clusters*,  $p$  le nombre de pixels,  $m_j$  le centroïde du *cluster*  $j$ , et  $b$  un paramètre de flou. Si  $b$  égale à 1, cela veut dire qu'il n'y a pas de flou, et si  $b$  égale à 2 cela veut dire qu'il y a un flou maximum. La valeur de  $b$  est généralement fixée à 2. Il faut noter que  $u_j(x_i)$  suit la condition suivante :

$$\sum_{j=1}^c u_j(x_i) = 1 \quad (13)$$

Il s'agit donc de calculer les valeurs de  $m_j$  et de  $u_j(x_i)$  pour tout  $i$  qui minimise  $J_f$ . Ceci est réalisé à chaque itération grâce aux formules de ré-estimation suivantes :

$$m_j = \frac{\sum_{i=1}^n [u_j(x_i)]^b x_i}{\sum_{i=1}^n [u_j(x_i)]^b} \quad (14)$$

$$u_j(x_i) = \frac{\frac{1}{\|x_i - m_j\|^2} \frac{1}{b-1}}{\sum_{j=1}^c \frac{1}{\|x_i - m_j\|^2} \frac{1}{b-1}} \quad (15)$$

Ces méthodes ne présentent pas de résultats concrets de détermination de volume ou de quantification, mais souvent uniquement des appréciations qualitatives. La nature du bruit n'est pas prise en compte et on peut craindre une relative variabilité des résultats face à des images plus ou moins bruitées. Alors, ces méthodes rencontrent des problèmes lors de leurs applications en clinique car elles ont besoin des informations sur l'absorption du traceur dans le corps qui varie d'un patient à un autre.

### 2.4. Méthodes des modélisations stochastiques

Ces méthodes [58-62] sont statistiques. Elles consistent à exploiter les différences statistiques de la distribution d'intensité entre l'absorption des tumeurs et les tissus sains des images TEP. Ces méthodes supposent que les intensités de l'image sont distribuées suivant une densité de probabilité d'une fonction qui représente les différentes régions de l'image. Ce champ de méthodes est vaste et fondé sur la formule de Bayes (d'où le nom : Bayésienne) et sur l'utilisation de modèles probabilistes et statistiques pour classer les éléments (les voxels par exemple) par rapport à des classes, dont on estime les paramètres telles que la moyenne et la variance. On utilise en général un modèle combiné à une estimation des paramètres de l'observation, pour contraindre la solution, souvent sous forme de modèles de « *Markov* » cachés tels que des champs, des chaînes ou des arbres. Alors, les décisions de ces méthodes se basent sur l'intensité du pixel et la corrélation spatiale entre les pixels (deux pixels voisins et d'intensités proches ont plus de chance d'appartenir à la même classe). Ces méthodes fondent également leurs décisions sur la répartition statistique des pixels dans l'image, avec des modèles de bruit, suivant des lois différentes (en général gaussienne), ce qui permet de segmenter des images fortement bruitées. Ces méthodes nécessitent des contraintes supplémentaires et d'améliorations pour qu'elles donnent des résultats satisfaisants en clinique.

Mais récemment, Mathieu Hatt [62] et son équipe ont proposé une nouvelle méthode de segmentation en TEP, qui est fondée sur l'utilisation de ce contexte méthodologique de segmentation statistique des images TEP. Plusieurs approches ont déjà tenté d'utiliser ce type de méthodologies dans le cadre de l'imagerie d'émission, mais ces travaux se limitaient à l'utilisation d'une mesure statistique dite « *dure* » où seule une somme de Dirac est considérée. Cette mesure permet de bien modéliser l'aspect bruité des images, mais n'est pas adaptée aux images d'émission qui sont, de plus, floues. En effet, l'hypothèse de la modélisation « *dure* » consiste à considérer qu'un voxel appartient à une classe et que son observation est bruitée, en conséquence de quoi elle ne permet pas de modéliser un voxel contenant un mélange de classes. La modélisation de la nouvelle méthode est fondée sur l'utilisation d'une mesure statistique définie par un mélange de masses de Dirac, pour les classes homogènes et de mesures continues de Lesbegue, pour les transitions floues entre les régions. Ceci permet de prendre en compte simultanément les deux principaux défauts des images d'émission : le bruit statistique et le flou induit par la résolution spatiale. Cette mesure

## CHAPITRE 2 : METHODES DE SEGMENTATION EN TEP

---

floue a été utilisée dans le cadre d'une modélisation par chaînes de Markov [62] puis d'une approche locale adaptative [107] offrant des performances supérieures. Cette dernière approche a été nommée *FLAB* pour « *Fuzzy Locally Adaptive Bayesian* ». Cette méthode a été validée en comparant les résultats obtenus à ceux obtenus sur les mesures histologiques des diamètres maximaux des 18 tumeurs réelles. Cette comparaison a abouti à une erreur moyenne inférieure à 5 % (environ 2,5 %), et à un écart-type inférieur à 5 % [108]. Ces résultats sont les meilleurs si on les compare aux résultats des autres techniques de segmentation, et plus précisément en ce qui concerne la précision de l'écart-type. Mais le problème de cette validation est que les résultats étaient publiés sous forme d'un diagramme, sans valeurs numériques précises, et sans apporter de précisions sur les tailles des tumeurs examinées. En plus, pour l'instant, cette méthode n'est pas tout à fait automatique, car le choix d'utiliser la méthode binaire (deux classes dures et une transition floue) ou la méthode à trois classes (trois classes dures et trois transitions floues) repose sur l'utilisateur en fonction de son appréciation de l'hétérogénéité de la tumeur à segmenter [108]. Alors, jusqu'à maintenant, aucune implémentation de cette technique n'a eu lieu dans la pratique clinique.

### 2.5. Méthodes de « Variational approaches »

Ces méthodes de segmentation consistent à exploiter les informations fournies par la variation d'intensité en utilisant la variation de gradients d'intensité entre la lésion et le fond [47-56]. Une étude, qui se base sur le « *Gradient Vector Flow* » (*GVF*), a réussi à segmenter des images TEP de foie avec succès [53]. Mais le foie est un objet largement plus grand que les tumeurs pulmonaires que l'on se propose de traiter dans notre étude. Donc, pour le foie, les effets de volume partiel sont sans doute négligeables par rapport à la taille de l'objet à segmenter. Toutefois le contraste est relativement faible, et la méthode réussit tout de même à produire un contour satisfaisant du foie. Par contre, cette méthode paraît mal adaptée à la segmentation des tumeurs de petites tailles, pour lesquels les effets de volume partiel sont plus significatifs. En général, ces méthodes souffrent d'un problème de sensibilité qui est dû au bruit de l'image [57].

### 2.6. Méthodes de seuillages

Ce sont les méthodes auxquelles on s'intéresse dans cette thèse. Ces méthodes [75-91] consistent principalement à définir le contour de la tumeur en se référant à un seuil de l'image qu'on utilise, pour isoler la tumeur des autres tissus qui l'entourent. Les méthodes de segmentation par seuillages sont les premières méthodes utilisées pour la segmentation des tumeurs. Ces méthodes sont caractérisées par leur simplicité. Le rôle de l'utilisateur est juste de choisir un seuil pour la segmentation, puis il isole les pixels de l'image qui ont des intensités supérieures à ce seuil. La région formée par ces pixels représente la tumeur, et ce qui reste de l'image représente les tissus sains. La technique est donc très simple et très rapide à mettre en œuvre, étant de plus applicable directement aux images en trois dimensions. En général, ces méthodes sont divisées principalement en deux grandes parties : « *Seuillages fixes* » et « *Seuillages adaptatifs* ».

#### 2.6.1. Seuillages fixes

Paulino *et al.* [75] ont segmenté les tumeurs en générant dans les images des iso-contours avec un seuil constant de « *Standard Uptake Value* » (*SUV*) égal à 2,5. Le *SUV* représente le rapport de la concentration de l'activité mesurée dans une zone d'intérêt, par rapport à l'activité pondérale injectée au patient. Il est représenté par cette formule :

$$SUV = \frac{\text{Activité corrigée dans un volume choisit des voxels} / \text{Volume choisit}}{\text{Activité injectée au patient} / \text{Masse du patient}} \quad (16)$$

D'autres études [34, 36, 76-79] ont utilisé un seuil constant représenté par une valeur constante de niveaux de gris de l'intensité lumineuse des pixels de l'image TEP. Généralement, ce seuil est un pourcentage (entre 40 et 75 %) de la valeur maximale des pixels qui forment la zone tumorale à segmenter de l'image TEP.

Ultérieurement, des études ont montré que la valeur du seuil utilisée pour segmenter les tumeurs sur les images TEP dépend du volume tumoral [80, 81], des hétérogénéités des tumeurs, de la stabilité de captation du traceur [42], etc. Ce qui exige d'utiliser des valeurs de seuils variables, qui dépendent des images des différentes tumeurs. D'où l'apparition de l'idée

des méthodes des seuillages adaptatifs [28, 82-88] que nous avons détaillé dans le paragraphe qui suit.

### 2.6.2. Seuillages adaptatifs

Ces méthodes, nommées aussi méthodes d'ajustement du seuil (« *adaptive thresholding technics* ») [28, 82-88] consistent à caractériser chaque image TEP par des paramètres spécifiques, comme le bruit de fond de l'image TEP, la valeur de l'intensité maximale de niveaux de gris des pixels de la région (qui est supposée représenter la tumeur sur l'image TEP), l'ordre de la grandeur de la tumeur sur l'image TEP, etc. Cela permet de donner une valeur de seuil propre à la segmentation de chaque image identifiée par les valeurs des paramètres qui la caractérisent. Pour assigner une valeur du seuil à chaque image, il faut ajuster une fonction mathématique appelée « *fonction d'ajustement du seuil* ». Généralement, cet ajustement se fait en simulant le corps du patient et les tumeurs par des fantômes de tailles connues. Le plus souvent, le corps est représenté par un cylindre de faible concentration de radio-isotope, et les tumeurs sont représentées par des sphères creuses plongées dans la solution du cylindre. Ces sphères sont remplies d'une concentration de radio-isotope plus élevée que celle de la solution du cylindre, afin de simuler des lésions hyperfixantes. Puis on fait plusieurs acquisitions TEP en changeant les concentrations du cylindre et des sphères afin d'avoir, dans le fantôme, des images de la lésion qui couvrent toutes les plages possibles. Pour chaque image, il faut tester différentes valeurs du seuil de segmentation de la tumeur simulée, pour retenir celui qui génère le contour le plus proche de la taille de la tumeur simulée connue à partir du fantôme. Par régression, on cherche ensuite la fonction mathématique de la courbe de tendance, qui représente la relation entre les paramètres caractéristiques des images TEP et les seuils correspondants utilisés pour la segmentation des tumeurs représentées sur ces images TEP. Cette fonction mathématique d'ajustement du seuil sera appliquée en clinique pour segmenter les tumeurs réelles des patients. Malgré la grande évolution des méthodes de segmentation par seuillages, on rencontre toujours des problèmes d'application et d'imprécision lors de l'implémentation de ces méthodes en clinique. On détaille ci-dessous les plus importantes méthodes d'ajustement de seuil et leurs limites.

#### 2.6.2.1. Seuillage adaptatif proposé par Daisne

Le modèle décrit en 2003 par Daisne [28] propose le seuil suivant :

$$seuil = a + b \times \frac{1}{SBR} \quad (17)$$

où, « *seuil* » est le pourcentage d'intensité maximale de la lésion définissant les voxels gardés dans le volume. *a* et *b* sont des paramètres qui servent à l'étalonnage de cette fonction si on veut l'utiliser sur une autre machine. *SBR* (pour « *Signal-to-Background Ratios* ») est obtenu par le rapport entre la moyenne des 9 voxels voisins de celui possédant le maximum d'activité au sein de l'objet, et la moyenne d'une région d'intérêt (approximativement 100 ml) manuellement placée sur le fond, loin de l'objet à segmenter. Daisne a représenté le seuil sous forme du pourcentage du maximum d'activité, où le maximum d'activité est défini comme la moyenne d'activité de ces 9 voxels. Alors nous pouvons conclure qu'il a ajusté sa fonction en utilisant directement les volumes en 3D au lieu d'utiliser des surfaces de la tumeur en 2D. Puis il les a fait se rejoindre pour reconstruire le volume. Daisne a aussi montré que la fonction de seuil dépend de la méthode de reconstruction utilisée pour construire les images TEP.

Bien que Daisne ait amélioré les méthodes de seuillages adaptatifs, sa méthode souffre malheureusement deux problèmes. Le premier est qu'il a ajusté les seuils en utilisant des fantômes, qui évidemment ne représentent pas parfaitement le corps humain. L'application de cette méthode en clinique, où sont abordées des tumeurs habituellement de forme complexe et hétérogène, sera problématique. Le deuxième est le bruit de fond qui sera aussi hétérogène, ce qui pose un problème pour le choix de la place de la région d'intérêt. Par ailleurs, le placement manuel de la région d'intérêt sur le fond rend cette technique dépendante de l'utilisateur, ce qui empêche son automatisation.

### 2.6.2.2. Seuillage adaptatif proposé par Black

Le modèle décrit en 2004 par Black [83] propose le seuil suivant :

$$threshold\ SUV = 0,307 \times (mean\ target\ SUV) + 0,588 \quad (18)$$

où, « *threshold SUV* » est le seuil utilisé pour la délimitation des tumeurs en TEP. Black a trouvé que ce seuil (le seuil est représenté sous forme d'une valeur de *SUV*) varie en fonction de la moyenne du *SUV* d'une cible (« *mean target SUV* »). Il a donc remarqué que, pour définir une cible, le seuil de *SUV* dépend à la fois fortement de la moyenne de *SUV* pour cette cible, et aussi, d'une manière indirecte, de la concentration de FDG du fond (« *background FDG concentration* ») et du volume cible (« *target volume* »). Ces deux derniers paramètres ont un effet indirect sur le *SUV* moyen de la cible. Black a également comparé les volumes

## CHAPITRE 2 : METHODES DE SEGMENTATION EN TEP

---

segmentés en utilisant sa méthode de seuillages adaptatifs aux volumes déterminés en utilisant un seuillage fixe (seuil fixe égal à 42 % du maximum de concentration d'activité au sein de la lésion). Pour faire cette comparaison, il a utilisé les images TEP des sphères d'un fantôme puis ceux des lésions de cancer bronchique de 15 patients. Il a trouvé que la différence absolue moyenne entre les deux méthodes était de 21 % par rapport au véritable volume du fantôme. Puis, cet écart a augmenté pour devenir 67 % lorsqu'on applique ces deux méthodes au volume du *GTV* d'un véritable patient. Cela est dû en grande partie à un plus grand degré d'hétérogénéité de *SUV* dans les tumeurs que dans les fantômes. Donc, il a pris en compte indirectement et partiellement le degré d'hétérogénéité de la lésion en utilisant la valeur moyenne de *SUV* dans son modèle. Mais, malgré tous ces avantages, cette méthode a besoin aussi de beaucoup d'améliorations pour qu'elle ait une précision acceptable pour l'utilisation en routine clinique.

### 2.6.2.3. Seuillage adaptatif proposé par Nestle

Plus récemment, en 2005, Nestle a proposé un algorithme appelé  $GTV_{bg}$  (pour *GTV background*) [82] qui peut être considéré comme une amélioration du modèle de Black. L'auteur a converti les valeurs d'activités des voxels de TEP (qui sont en kBq/ml) en intensités visuelles ( $I$ ) des images en 2D. Il a réussi à traiter partiellement le problème de l'hétérogénéité des tissus en proposant un modèle de la forme suivante :

$$I_{threshold} = (0,15 \times I_{mean}) + I_{background} \quad (19)$$

où,  $I_{threshold}$  est la valeur absolue d'intensité en dessous de laquelle les pixels ne sont pas gardés dans le volume.  $I_{mean}$  est la moyenne des pixels sélectionnés avec un seuillage fixé à 70% du maximum d'intensité, et  $I_{background}$  est la moyenne des pixels d'une région d'intérêt manuellement placée sur le fond, loin de l'objet à segmenter, mais en restant dans le même organe (par exemple le poumon), ce qui peut parfois être compliqué par la position et la taille de la tumeur par rapport à l'organe de référence. Nestle a conservé la façon avec laquelle les autres auteurs ont travaillé en utilisant le *SUV*. Il a cependant ajouté un facteur qui représente la concentration de fond des tissus qui entoure la lésion ( $I_{background}$ ) et non le fond du corps tout entier (qui se trouve d'une façon indirecte dans la valeur du *SUV* utilisée par Black). De plus, il a choisi  $I_{mean}$  à la place de  $I_{max}$  (la valeur de l'intensité maximale dans la tumeur) pour réduire l'influence des valeurs de l'intensité maximale qui ne sont pas statistiquement significatives sur le seuil résultant. Par la suite, en faisant des études sur des patients, Nestle a trouvé que sa méthode semblait être la plus stable face à l'absorption inhomogène de la

## CHAPITRE 2 : METHODES DE SEGMENTATION EN TEP

---

tumeur, et face à la large variation des valeurs de  $SUV$  maximal. Plus récemment (en 2006), Nestle a recommandé l'utilisation d'une méthode de contraste orientée vers un algorithme semi-automatique à la place d'une méthode de seuillage par un pourcentage du maximum d'accumulation de l'activité [40].

Malgré l'intérêt donné à Nestle et à son modèle, ce dernier souffre de plusieurs problèmes. Tout d'abord, le placement manuel de la région d'intérêt sur le fond rend ce modèle dépendant de l'utilisateur, en particulier si le fond n'est pas homogène. Ensuite, l'utilisation d'un seuillage à 70 % du maximum d'intensité pour  $I_{mean}$  peut donner des résultats aberrants avec certaines tumeurs hétérogènes, de diamètres inférieurs à 2 cm (pour lesquelles les effets de volume partiel sont très importants) ou dont le contraste avec le fond est faible.

### 2.6.2.4. Seuillage adaptatif proposé par Brambilla

Encore plus récemment, en 2008, Brambilla [85] a montré que si on change l'activité au début de l'acquisition ou bien le temps de l'acquisition, on n'aura aucune influence sur la variation du seuil. De même, il a ajouté un terme qui représente la taille de la tumeur dans son modèle. Il a partagé les sphères en deux groupes. Pour les sphères de diamètres supérieurs à 10 mm, il a trouvé la fonction suivante :

$$TH(\%) = 151,1 - 101,8 \times \left(1 - \frac{1}{T/B}\right) - 0,976 \times ID \quad (20)$$

Et pour les sphères de diamètres inférieurs à 10 mm, il a proposé la fonction suivante :

$$TH(\%) = 309,2 - 171,9 \times \left(1 - \frac{1}{T/B}\right) - 9,643 \times ID \quad (21)$$

où,  $T/B$  représente le rapport de la concentration dans la cible (sphère) sur la concentration du fond.  $ID$  représente le diamètre interne d'une sphère.  $TH(\%)$  est le seuil qui représente un pourcentage du maximum de concentration d'activité dans la sphère. Brambilla a utilisé dans cette étude le fantôme « *PET Phantom - NEMA IEC/2001* » représenté dans la Figure 14. Ce fantôme contient une série de sphères creuses de diamètres intérieurs à 10, 13, 17, 22, 28, et 37 mm. Brambilla a ajouté à ce fantôme une série de micro-sphères de diamètres intérieurs de 4,1, 4,7, 6,5 et 8,1 mm. Il a déduit de ces deux fonctions que pour les sphères de diamètres supérieurs à 10 mm,  $T/B$  a une influence sur le seuil beaucoup plus grande que celle du diamètre de la sphère ( $ID$ ). Par contre pour une sphère de diamètre inférieur à 10 mm, son

diamètre a une plus grande influence sur le seuil. Mais malheureusement, ce modèle n'est pas validé sur des tumeurs réelles, et il rencontre les mêmes problèmes que ceux du modèle de Daisne (paragraphe « 2.6.2.1 »).



Figure 14: Illustration du « PET Phantom - NEMA IEC/2001 ».

### 2.7. Synthèse et conclusion

Jusqu'à maintenant, d'après toutes les techniques de segmentation des tumeurs sur les images TEP citées ci-dessus, on ne trouve aucune méthode de segmentation qui donne des résultats précis pour les tumeurs de petite taille, inférieures à 5 cm de diamètre (pour lesquelles les effets de volume partiel sont significatifs). Par contre, les tumeurs de plus grande taille sont beaucoup plus facilement segmentées sur les images TEP. De plus, actuellement, en clinique, on ne trouve aucune méthode automatique satisfaisante utilisée pour la segmentation des tumeurs sur les images TEP.

Nous avons déjà vu en préambule que la radiothérapie espère beaucoup de la segmentation des tumeurs pulmonaires sur les images TEP. Cette thèse veut donc répondre à

## CHAPITRE 2 : METHODES DE SEGMENTATION EN TEP

---

ce besoin, et espère permettre le développement d'une technique de segmentation automatique et précise qui marche aussi pour les petites tumeurs inférieures à 5 cm qui pourrait être implémentée en clinique, afin de servir à la délimitation des volumes cibles pour les traitements par radiothérapie.

Parmi les différentes techniques de segmentation des tumeurs sur les images TEP, nous avons décidé de travailler pour améliorer et optimiser les techniques de segmentation par seuillages adaptatifs. Ce choix n'est pas fait au hasard, mais nous avons remarqué que, pour avoir plus de précision, les études tendent à remplacer les fantômes qui sont formés par des sphères creuses et des cylindres par des fantômes qui ressemblent beaucoup plus au corps humain, ce qui permet d'avoir plus de précision lors de l'ajustement des seuils adaptatifs [58, 89-91]. La Figure 15 illustre un fantôme bien amélioré qui est utilisé dans l'étude de Montgomery [58]. Mais le problème est que même si nous arrivons au maximum d'optimisation des fantômes, ces derniers ne peuvent pas représenter parfaitement le corps du patient, car ils simulent l'aspect anatomique du patient, et il manque toujours l'aspect fonctionnel du corps. Par ailleurs, nous avons remarqué qu'il n'y a aucune étude utilisant les données histologiques des tumeurs réelles comme référence pour servir à l'ajustement des seuils adaptatifs. Par contre, toutes les études qui ont déjà utilisées les données histologiques comme référence pour l'imagerie TEP, sont faites pour comparer différentes techniques de segmentation, ou bien pour valider des algorithmes de segmentation [38, 51, 109-117]. D'où l'idée de cette thèse qui se base principalement sur l'optimisation des méthodes de seuillages adaptatifs en ajustant les fonctions de seuillages directement à partir des données du corps humain, au lieu d'essayer de changer et d'améliorer ces fonctions dans un fantôme qui représente ce corps.

Dans cette étude, nous avons ajusté, à partir des deux différentes bases de données utilisées comme référence (cette référence est cherchée à partir du corps humain et non pas d'un fantôme), deux fonctions utilisables pour la segmentation automatique des tumeurs pulmonaires en clinique par la méthode de seuillages adaptatifs sur les images TEP. La première référence utilisée dans cette étude se base sur les mesures des lésions évidentes sur les images TDM et qui fixent d'une façon homogène sur leurs images TEP. La deuxième référence se base sur les mesures histologiques des pièces opératoires de tumeurs excisées chirurgicalement. Après avoir déterminé deux fonctions d'ajustement différentes, provenant de ces deux différentes références, nous avons comparé ces deux fonctions. Enfin, nous avons validé notre technique d'ajustement en utilisant une autre série de tumeurs. Cette validation

# CHAPITRE 2 : METHODES DE SEGMENTATION EN TEP

est faite en comparant des tumeurs segmentées avec notre technique, à leurs mesures sur les images TDM et en anatomopathologie.

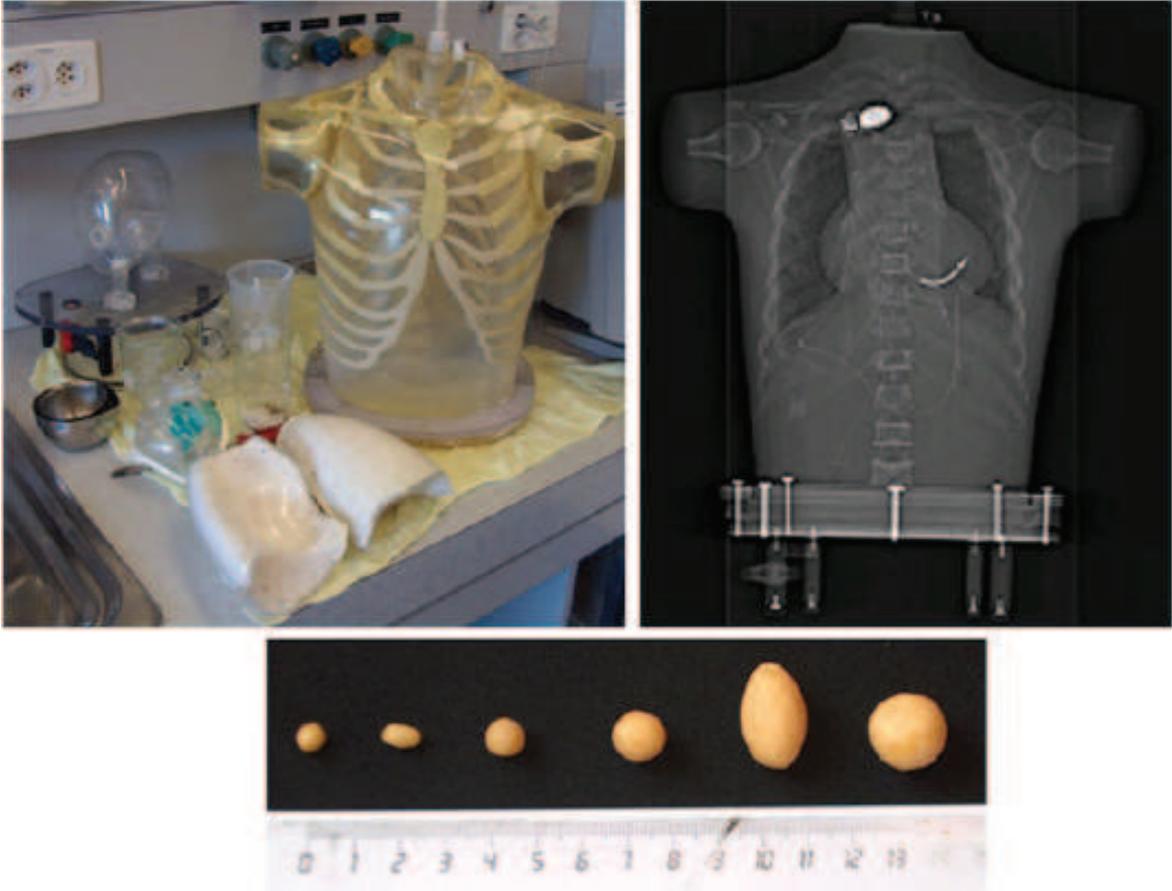


Figure 15: Illustration d'un fantôme amélioré.

# Chapitre 3 :

# Etudes sur fantômes

Dans ce qui précède, nous avons vu la nécessité de délimiter avec précision et automatiquement les tumeurs pulmonaires sur les images TEP. De plus, parmi les différentes méthodes de délimitation des tumeurs sur ces images TEP, nous avons choisi d'améliorer et de travailler sur les méthodes de seuillages adaptatifs. Nous avons proposé d'améliorer ces méthodes de seuillages adaptatifs en les ajustant directement à partir des données des patients réels et pas à partir des fantômes qui représentent les corps des patients. Nous détaillerons ce travail dans le chapitre suivant (Chapitre 4) de cette thèse. Mais dans le présent chapitre nous avons ajusté sur la machine TEP/TDM de notre département une fonction de seuillage en utilisant un fantôme qui représente le corps du patient. Dans ce chapitre, nous avons fait cet ajustement à partir du fantôme pour pouvoir comparer les résultats de ce chapitre aux résultats de nos optimisations qui se trouvent dans le chapitre suivant. Mais avant de commencer les ajustements, nous devons faire des contrôles de qualité à partir des fantômes. Alors, au début de ce chapitre nous expliquons la façon avec laquelle nous avons déterminé la résolution spatiale de notre machine TEP/TDM. Ensuite, nous expliquons une série de manipulations qui nous a aidée à choisir les paramètres de reconstruction avec lesquels nous avons reconstruit toutes les images utilisées au cours de cette thèse. Enfin, à la fin de ce chapitre, nous ajustons une fonction de seuillages adaptatifs en utilisant un fantôme qui représente le corps du patient.

### 3.1. Détermination de la résolution spatiale

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

---

Dans notre travail qui s'intéresse à la segmentation des tumeurs sur les images TEP, il est très important de déterminer la Résolution Spatiale (RS) de notre machine TEP. En effet, aucune méthode de segmentation ne permet d'obtenir de bons résultats pour la segmentation des structures (ou bien des tumeurs) qui ont des tailles deux fois plus petites que la résolution spatiale de la machine à *FWHM*.

### 3.1.1. Matériels et méthodes

Généralement, pour comparer la résolution des différents imageurs TEP, il faut déterminer la résolution spatiale de chaque imageur en se basant sur une méthode standard proposée par *NEMA* (« *National Electrical Manufacturers Association* »). Par la suite, nous avons suivi *NEMA NU 2-2001* [118] pour déterminer la RS de notre machine TEP/TDM Gemini Philips.

D'après *NEMA*, il faut positionner 3 gouttes de 18FDG dans le plan qui passe par le centre du champ de vue axial des détecteurs (à  $\frac{1}{2}$  de *FOV* axial où *FOV* est le champ de vue des détecteurs (« *Field Of View* » en anglais)) de notre machine, d'une façon à avoir en cm les coordonnées (x, y) suivantes : (0, 1) ; (0, 10) ; (10, 0). De même, il faut mettre 3 autres gouttes de mêmes coordonnées (x, y) mais qui se trouvent cette fois ci dans le plan qui passe par le  $\frac{1}{4}$  de *FOV* de notre machine. Alors, les deux plans qui contiennent les gouttes sont parallèles et séparés d'une distance de  $\frac{1}{4}$  *FOV* axial. Le volume de chacune de ces gouttes ne doit pas dépasser 1 mm<sup>3</sup>.

Pour cela, nous avons conçu un fantôme maison à l'aide de deux blocs de polystyrène expansé et de 6 tubes capillaires de diamètres intérieurs inférieurs à 1 mm. La Figure 16 montre ce fantôme après son installation à l'intérieur de la machine. Sur cette figure, les gouttes de 18FDG sont colorées en rouge. On a utilisé chaque bloc comme un support pour fixer chacun de ces 3 tubes capillaires perpendiculairement à son plan. Puis, pour bien repérer la position des capillaires par rapport à chaque bloc, nous avons tracé grâce à un stylo, un repère orthonormé sur la surface plane de chaque bloc. Puis, pour chaque bloc, nous avons fixé 3 tubes capillaires de façon à avoir les coordonnées citées ci-dessus. Chaque capillaire sort à l'extérieur du bloc sur une distance de 2 cm (voir Figure 16). Nous avons prévu de mettre, lors de l'acquisition, chacune des gouttes de 18FDG au bout de l'extrémité de chacun de ces tubes, de façon à ce que la profondeur de chaque goutte ne dépasse pas 1 mm (pour

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

---

avoir une goutte de volume inférieur à  $1 \text{ mm}^3$ ). Mais, pour éviter la contamination nucléaire, nous avons repéré la place du fantôme à l'intérieur de la machine avant de remplir les tubes capillaires par les gouttes de 18FDG. Ainsi, pour faciliter le repérage et le positionnement du fantôme, nous avons collé un papier sur la table de la machine. Sur ce papier, nous avons repéré grâce à un stylo les frontières de la base de chaque bloc. Nous avons positionné les blocs face à face sur la table de la machine, de façon à avoir une distance de  $\frac{1}{4} \text{ FOV}$  entre les extrémités des 3 premiers tubes et les extrémités des trois deuxièmes. Il faut noter que notre machine a un  $\text{FOV}$  de 18 cm, donc le  $\frac{1}{4} \text{ FOV}$  représente 4,5 cm. Et puisque chaque tube sort de la surface de son bloc d'une distance de 2 cm et qu'on a deux blocs (3 tubes qui sortent de chaque bloc), alors la distance qui sépare les surfaces qui forment les faces des blocs est de 8,5 cm ( $4,5 + 2 + 2$ ). Pour faire ce positionnement, nous avons installé le premier bloc de façon à ce que l'axe de la couronne de détecteurs passe par le centre du repère dessiné sur le bloc et de manière à être perpendiculaire au plan formé par les extrémités des 3 capillaires (là où on doit mettre les gouttes de 18FDG). Ensuite, nous avons varié dans la profondeur de la table pour que le plan passant par la position des 3 gouttes coupe l'axe de la couronne au milieu du champ de vue des détecteurs (à  $\frac{1}{2} \text{ FOV}$ ). De cette façon, le deuxième bloc est automatiquement bien positionné, car il est déjà repéré par rapport au premier bloc. De cette manière, même si on enlève le fantôme pour mettre les gouttes de 18FDG, sa place reste bien repérée sur le papier fixé sur la table de la machine. Donc le repositionnement du fantôme après remplissage des gouttes dans les tubes sera beaucoup moins compliqué. Il faut noter que pour faire le réglage du positionnement, et pour que nous soyons sûrs de la bonne position du fantôme, nous avons utilisé des lasers et des coupes TDM.

Pour remplir les gouttes de 18FDG dans les capillaires, nous avons enlevé les blocs de leurs positions, une fois repérés dans la machine. Puis nous avons utilisé une solution d'activité de 5,68 MBq/ml au temps de l'acquisition et avons plongé l'extrémité de chaque capillaire dans cette solution pour qu'il s'en absorbe (c'est la capillarité qui fait monter le liquide dans le capillaire). Dans le cas où le capillaire absorbe une quantité de la solution au delà d'un millimètre, nous avons retiré l'excès avec un mouchoir absorbant. Puis, nous avons réinstallé le fantôme dans sa position déjà repérée sur le papier collé sur la table de la machine. Pour notre acquisition, nous avons choisi l'examen « *standard privé EM/Body* », celui qui est utilisé en clinique pour les patients standards. Nous avons fait l'acquisition pendant 3 minutes, et pour un seul pas. Enfin, nous avons reconstruit les images avec la reconstruction « *Body 3D RAMLA* » utilisée pour les examens cliniques.



Figure 16: Illustration du fantôme utilisé pour la détermination de la RS.

### 3.1.2. Analyse et résultats

Pour mieux comprendre la méthode par laquelle nous avons déterminé la résolution spatiale de notre machine, nous allons analyser la détermination de la résolution spatiale transversale à partir de l'image de la goutte de 18FDG située au point de coordonnées (0,1) du plan qui est à  $\frac{1}{2}$  du *FOV* axial. Tout d'abord, nous avons transporté nos images vers le logiciel « *IDX Imagecast iPACS Viewer* » qui peut calculer l'intensité de chaque pixel. Puis, nous avons choisi la coupe transversale TEP reconstruite, dont la surface de la goutte qui nous intéresse paraît la plus grande. Nous avons relevé l'intensité de tous les pixels suivant une droite horizontale qui passe par le diamètre de l'image de la goutte. La largeur de chaque pixel est de 4 mm. La Figure 17 représente l'intensité des pixels en fonction de la distance ainsi que la méthode utilisée pour la détermination de la résolution spatiale. En utilisant « *Microsoft Excel* », nous avons fixé ces points sur un repère. Puis, comme recommandé par

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

*NEMA*, nous avons déterminé l'intensité maximale, en cherchant le maximum de la courbe parabolique qui passe par les trois points d'intensité maximale du tableau (la courbe rouge de la Figure 17). Pour chaque côté du maximum de la parabole, nous avons fait une interpolation linéaire entre les deux pixels voisins d'intensité la plus proche à celle de la moitié d'intensité maximale. Nous avons obtenu les deux droites bleue et verte de la Figure 17. Enfin, la résolution spatiale égale à la largeur à mi-hauteur (*FWHM*) de la courbe est déterminée en cherchant la distance qui sépare les deux points des deux droites à la moitié de l'intensité maximale. Nous avons trouvé une RS transversale de 8,30 mm dans cet exemple.

Pour chaque point, nous avons calculé la résolution spatiale transversale mesurée dans les tranches transversales, et la résolution spatiale axiale suivant l'axe de la couronne. Et nous avons classé les résultats dans le Tableau 2 ci-dessous. Mais, puisqu'il existe une symétrie des détecteurs autour de l'axe de la couronne, nous avons trouvé à peu près les mêmes valeurs pour la résolution dans la position des points de coordonnées (0,10) et (10,0). Nous avons groupé ces résultats dans une même ligne qui donne la résolution à une position radiale de 10 cm.

Nous pouvons conclure que la plus grande valeur de la résolution spatiale dans notre tableau était de 9,49 mm. Mais dans notre cas, où l'on veut utiliser dans ce qui suit les coupes transversales uniquement pour faire les segmentations, la plus grande valeur de résolution spatiale transversale est de 8,6 mm. Dans ce cas, il faut savoir qu'aucune méthode de segmentation ne permet d'obtenir de bons résultats sur les tumeurs de moins de 17,2 mm car on atteint ici les limites de notre scanner TEP, dont la résolution spatiale est limitée pour les coupes transversale à environ 8,6 mm de largeur à mi-hauteur.

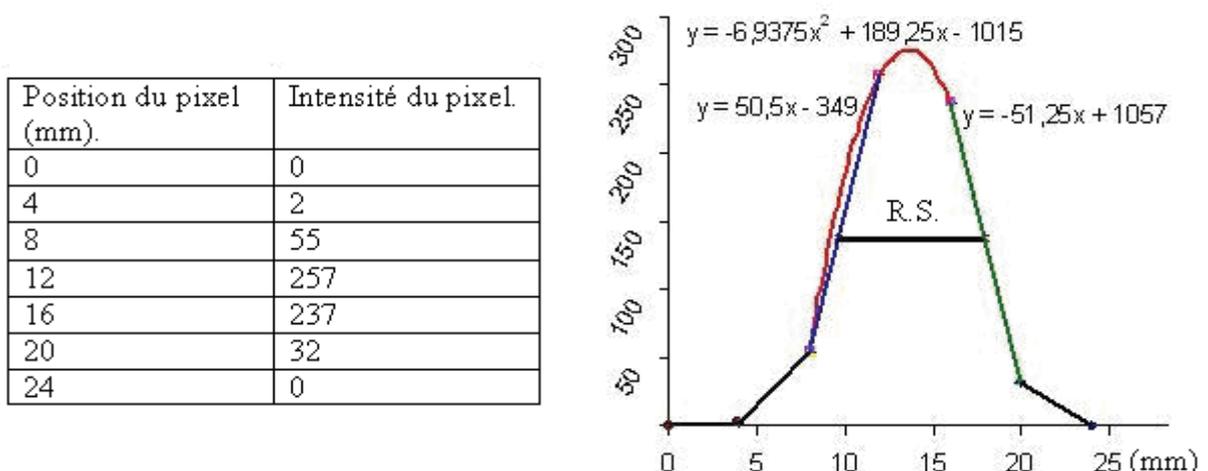


Figure 17: Illustration d'un exemple de la détermination de la RS.

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

Position		A $\frac{1}{2}$ FOV (centre)	A $\frac{1}{4}$ FOV	Moyenne
(0 ; 1)	Résolution transversale	8,30 mm	8,25 mm	8,28 mm
	Résolution axiale	7,73 mm	3,74 mm	5,74 mm
Moyenne de (0 ; 10) et de (10 ; 0)	Résolution transversale	8,60 mm	8,35 mm	8,47 mm
	Résolution axiale	9,49 mm	7,68 mm	8,59 mm

Tableau 2: Résultats de la Résolution Spatiale de notre machine.

### 3.2. Réglage des paramètres de reconstruction

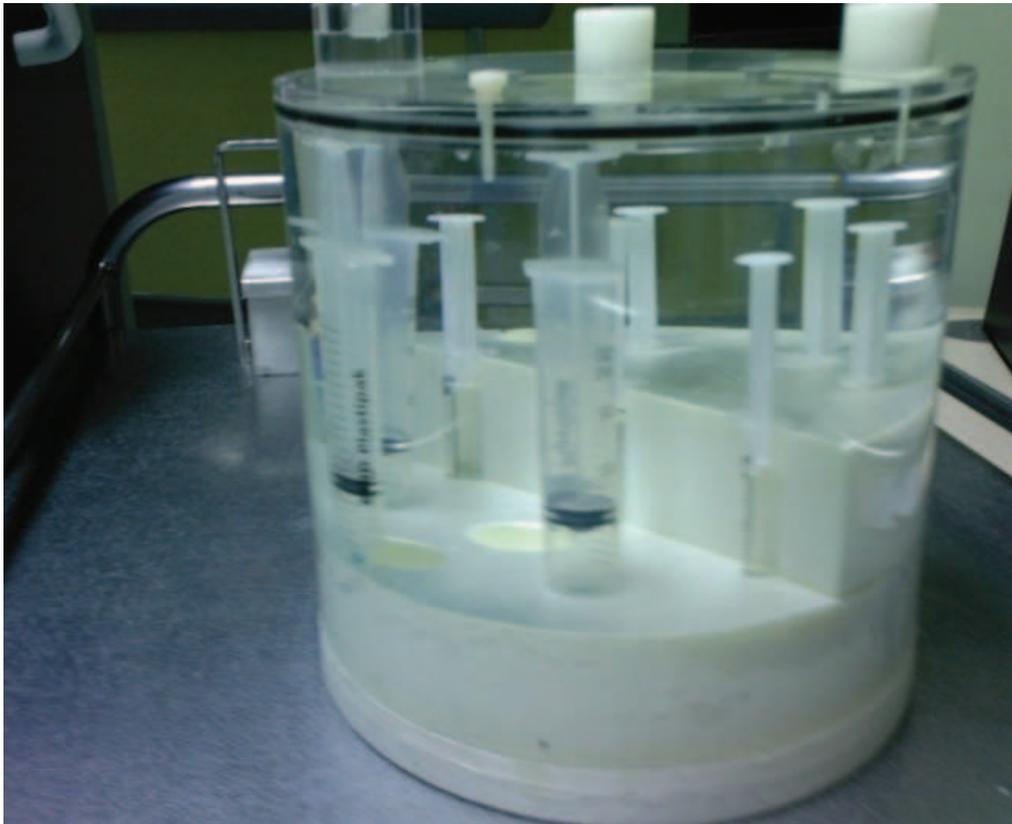
Nous avons vu dans le deuxième chapitre de cette thèse que pour reconstruire une image à partir des données, un sinogramme virtuel est calculé à partir d'une image virtuelle, et est ensuite comparé au sinogramme réel. L'écart est utilisé pour modifier l'image reconstruite et ce cycle d'estimation / correction est itéré. Il est en effet bien reconnu que plus le nombre des itérations est élevé, plus l'image est bruitée, et il faut donc faire appel à des contraintes telles qu'un post-filtrage par une gaussienne 3D ou un arrêt des itérations avant d'atteindre la convergence [93].

Donc, actuellement, à chaque méthode de reconstruction itérative, sont associés des paramètres de reconstruction utilisés en acquisition clinique et spécialisés pour le diagnostic en oncologie. Dans notre cas, nous avons reconstruit nos images TEP avec la méthode de reconstruction *RAMLA 3D* de Philips. Cette méthode itérative est caractérisée par deux paramètres de reconstruction. Le premier de ces paramètres est « *iter* » (« *iter* » =  $n$ ) qui représente le nombre d'itérations choisi. Le deuxième est le paramètre de relaxation «  $\lambda$  » qui précise le critère de convergence. L'une des difficultés est de trouver un compromis entre les valeurs de ces deux paramètres. Pour le diagnostic des tumeurs sur les images TEP de notre machine, les constructeurs recommandent les paramètres de reconstruction de la façon suivante : « *iter* » = 2 et «  $\lambda$  » = 0.006 (« *paramètres cliniques* »). Il faut noter que le but du diagnostic est de détecter de façon précoce une lésion tumorale ; alors que, pour la segmentation des tumeurs en radiothérapie, l'objectif principal est de délimiter avec précision les lésions tumorales connues sur les images TEP. Dans ces conditions, nous ne sommes pas certains que les paramètres cliniques recommandés par les constructeurs soient les plus appropriés quand il s'agit de segmentation en oncologie. Ainsi, l'objectif de ce chapitre est de

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

---

trouver les valeurs de paramètres de reconstruction qui permettraient d'avoir une plus grande précision lors de la segmentation des tumeurs sur des images TEP.



**Figure 18: Illustration du fantôme utilisé pour tester les paramètres de reconstruction.**

Pour comparer les différentes valeurs de reconstructions, nous avons utilisé un fantôme en plexiglas de forme cylindrique, d'une hauteur interne de 186 mm, et d'un rayon interne de 102 mm. Pour les structures à imager, nous avons choisi trois seringues de diamètre interne de 18 mm et six seringues de 10 mm. Nous avons donc utilisé deux cylindres prédécoupés au format du fantôme en polyuréthane pour fixer les seringues à l'intérieur du cylindre (voir Figure 18). Dans cette étude nous nous sommes intéressés seulement à deux de ces trois grandes seringues. Nous avons rempli le fantôme avec des valeurs d'activités d'une façon à avoir, lors de l'acquisition, les activités de 18FDG suivantes : 2,5 MBq/L dans le cylindre, 12 MBq/L dans la première grande seringue et 5 MBq/L dans la deuxième seringue. Etant donné que le déplacement de la table (le pas) est de 84 mm, pour avoir l'acquisition du fantôme en entier on a effectué trois pas en basculant de haut (de la place consacrée pour la tête du patient) en bas (3 pas de déplacement du lit avec recouvrement pour éviter les artefacts de l'acquisition en bout d'anneau). Ensuite, nous avons reconstruit les images acquises pour

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

---

notre fantôme, avec le protocole « *RAMLA 3D* », en faisant varier les paramètres de reconstruction, qui sont le nombre d'itérations « *iter* » de 1 à 5 itérations, le paramètre de relaxation «  $\lambda$  » de 0,004 à 0,008 par pas de 0,001. Puis, nous avons choisi la coupe TEP qui passe par les deux seringues qui nous intéressent. Il est alors évident que si cette coupe transversale (en 2D) passe par les deux seringues, la forme des seringues sur l'image paraît circulaire (coupe transversale d'un cylindre). Cette coupe est reconstruite par les différents couples des paramètres de reconstruction « *iter* » et «  $\lambda$  ».

### 3.2.1. Effet sur le profil d'une structure

Pour cette coupe choisie, pour les différentes reconstructions (différentes couples de « *iter* » et «  $\lambda$  »), nous avons tracé avec le logiciel « *MATLAB* » le profil de chaque structure (seringue) c'est-à-dire l'intensité des pixels en fonction de leurs coordonnées  $x$ ,  $y$ . La Figure 19 illustre le profil de l'image TEP de la seringue de la plus grande activité (12 MBq/L). La Figure 20 montre le profil de la coupe TDM correspondante. Il est clair que le profil trouvé à partir de l'image TDM est plus proche de la réalité.

Pour chaque seringue, nous avons tracé sur « *MATLAB* » les profils en deux dimensions pour chaque couple (« *iter* », «  $\lambda$  »). De plus, sur la même image de « *MATLAB* », nous avons dessiné le profil idéal qui est celui d'un cylindre proche de celui de la Figure 20 mais en 2D. Puis, nous avons cherché la reconstruction qui donne le profil s'approchant le plus du profil idéal du cylindre. Pour cela, nous avons cherché la pente de chaque profil au point de son intersection avec celui du cylindre idéal. Alors, le profil ayant la pente la plus forte sera celui de l'image reconstruite avec les paramètres de reconstruction les plus convenables. La Figure 21 illustre les profils de quelques couples de paramètres de reconstruction de la première seringue. La Figure 22 montre un zoom sur les points d'intersection des profils avec le profil idéal. La Figure 23 illustre les profils de quelques couples de paramètres de reconstruction de la deuxième seringue qui a une activité égale à 5 MBq/L.

Après le calcul des pentes des différents couples de paramètres de reconstruction, nous avons trouvé que le couple de paramètres itération-relaxation correspondant à la plus grande pente est le couple de paramètres cliniques : « *iter* » = 2 ; «  $\lambda$  » = 0,006. Pour plus de détails sur le calcul des pentes, on peut se rapporter au tableau « *Annexe B* ».

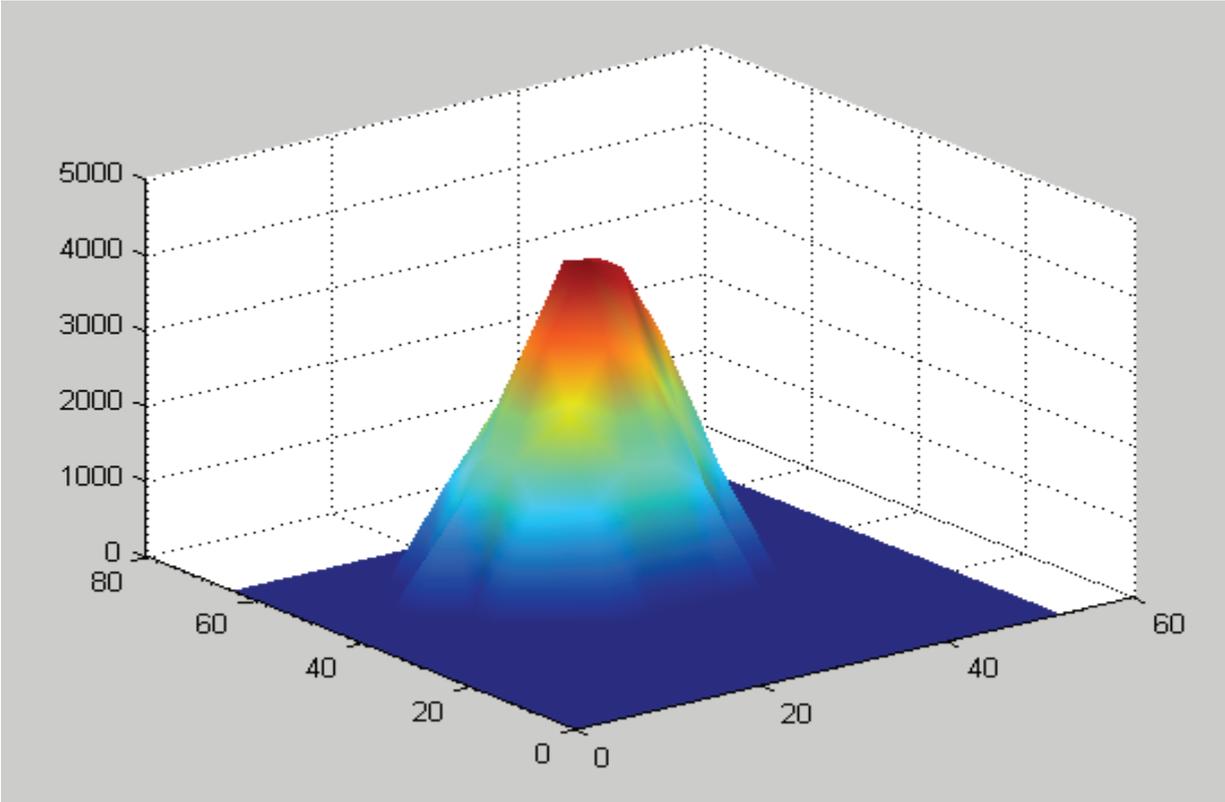


Figure 19: Illustration du profil obtenu à partir de l'image TEP.

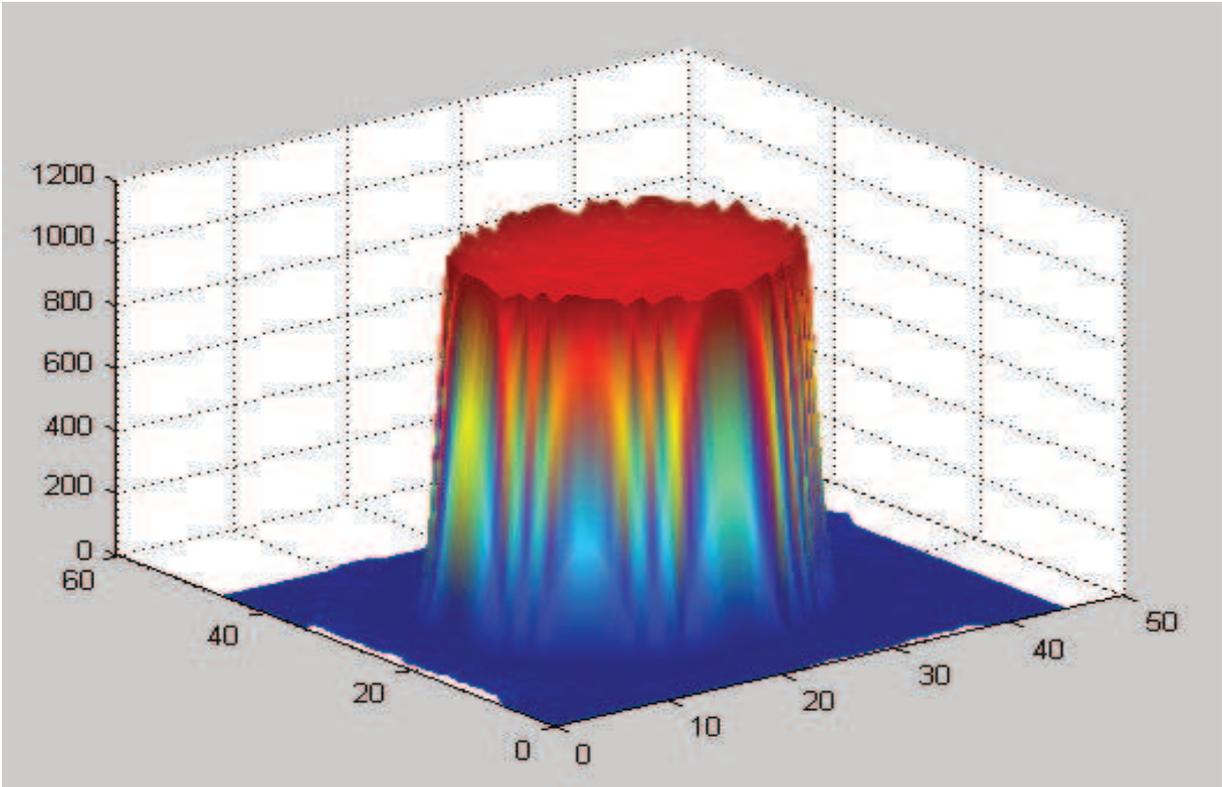


Figure 20: Illustration du profil obtenu à partir de l'image TDM.

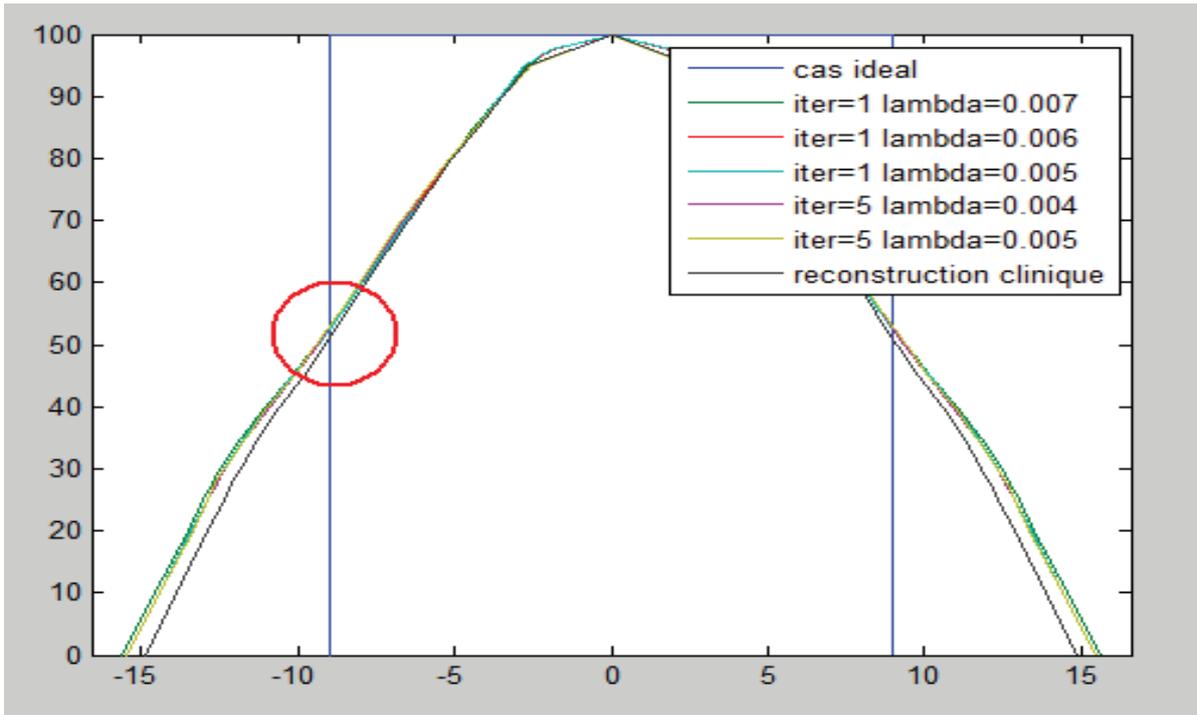


Figure 21: Illustration des différents profils pour la seringue de grande activité.

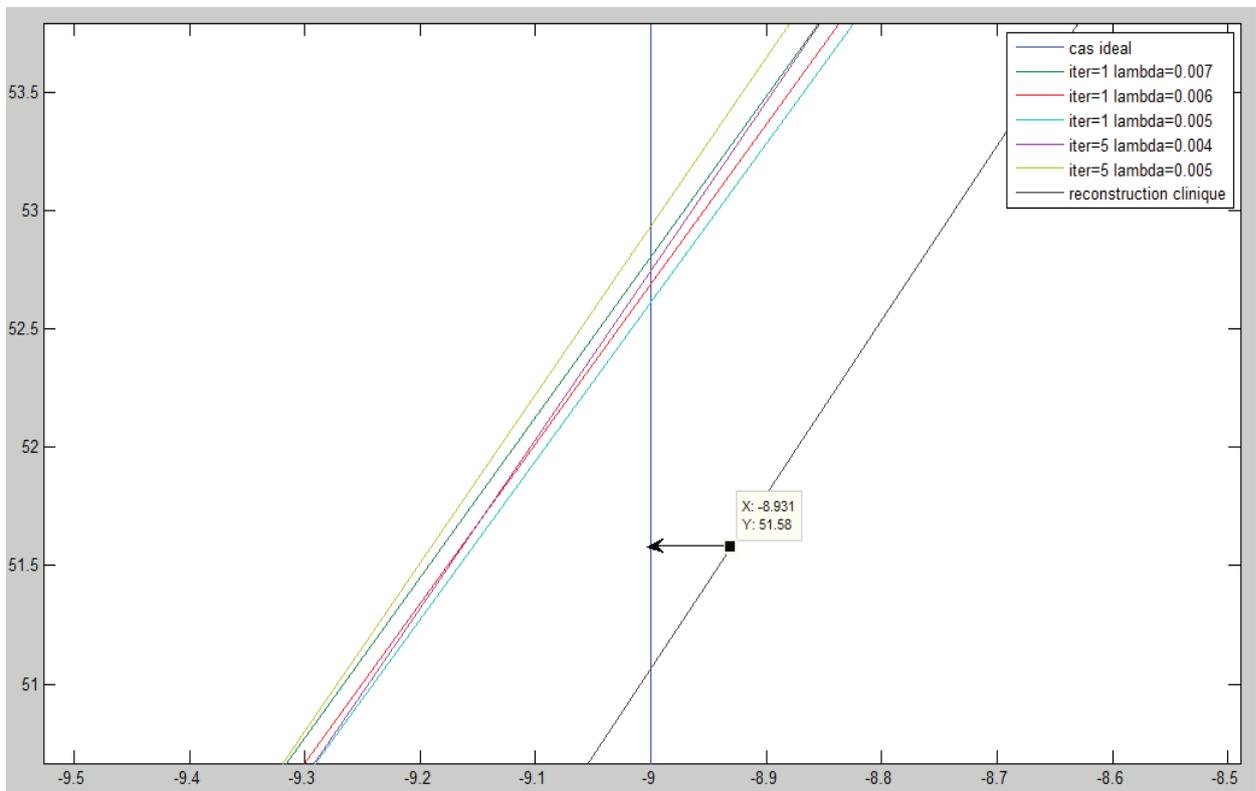


Figure 22: Zoom (sur la Figure 21) sur le point d'intersection des profils avec le profil idéal.

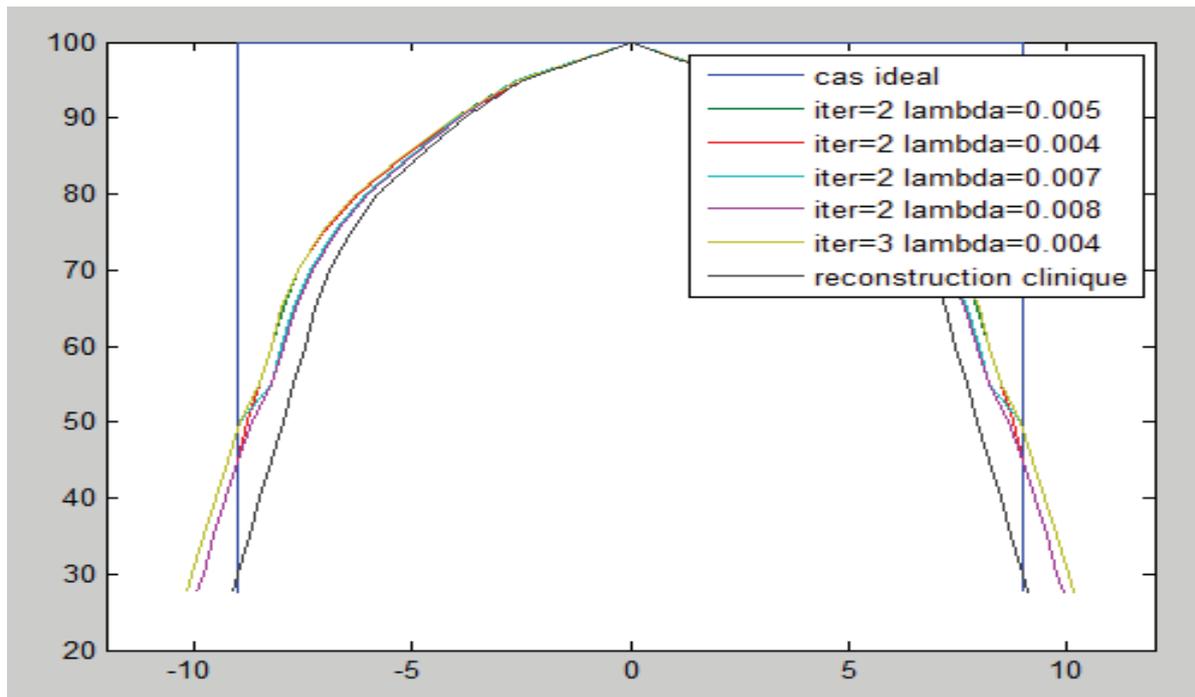


Figure 23: Illustration des différents profils pour la seringue de la petite activité.

### 3.2.2. Effet sur la robustesse de la segmentation automatique

La robustesse de segmentation est la capacité à générer des segments identiques, quelques soient les conditions. Dans notre cas de segmentation par seuillage, ces différentes conditions sont les variations des valeurs de seuils de segmentation autour du seuil avec lequel il faut segmenter. Alors, il faut chercher le couple de paramètres de reconstruction (« *iter* », «  $\lambda$  ») qui a la meilleure capacité à générer la même taille à segmenter. Pour cela, nous avons pris les images TEP de la seringue de plus grande activité (12 MBq/L) qui sont reconstruites avec les différents paramètres. En 3D, l'intensité des pixels de chaque image a une forme proche de celle de la Figure 19, mais d'une surface discontinue. Pour que l'on comprenne mieux la forme, nous se référons sur la Figure 24 qui illustre un profil discontinu en 2D. La couleur rouge représente la surface de la seringue à segmenter. « *Plage* » représente la plage des valeurs des seuils qu'on utilise pour la segmentation, afin d'avoir la vraie taille de la seringue. Alors, « *plage* » est la différence entre la plus grande valeur et la plus petite valeur du seuil qui donnent sur l'image TEP une taille égale à celle de la taille de la seringue. La valeur de « *plage* » est proportionnelle à la largeur d'intervalle des valeurs des seuils (autour du seuil avec lequel il faut segmenter) qui donnent le même contour de notre structure qui représente une tumeur. Chaque couple de paramètres de reconstruction a une image

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

reconstruite donnant une valeur de plage spécifique à ces paramètres de reconstruction. Les valeurs de ces paramètres de reconstruction, avec lesquels est reconstruite l'image TEP, ont un effet sur la robustesse de la segmentation automatique par seuillage de cette image. Ainsi, plus la valeur « *plage* » d'un couple (« *iter* », «  $\lambda$  ») est grande, plus l'image reconstruite avec ce couple est robuste pour la segmentation par seuillage. La Figure 25 montre l'histogramme qui représente les valeurs des plages des différents couples de paramètres de reconstruction. Il faut noter que dans cet histogramme, les valeurs de « *plage* » sont représentées en fonction de pourcentages de la valeur d'intensité maximale des pixels représentant la seringue dans l'image TEP. Nous savons que le couple : « *iter* » = 2 ; «  $\lambda$  » = 0,006 (« *paramètres cliniques* ») donne la plus grande valeur de « *plage* ». Alors, pour une segmentation automatique avec une méthode de seuillages, si cette segmentation se fait sur des images TEP qui sont reconstruites avec le couple de paramètres utilisés en clinique, on aura une robustesse plus importante (en ce qui concerne les paramètres de reconstruction). Pour plus de détails sur le calcul des plages de seuils, on peut se rapporter au tableau « *Annexe C* ».

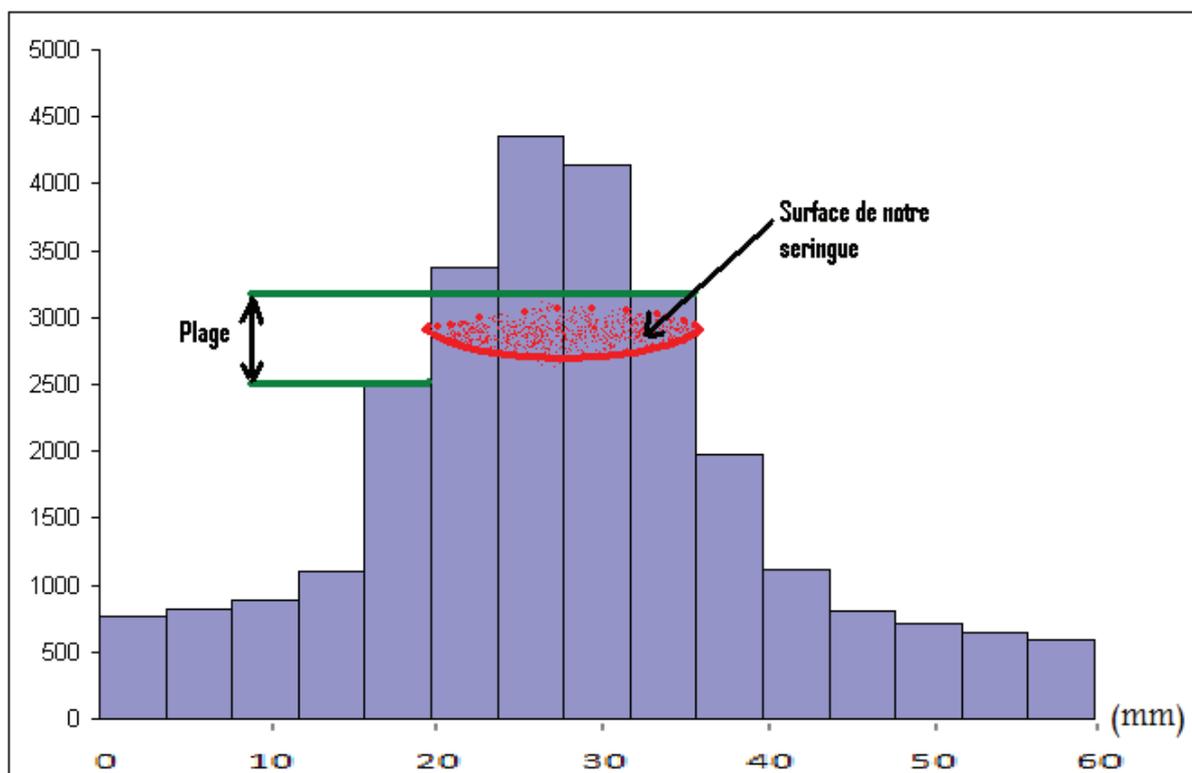


Figure 24: Illustration d'un profil discontinu en 2D.

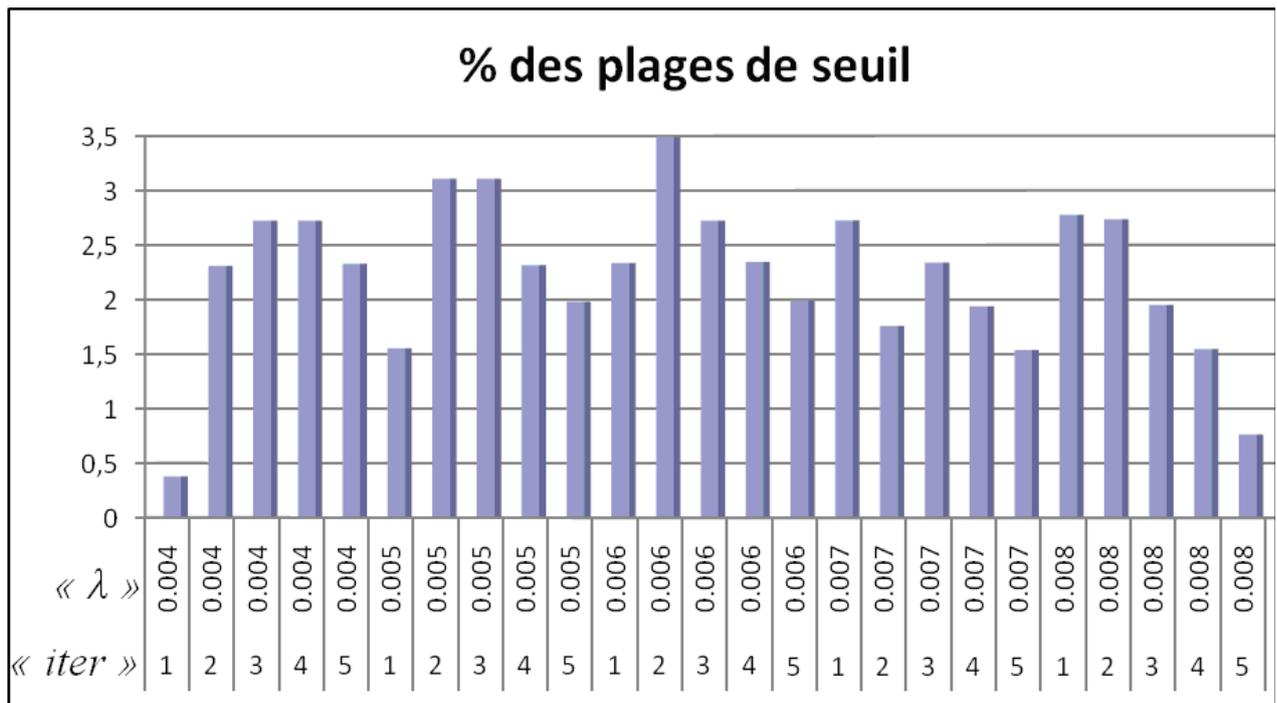


Figure 25: Histogramme des pourcentages de plages de seuils, en fonction des paramètres de reconstruction.

### 3.2.3. Conclusion

Dans notre travail, nous avons seulement utilisé deux rapports de signal sur bruit et un seul diamètre des structures. Ce choix ne couvre pas tous les cas rencontrés en clinique. Ainsi, il est intéressant de changer et tester encore d'autres paramètres de reconstruction ou d'autres méthodes de reconstruction autre que « *RAMLA 3D* ». Mais, pour ce que nous avons testé, il nous semble que les paramètres de reconstructions cliniques (« *iter* » = 2 et «  $\lambda$  » = 0,006) ne sont pas seulement les plus appropriés pour la détection et le diagnostic des tumeurs sur les images TEP, mais aussi pour la segmentation automatique des tumeurs. Alors dans la suite de notre travail d'optimisation de la segmentation automatique, on va reconstruire toutes nos images en utilisant le couple de paramètres de reconstructions qui est déjà utilisé en clinique : « *iter* » = 2 et «  $\lambda$  » = 0,006.

### 3.3. Seuillages adaptatifs à partir d'un fantôme

Nous avons vu dans le deuxième chapitre de cette thèse les différentes méthodes utilisées de nos jours pour segmenter les tumeurs sur les images TEP. Parmi ces méthodes, il

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

---

existe les méthodes de segmentation par seuillages adaptatifs. On rappelle que ces méthodes consistent à ajuster une fonction de seuillages adaptatifs appelée « *fonction d'ajustement du seuil* », qui est utilisée pour donner un seuil de segmentation spécifique à chaque image. Actuellement l'ajustement de cette fonction se fait en utilisant un fantôme qui représente le corps du patient. On remplit le fantôme par des concentrations d'activités analogues à celles qu'on trouve en clinique, puis on fait plusieurs acquisitions pour plusieurs rapports d'activité. Ensuite, on compare les tailles des structures sur leurs images TEP à leurs tailles réelles. On teste le contour donnée sur l'image TEP pour plusieurs valeurs de seuil, et on retient le seuil qui donne le contour de l'image TEP le plus proche de la réalité. On obtient une valeur de seuil qui correspond à cette image TEP testée, et qui est caractérisée par les valeurs spécifiques des paramètres. Après avoir fait ce travail sur plusieurs images, on acquiert plusieurs valeurs de seuil qui correspondent à plusieurs valeurs de paramètres. Puis on fait l'interpolation entre ces points et on cherche par régression la fonction mathématique qui correspond le mieux à l'ensemble de ces points. Cette fonction trouvée sera la « *fonction d'ajustement du seuil* » qui sert à segmenter des tumeurs réelles des patients en clinique.

Le problème de cette technique de segmentation par seuillages adaptatifs est qu'elle ne peut pas être utilisée sur d'autres machines (un TEP/TDM d'une autre société par exemple) ou bien avec une autre méthode de reconstruction, sans optimisation préalable [82, 119, 120]. Alors, aucune des « *fonctions d'ajustement du seuil* » détaillées dans le deuxième chapitre (celles de Daisne, Black, Nestle ou bien Brambilla) ne peut être utilisée sur notre machine sans optimisation préalable. De plus, comme on a déjà vu dans le deuxième chapitre, aucune de ces « *fonctions d'ajustement du seuil* » n'a abouti à des résultats bien précis. Pour cette raison, nous avons décidé de développer une « *fonction d'ajustement du seuil* » propre à notre machine, sans utilisation et optimisation des autres fonctions qui sont déjà prêtes. Cette partie de la thèse montre comment on aboutit à l'ajustement d'une fonction de seuillages adaptatifs sur notre machine en utilisant un fantôme. De plus, l'ajustement d'une fonction à partir d'un fantôme nous donne la possibilité de la comparer avec les autres fonctions que nous voulons les ajuster dans le chapitre suivant à partir des données des patients réels.

### 3.3.1. Fantôme

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

---

Pour déterminer une « *fonction d'ajustement du seuil* » spécifique à notre machine TEP/TDM Gemini de Philips, nous avons utilisé le fantôme « *Flangeless Deluxe Jaszczak* » de la Figure 26. Ce fantôme est constitué d'un cylindre qui représente le thorax du patient. D'après le catalogue fourni avec ce fantôme, ce cylindre a un diamètre intérieur de 20,4 cm, une hauteur de 18,6 cm, et une épaisseur de sa paroi de 6,4 mm, pour une capacité totale de 6,079 L. Mais d'après nos mesures, le cylindre a en réalité un diamètre intérieur de 21 cm, une hauteur de 18,8 cm et une capacité de 6,512 L. À l'intérieur de ce cylindre plongent six sphères creuses de diamètre intérieur variant de 9,89 à 31,27 mm (voir Tableau 3). Ces six sphères sont attachées avec six tiges qui les fixent au cylindre. Pour représenter les tumeurs du patient, il faut remplir ces sphères de tailles différentes avec une solution radioactive de concentration plus élevée que celle de la solution qui se trouve dans le cylindre (autour des sphères). Cette solution dans laquelle plongent les sphères représente les tissus sains autour des tumeurs.



Figure 26: Fantôme « *Flangeless Deluxe Jaszczak* » utilisé pour l'ajustement

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

Le volume du cylindre occupé par les six sphères est égal à 40,1 mL. Le volume du cylindre occupé par les six tiges qui fixent les six sphères est à peu près de 21,9 mL. Alors, après fixation des sphères, on peut remplir le cylindre de 6,45 L de solution radioactive.

Volume en ml	0,5	1	2	4	8	16
Diamètre extérieur (OD) en mm	11,89	14,43	17,69	21,79	26,82	33,27
Diamètre intérieur (ID) en mm	9,89	12,43	15,43	19,79	24,82	31,27

Tableau 3: Tailles des sphères creuses du fantôme « Flangeless Deluxe Jaszczak ».

### 3.3.2. Remplissage du fantôme

Black [83], dans son modèle, précise qu'une activité dans le cylindre de 5,33 KBq/mL (= 0,144  $\mu$ Ci/cc) est celle qui s'approche le plus de la pratique clinique. Cette valeur sera nommée «  $B_{activité}$  » dans ce qui suit ( $B$  pour « *Background* »). L'activité qui se trouve dans chacune des sphères est appelée «  $T_{activité}$  » ( $T$  pour « *Target* »). Donc, pour avoir plusieurs valeurs de rapport de concentration, il faut faire plusieurs acquisitions du fantôme avec plusieurs valeurs du rapport  $T_{activité} / B_{activité}$ . Le Tableau 4 montre les rapports de  $T_{activité} / B_{activité}$  choisis, ainsi que les autres valeurs d'activités qui nous ont permis d'avoir ce rapport. Nous avons donc décidé de fixer l'activité dans le cylindre à 5,33 KBq/mL, tandis que l'activité dans les sphères décroît avec une période de 109,8 minutes (c'est la période de désintégration de 18FDG). Pour pouvoir conserver une valeur constante de  $B_{activité}$  dans le cylindre au commencement de chaque acquisition, nous avons ajouté au fil du temps, des activités de 18FDG dans la solution du cylindre. L'«*Activité à ajouter dans le cylindre* » du Tableau 4 montre l'activité qu'il faut ajouter avant l'acquisition pour récupérer l'activité du cylindre perdue par décroissance. Ces activités qui remplacent l'activité perdue seront injectées dans le cylindre en utilisant des seringues de 18FDG déjà préparées.

Nous avons donc rempli les sphères par du 18FDG d'activité égale à 117,2 KBq/mL au temps  $t_0=0$  qui est le temps du début de la première acquisition. Afin que la concentration du cylindre initialement rempli de 6,45 L d'eau, soit de 5,33 KBq/mL au temps  $t_0=0$ , on remplace 5 mL d'eau du cylindre par une activité égale à 34,4 MBq (= 5,33 KBq/mL \* 6450 mL) à  $t_0=0$ .

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

Temps (minutes)	$T_{activité}$ en KBq/mL	$T_{activité} / B_{activité}$	$B_{activité}$ en KBq/mL	Activité à ajouter dans le cylindre
$t_0=0$	117,2	22	5,33	34,4 MBq
$t_1=61$	79,9	15	5,33	11 MBq
$t_2=125$	53,3	10	5,33	11,4 MBq
$t_3=160$	42,7	8	5,33	6,8 MBq
$t_4=206$	32	6	5,33	8,7 MBq
$t_5=270$	21,3	4	5,33	11,4 MBq

Tableau 4: Planification des activités pour le fantôme.

À  $t_1=61$  minutes, cette activité initiale décroît jusqu'à 23,4 MBq. Pour récupérer la perte d'activité et garder 34,4 MBq dans la solution du cylindre à  $t_1=61$  minutes, il faut remplacer un petit volume de la solution du cylindre par le même volume (5 mL) qui se trouve dans une seringue d'activité égale à 11 MBq (= 34,4 MBq – 23,4 MBq) à  $t_1=61$  minutes (c'est-à-dire, 16,2 MBq si cette seringue est préparée à  $t_0=0$ ). Il faut noter ici qu'il y a une petite erreur que nous avons estimé qu'elle est négligeable. Cette erreur est due à l'activité retirée du cylindre. Ensuite, on fait la deuxième acquisition à  $t_1=61$  minutes. Et ainsi de suite, on suit les différentes acquisitions planifiées dans le Tableau 4 pour les temps  $t_i$ , jusqu'à obtenir six acquisitions pour des différentes valeurs de  $T_{activité} / B_{activité}$  qui varient entre 22 et 4.

Dans « Annexe D » se trouve la liste des activités demandées à la radio-pharmacie.

### 3.3.3. Analyse des images et résultats

Les données numériques se rapportant aux six acquisitions sont enregistrées sur des CD à partir de la console « PACS » du CHLS. Brambilla a démontré que l'influence des tailles des lésions sur la fonction n'est pas importante pour les sphères de diamètre supérieur à 1 cm [85]. Pour cette raison, on va seulement s'intéresser dans cette étude à la sphère creuse la plus grande. Ainsi, la « fonction d'ajustement du seuil » déterminée sera la plus convenable pour être appliquée à des lésions de diamètre d'environ 3 cm. Donc, pour chaque acquisition caractérisée par son rapport «  $T_{activité} / B_{activité}$  », nous avons choisi la coupe TEP qui nous intéresse. Cette coupe doit contenir la plus grande taille de la plus grande sphère. Pour trouver ces images, nous avons fusionné les coupes TEP avec les coupes TDM de la même acquisition. La Figure 27 montre les six images TEP que nous avons choisi avec les rapports «  $T_{activité} / B_{activité}$  » suivants : 22, 15, 10, 8, 6 et 4.

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

---

Nous avons déjà vu que pour déterminer la « *fonction d'ajustement du seuil* », il faut chercher le seuil convenable pour la délimitation de la grande sphère, dans chacune des images TEP qui sont caractérisées par leurs rapports «  $T_{activité} / B_{activité}$  ». Pour cela, par fusion, nous avons cherché l'image TDM correspondante pour chacune des six images TEP. Ensuite, nous avons cherché l'aire de la grande sphère sur son image TDM. Il faut noter que toutes nos déterminations des aires, des intensités des pixels et des contours par seuillages sont faites en utilisant le logiciel d'imagerie « *ImageJ* ». Ainsi, en utilisant ce logiciel pour chaque image TEP, nous avons testé différentes valeurs de seuil de niveau de gris d'intensité des pixels. Enfin, pour chaque image TEP, nous avons retenu le seuil qui nous a donné l'aire de la sphère sur son image TEP plus proche à son aire déterminée à partir de son image TDM. La Figure 28 montre ce test sur la coupe « *b* » de la Figure 27, fait en utilisant la console « *FocaleSim* », qui est une console d'imagerie spécialisée pour la segmentation d'image. Pour ne pas avoir de discontinuité dans l'image TEP (due à la grande taille des pixels  $4 \times 4 \text{ mm}^2$ ), cette console lisse les contours. Après la fusion de l'image TEP avec son image TDM correspondante, la console « *FocaleSim* » nous a permis de remarquer visuellement la variation de la taille de la sphère sur l'image TEP en fonction de la valeur du seuil choisi. Ensuite, pour le seuil retenu, d'après la Figure 28.f on voit la superposition de la taille de la sphère sur l'image TEP avec sa taille sur l'image TDM. Donc, pour chaque image TEP caractérisée par une valeur de «  $T_{activité} / B_{activité}$  » on aura une valeur du seuil convenable. Mais il faut savoir que les valeurs de «  $T_{activité} / B_{activité}$  » sont des rapports d'activités injectés dans le fantôme. Après la reconstruction des images TEP, ces valeurs d'activités se transforment en intensité de pixels. On obtient donc, sur les images TEP, des valeurs de rapports d'intensité qui sont différents des rapports d'activités injectés («  $T_{activité} / B_{activité}$  »). De plus, lors de l'utilisation de la fonction ajustée pour la segmentation des tumeurs en clinique, on ne peut pas connaître les valeurs «  $T_{activité} / B_{activité}$  » de l'image TEP. Pour chaque valeur de seuil déjà retenue, il faut rechercher des paramètres caractéristiques de l'image TEP correspondante. Ils sont fonction de niveaux d'intensités des pixels dans l'image TEP, et doivent remplacer les valeurs de «  $T_{activité} / B_{activité}$  ». Le Tableau 5 représente ces valeurs ainsi que toutes les données numériques qui ont servi à l'ajustement des fonctions qu'on va voir dans ce qui suit.

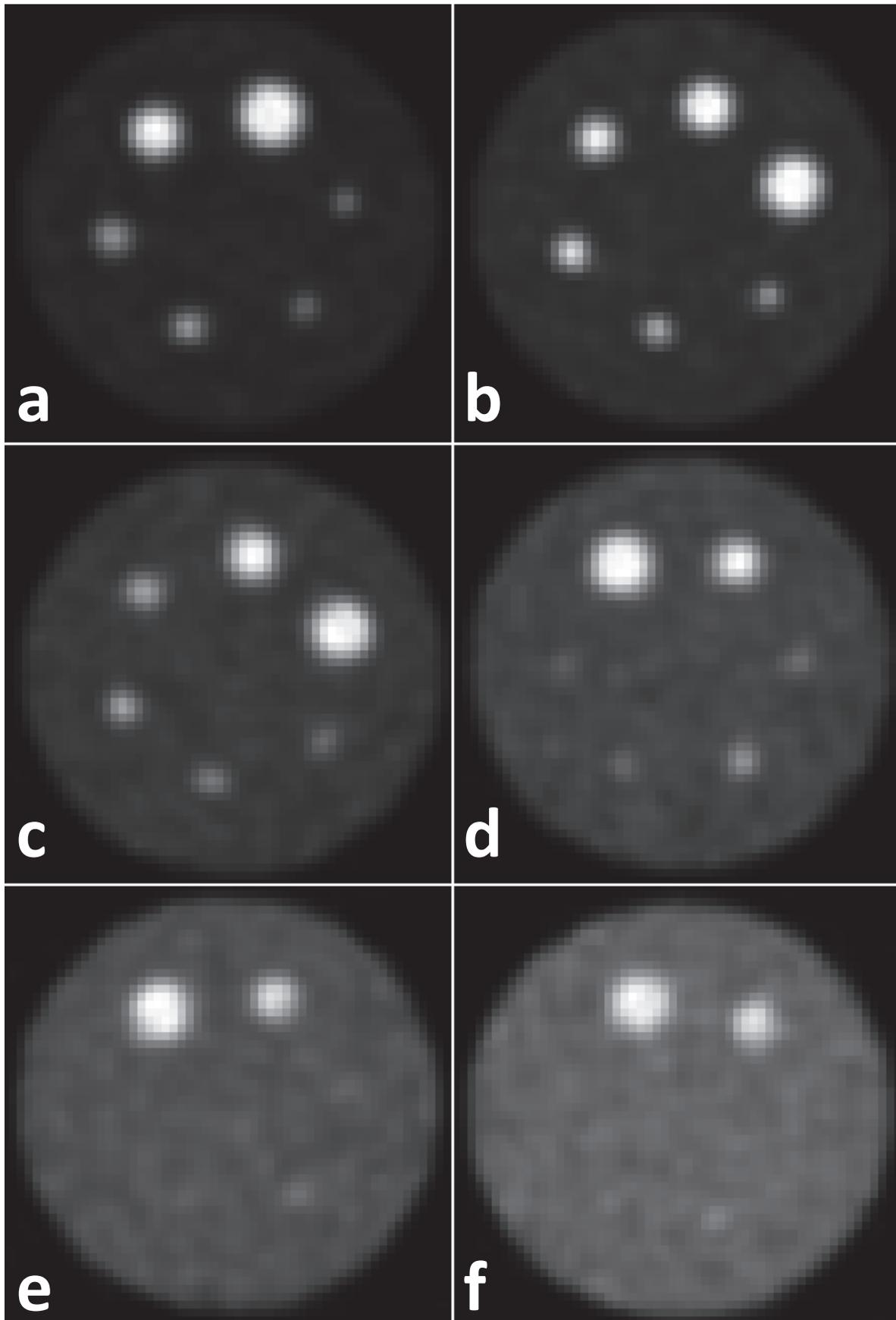


Figure 27: Images TEP du fantôme avec les rapports «  $T_{\text{activité}} / B_{\text{activité}}$  » suivants : 22 pour (a), 15 pour (b), 10 pour (c), 8 pour (d), 6 pour (e) et 4 pour (f).

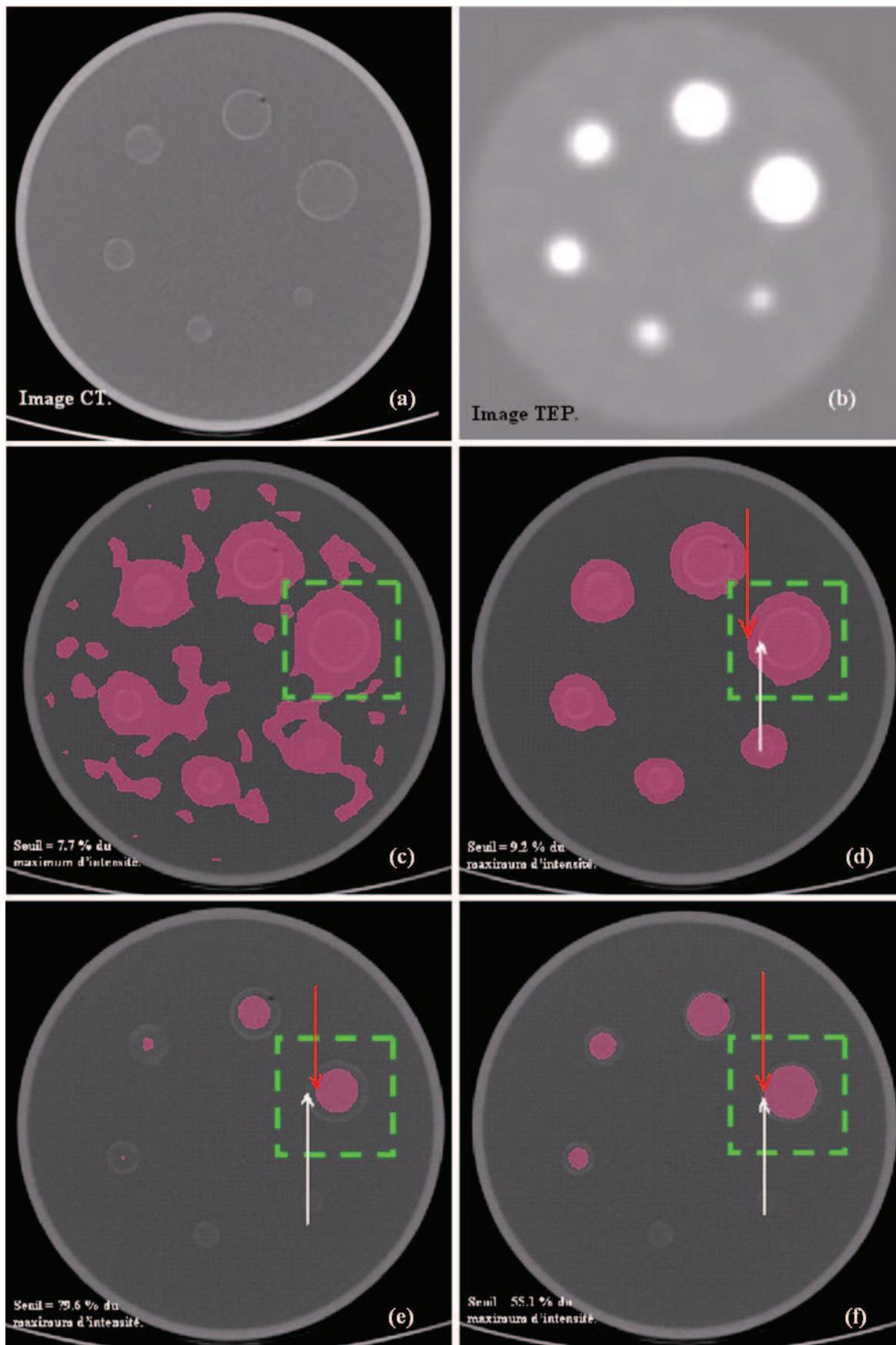


Figure 28: (a) : image TDM ; (b) : image TEP ; (c), (d), (e) et (f) : fusion des images TEP et TDM et test des seuils jusqu'à avoir le seuil retenu dans l'image (f).

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

$T_{activité} / B_{activité}$	Air TDM (mm <sup>2</sup> )	Air TEP (mm <sup>2</sup> )	$T_{moy}$	$T_{min}$	$T_{max}$	$B_{moy}$	$B_{min}$	$B_{max}$	Seuil	% $T_{moy}$	% $T_{max}$
22	660	672	24408	14211	32767	1603	1321	1851	14075	57,67	42,95
15	660	672	24732	14223	32767	2132	1952	2405	14100	57,01	43,03
10	660	672	18562	10418	25256	2424	2022	2716	10000	53,87	39,59
8	660	656	12442	8197	15597	2199	1865	2537	8000	64,30	51,29
6	660	656	10229	6383	12791	2419	2167	2847	6300	61,59	49,25
4	660	656	7534	5593	9637	2640	2221	2950	5500	73,00	57,07

Tableau 5: Données numériques qui ont servi pour l'ajustement des fonctions.

Dans le Tableau 5, « Air TDM » représente la valeur de la surface de la sphère sur l'image TDM. « Air TEP » représente la valeur de la surface de la sphère sur l'image TEP la plus proche à la valeur de « Air TDM » correspondante. « Seuil » représente la valeur du seuil qui a donnée la valeur de « Air TEP » la plus proche à la valeur de « Air TDM ». Ensuite, les paramètres «  $T_{moy}$  », «  $T_{min}$  », «  $T_{max}$  », «  $B_{moy}$  », «  $B_{min}$  » et «  $B_{max}$  » sont cherchés pour remplacer «  $T_{activité} / B_{activité}$  » qui caractérise l'image TEP. «  $T_{moy}$  », «  $T_{min}$  » et «  $T_{max}$  » représentent respectivement la moyenne, le minimum et le maximum d'intensité des pixels qui représentent la zone de « Air TEP » dans l'image TEP. «  $B_{moy}$  », «  $B_{min}$  » et «  $B_{max}$  » représentent respectivement la moyenne, le minimum et le maximum d'intensité des pixels de l'image TEP qui forment une région de 672 mm<sup>2</sup> au milieu du cylindre entre les six sphères de différentes tailles. « % $T_{moy}$  » représente le « Seuil » en fonction du pourcentage de «  $T_{moy}$  » :  $\%T_{moy} = (Seuil \times 100) / T_{moy}$ . De même, « % $T_{max}$  » représente le « Seuil » en fonction du pourcentage de «  $T_{max}$  » :  $\%T_{max} = (Seuil \times 100) / T_{max}$ .

Une fois toutes les valeurs du Tableau 5 remplies, nous avons utilisé le logiciel « Microsoft Excel » pour une représentation graphique du seuil en fonction des caractéristiques des images. Puis, par régression, nous avons cherché les équations mathématiques qui interpolent le mieux ces points. Nous avons trouvé beaucoup de relations pouvant être utilisées comme des « fonctions d'ajustement du seuil ». La Figure 29 illustre une « fonction d'ajustement du seuil » trouvée entre « Seuil » et «  $T_{moy}$  » / «  $B_{moy}$  ». Cette relation est de la forme :

$$Seuil = -48,123(T_{moy}/B_{moy})^2 + 1641,5(T_{moy}/B_{moy}) + 617,19 \quad (22)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9751$ .

La Figure 30 illustre une « fonction d'ajustement du seuil » entre « % $T_{moy}$  » et «  $T_{moy}$  » / «  $B_{moy}$  ». Cette relation est de la forme :

## CHAPITRE 3 : ETUDES SUR FANTOMES

$$\%T_{moy} = 80,231(T_{moy}/B_{min})^{-0,1337} \quad (23)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,6058$ .

Dans « *Annexe E* » se trouvent quelques relations déterminées. Ainsi que dans l'« *Annexe F* » se trouvent les calculs des barres d'erreur.

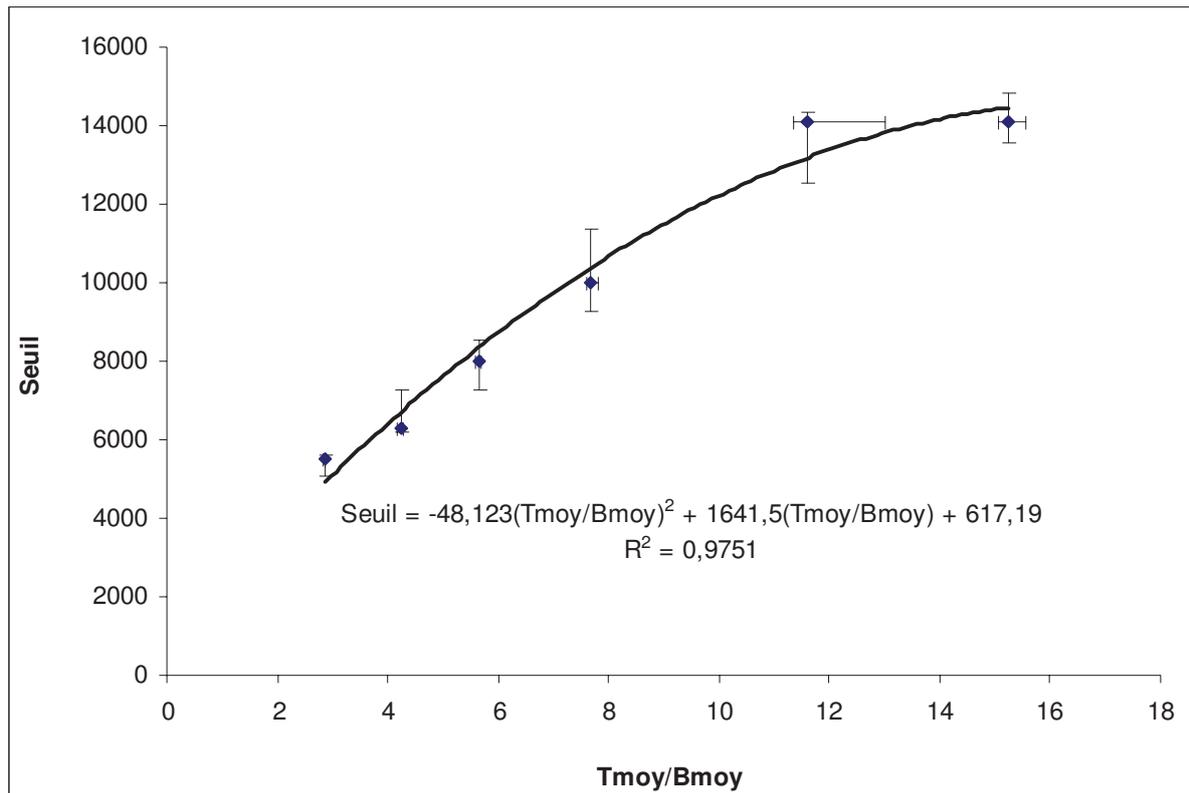


Figure 29: Seuil en fonction de  $(T_{moy}/B_{moy})$ .

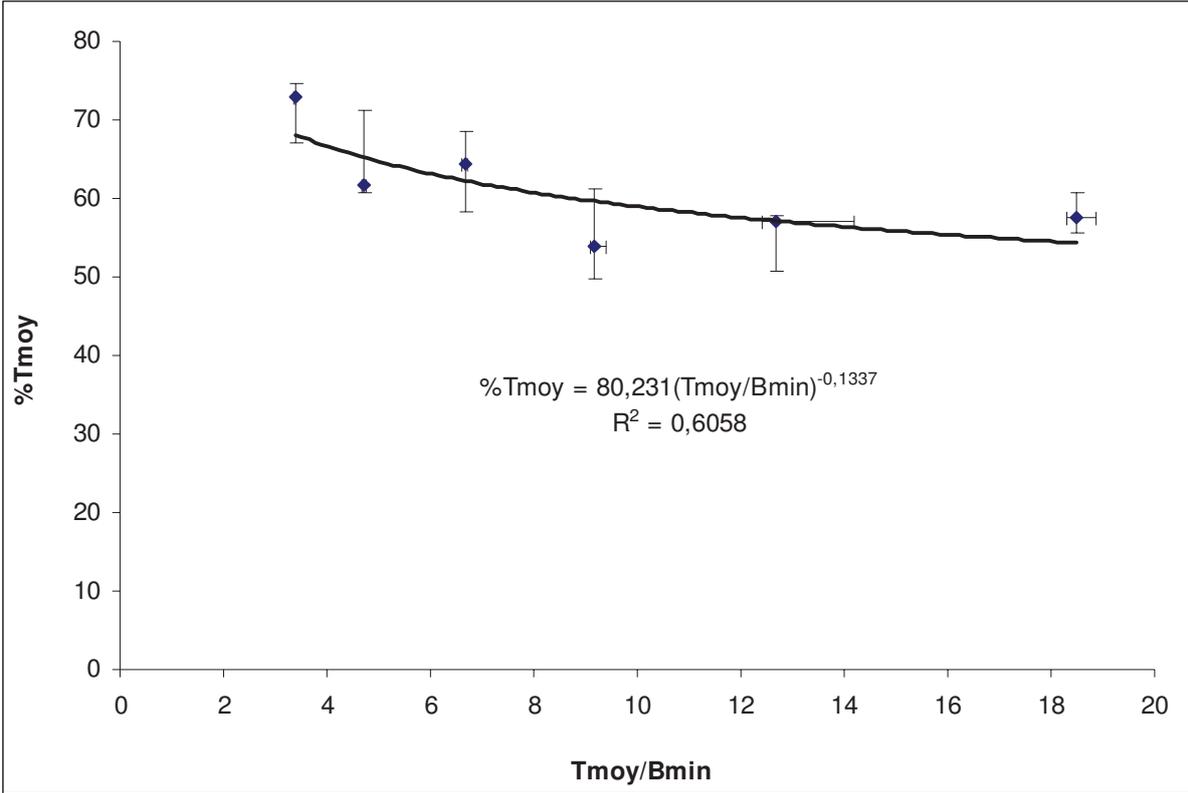


Figure 30: %Tmoy en fonction de (Tmoy/Bmin).

# Chapitre 4 :

# Etudes sur patients

Ce chapitre développe l'exécution et l'application de l'idée d'optimisation de la segmentation proposée dans la partie « 2.7 » du deuxième chapitre. Cette optimisation est effectuée de deux manières différentes. La première consiste à utiliser les mesures des tumeurs réelles sur leurs images TDM pour optimiser l'ajustement de la fonction de seuillages des méthodes de seuillages adaptatifs. La deuxième consiste à optimiser cette fonction en utilisant les mesures histologiques des tumeurs réséquées par chirurgie.

On rappelle que, pour améliorer et optimiser les techniques de segmentation par seuillages adaptatifs, des études tentent de remplacer les fantômes qui sont formés par des sphères creuses et des cylindres, par des fantômes ayant des formes et des caractéristiques les plus proches du corps humain [58, 89-91]. Ceci permet une plus grande précision lors de l'ajustement des seuils adaptatifs. Mais même si on arrive au maximum d'optimisation de ces fantômes, ils ne pourront jamais représenter parfaitement le corps du patient, car dans les fantômes, seul l'effet anatomique est représenté et il manque toujours l'aspect fonctionnel. Des problèmes apparaîtront lorsqu'on appliquera ces méthodes en clinique pour aborder les tumeurs réelles de formes complexes et hétérogènes. De plus, en clinique, le bruit de fond pulmonaire est aussi hétérogène, ce qui pose un problème pour le choix de la place de la région d'intérêt. Par ailleurs, nous avons remarqué qu'il n'y a aucune étude qui utilise les données histologiques comme référence pour servir à l'ajustement des seuils adaptatifs. Par contre, toutes les études ayant déjà utilisé ces données histologiques comme référence pour l'imagerie TEP avaient pour but soit de comparer différentes techniques de segmentation, soit de valider des algorithmes de segmentation [38, 51, 109-117]. D'où l'idée de notre travail, de

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

---

faire l'optimisation des méthodes de seuillages adaptatifs en ajustant les fonctions de seuillages directement à partir du corps humain au lieu d'essayer de changer et d'améliorer un fantôme qui représenterait ce corps.

### 4.1. Données

#### 4.1.1. Patients

À partir des bases de données du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS), parmi les patients qui ont bénéficié d'une TEP-TDM au 18FDG, nous avons inclus dans notre étude 54 patients présentant un total de 65 lésions pulmonaires. Ces tumeurs sont choisies à partir de nos critères d'inclusion et d'exclusion. Ces critères changent suivant la base de données utilisée comme référence pour notre algorithme de segmentation automatique. Concernant l'utilisation des images TDM comme référence, nous avons inclus 38 lésions de 27 patients différents. Par contre, concernant l'utilisation des mesures anatomopathologiques des tumeurs comme référence, nous avons inclus 27 lésions de 27 patients différents.

#### 4.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les données ont été obtenues à partir de la base de données des examens au 18FDG de la machine Philips Gemini du CHLS. Nous avons analysé les examens effectués entre juin 2007 et juin 2010. Seules les lésions pulmonaires suspectes (nodules et/ou masses pulmonaires isolées) présentant une fixation pathologique de 18FDG ont été considérées. Les lésions sélectionnées devaient être situées dans la partie supérieure des poumons (pour limiter l'effet des mouvements respiratoires) et avoir un diamètre inférieur à 4,5 cm. En outre, les patients avec une atélectasie pulmonaire, les patients ayant déjà été traités par radiothérapie ou par chimiothérapie, ainsi que les lésions d'aspect nécrotiques ou présentant un aspect faisant envisager une extension rapide, ont été exclus de cette étude.

Les lésions ont été divisées en deux groupes, suivant la référence utilisée pour déterminer la « *fonction d'ajustement du seuil* ». Pour le premier groupe où la référence est basée sur les images TDM des examens TEP/TDM, nous avons choisi les lésions d'une façon

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

---

bien spécifique : leurs tailles sur leurs images TDM devaient correspondre le plus à leurs tailles sur leurs images TEP. Les lésions devaient présenter une fixation homogène de FDG sur leurs images TEP et des contours bien délimités sur leurs images TDM. Pour le deuxième groupe, basé sur les mesures histologiques des lésions réséquées chirurgicalement, les lésions étaient sélectionnées seulement si leur axe majeur était approximativement parallèle au plan transversal du patient. En outre, le délai compris entre l'examen TEP/TDM et la chirurgie ne devait pas excéder une durée d'un mois.

### 4.1.3. Recherche des données

Pour rechercher les comptes rendus des examens TEP/TDM des patients, nous avons utilisé une base de données informatisées nommée « *GERA* », produite par la société Thélème, qui est installée depuis 2004 dans le service de médecine nucléaire du CHLS. Pour rechercher les comptes rendus anatomopathologiques des patients, nous avons utilisé la base de données « *Cristal Net* » des Hospices Civils de Lyon. Pour récupérer les données numériques des images des patients qui ont répondu à nos critères, nous avons utilisé la console « *PACS General Electric* » du CHLS.

### 4.1.4. Examens FDG-TEP/TDM

Les examens ont été réalisés en utilisant l'appareil de tomographie par émission de positons hybride *PET/CT Gemini de Philips*. Cet appareil est installé dans le service de médecine nucléaire du CHLS depuis janvier 2005. Les images TEP ont été acquises avec un *FOV* de 576 mm et une largeur de voxel de 4 mm. Les images TDM ont été obtenues en respiration libre, avec une incrémentation de 5 mm entre deux coupes successives. Le balayage allait de la base du crâne jusqu'à la racine des cuisses, avec trois minutes en moyenne par pas. Les patients étaient à jeun depuis au moins six heures avant l'examen. Une glycémie capillaire était réalisée dans les 30 minutes précédant l'injection. Les patients ont ensuite attendu allongés au repos au moins 45 minutes après l'injection d'une dose de 5 MBq/Kg de  $^{18}\text{F}$ FDG et avant l'acquisition des images TEP/TDM. Enfin, les images TEP ont été reconstruites avec correction de l'atténuation selon la carte des  $\mu$  par le logiciel *RAMLA 3D* de la société Philips.

### 4.2. Seuillages adaptatifs à partir des images TDM

Dans cette partie, nous avons fait l'ajustement pour la segmentation automatique en utilisant les lésions pulmonaires qui répondent aux critères du premier groupe. Dans ce cas, la référence est basée sur les tailles des lésions déterminées à partir de leurs images TDM. Nous avons réussi à inclure 38 lésions de 27 patients dans ce groupe. Ainsi, pour chaque lésion, nous avons choisi l'une de ses coupes TDM qui la traversait par son milieu. Puis, par fusion, nous avons cherché la coupe TEP correspondante à la coupe TDM choisie. Ensuite, nous avons délimité manuellement la lésion à partir de son image TDM. Et pour trouver les « *fonctions d'ajustement du seuil* », nous avons suivi le même principe exposé dans le troisième chapitre de cette thèse (pour faire l'ajustement à partir du fantôme). Mais cette fois ci, nous avons comparé les surfaces des lésions réelles sur leurs images (surface sur TDM avec surface sur TEP pour différentes valeurs de seuils) au lieu de comparer les contours des sphères du fantôme sur leurs images.

#### 4.2.1. Fusion en utilisant le logiciel « *Amide* »

Après avoir sélectionné les lésions de ce premier groupe, il a fallu choisir, pour chaque lésion, une coupe d'image TDM et chercher son image TEP correspondante. Pour cette raison il faut utiliser un logiciel de fusion automatique, mais il est très important de comprendre comment fonctionne ce logiciel pour pouvoir sélectionner la bonne coupe TEP correspondante car la fusion automatique seule ne suffit pas pour choisir cette coupe TEP.

Les paramètres importants d'une image TDM sont l'épaisseur de coupe et l'incrément entre les coupes. L'épaisseur représente la hauteur de la coupe qui contient les informations acquises sous forme d'atténuation des radiations, alors que l'incrément représente la distance qui ne contient pas d'information et qui se trouve entre deux coupes consécutives. Il faut noter alors, qu'il n'y a pas d'incrément entre les coupes des images TEP acquises en modalité 3D.

Les paramètres des images de notre machine Gemini TEP/TDM de Philips sont une épaisseur de coupe TEP de 4 mm et un incrément de 5 mm entre deux coupes TDM successives. Dans ces conditions, pour qu'on puisse trouver pour chaque coupe TDM qui nous intéresse sa correspondance parmi les coupes TEP, on a utilisé le logiciel « *Amide* »

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

---

[121] qui fait une fusion automatique de toutes les coupes des images TDM avec toutes les coupes des images TEP.

Ce logiciel positionne tout d'abord sur un repère toutes nos coupes TEP de l'examen, chacune d'épaisseur 4 mm. Il divise ensuite chaque coupe TEP en 5, chacune d'épaisseur de 0,8 mm pour avoir plus de précision dans la fusion, car l'incrément entre deux coupes d'images TDM consécutive est de 5 mm, et non pas de 4 mm. Puis il trouve pour chaque coupe TEP de 0,8 mm son image TDM correspondante. De cette manière, deux coupes TEP adjacentes peuvent avoir une même image TDM correspondante.

### 4.2.2. Méthode et résultats

Pour ajuster la fonction de seuillage en utilisant les images TDM comme référence, nous avons pris de chaque lésion sélectionnée une coupe transversale TDM (Figure 31.a). Puis, pour trouver la coupe TEP correspondante (Figure 31.c), nous avons utilisé le logiciel « *Amide* » qui a fait une fusion automatique des images TEP et TDM. Pour mieux comprendre les démarches que nous avons suivies pour déterminer la « *fonction d'ajustement du seuil* », on illustre la façon avec laquelle nous avons rempli les cases du Tableau 6. Tout d'abord, nous avons segmenté manuellement la lésion sur sa coupe TDM (Figure 31.d) pour avoir une valeur de la surface représentée par « *Surf TDM* » dans le Tableau 6. Puis nous avons testé plusieurs valeurs de niveaux de gris utilisées comme seuil pour la segmentation de la lésion sur son image TEP, jusqu'à retenir la valeur du seuil qui nous donne la surface de la lésion sur son image TEP la plus proche de « *Surf TDM* ». Dans le tableau 6, « *Surf TEP* » représente la surface de la lésion sur l'image TEP (Figure 31.e) qui correspond à la valeur de la surface la plus proche à « *Surf TDM* ». « *Seuil* » représente la valeur moyenne entre la valeur maximale et la valeur minimale de niveaux de gris donnent une surface égale à « *Surf TEP* ». « *Tmax* » et « *Tmoy* » représente respectivement l'intensité maximale et la valeur moyenne des intensités de pixels qui forment la région « *Surf TEP* » de l'image TEP. « *%Tmoy* » représente le pourcentage de la valeur du « *Seuil* » par rapport à la valeur du « *Tmoy* » :  $\%Tmoy = (\text{Seuil} \times 100) / Tmoy$ . « *minBmin* » représente le minimum entre les deux valeurs d'intensités minimales des pixels de chaque région pulmonaire de l'image TEP (lobes droits et gauches). Pour préciser les régions pulmonaires sur la coupe TEP, nous avons utilisé un masque retiré de la coupe TDM correspondante (Figure 31.b). Puis nous avons diminué la

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

---

surface du masque en supprimant une marge à la frontière des poumons pour que l'effet du mouvement ne perturbe pas le repérage de l'intérieur des poumons sur la coupe TEP. Il faut noter qu'à la place de « *minBmin* », il est possible de choisir d'autres paramètres comme la moyenne d'intensité dans ces régions : « *moyBmoy* ». De plus, on peut chercher le seuil en fonction du pourcentage de « *Tmax* » :  $\%Tmax = (Seuil \times 100) / Tmax$ .

Le Tableau 6 regroupe les informations numériques de 38 lésions qui ont servi à ajuster les fonctions de seuillages en utilisant les images TDM comme référence. On remarque que la valeur maximale de « *Surf TDM* » est 1528 mm<sup>2</sup>. « *Tmax* » varie entre 4870 et 32767. « *minBmin* » varie entre 125 et 1100. « *Tmoy* » varie entre 3925 et 21756. Le seuil « *Seuil* » varie entre 2975 et 12538. « *%Tmoy* » varie entre 49,52 % et 88,15 %, ce qui fait une plage de variation du seuil égale à 38,63 %.

Dans la Figure 32, nous trouverons les points qui représentent les valeurs de « *%Tmoy* » en fonction de « *Tmoy/minBmin* » du Tableau 6. Ainsi par régression, nous avons trouvé la fonction mathématique de la courbe de tendance qui représente la relation entre ces paramètres. Cette relation est :

$$\%Tmoy = 130,93(Tmoy/minBmin)^{-0,2314} \quad (24)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,8104$ .

Cette relation peut être utilisée comme la « *fonction d'ajustement du seuil* », et elle peut être utilisée itérativement pour segmenter des tumeurs de limites inconnues sur leurs images TEP, qui seront caractérisées par leurs paramètres « *Tmoy/minBmin* ».

Nous avons généré ci-dessous une autre fonction d'ajustement du seuil plus précise (en améliorant le coefficient de détermination  $R^2$ ).

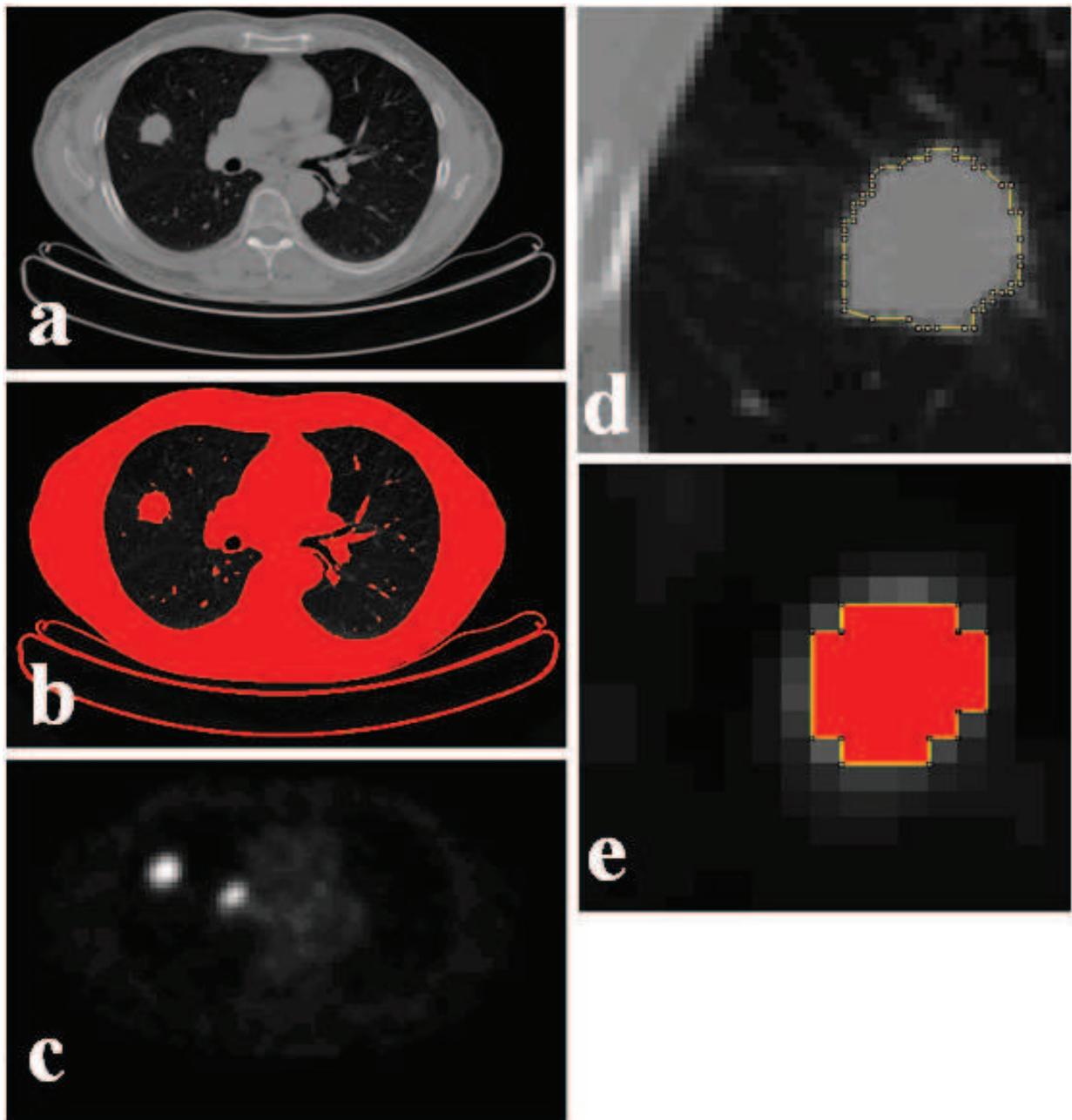


Figure 31: a : image TDM d'un nodule pulmonaire; b : masque pulmonaire (en rouge) retiré de l'image TDM ; c : image TEP sur laquelle on veut appliquer le masque ; d : Surface de la lésion trouvée sur l'image TDM (« Surf TDM ») ; e : Surface de la lésion trouvée sur l'image TEP (« Surf TEP »).

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

Lésion #	Surf TDM (mm <sup>2</sup> )	Surf PET (mm <sup>2</sup> )	Seuil	Tmoy	Tmax	minBmin	Tmax/minBmin	Tmoy/minBmin	%Tmoy
1	316	320	6850	11921	16945	375	45,2	31,8	57,46
2	268	272	3650	7653	13110	200	65,6	38,3	47,69
3	129	112	2975	4362	5415	200	27,1	21,8	68,20
4	336	338	11438	19827	32767	1100	29,8	18,0	57,68
5	696	688	9638	21756	32767	125	262,1	174,0	44,30
6	257	256	6538	11907	17264	200	86,3	59,5	54,90
7	256	256	8425	14445	22250	350	63,6	41,3	58,32
8	219	224	12538	20620	32767	800	41,0	25,8	60,80
9	337	336	4800	10489	19599	275	71,3	38,1	45,76
10	375	368	7838	18641	32767	250	131,1	74,6	42,05
11	145	144	4513	6436	8512	325	26,2	19,8	70,12
12	514	512	8425	15209	20273	350	57,9	43,5	55,39
13	102	96	5438	6169	7343	875	8,4	7,1	88,15
14	92	96	5675	6705	7894	750	10,5	8,9	84,64
15	78	80	4838	5983	7640	650	11,8	9,2	80,86
16	112	96	5238	6029	7132	475	15,0	12,7	86,88
17	122	128	4650	5482	6842	500	13,7	11,0	84,82
18	330	320	6438	8453	12094	625	19,4	13,5	76,16
19	154	144	4038	4958	5734	775	7,4	6,4	81,44
20	340	336	6338	8013	10104	825	12,2	9,7	79,10
21	263	272	4325	6056	8871	625	14,2	9,7	71,42
22	1371	1376	4863	9821	16529	200	82,6	49,1	49,52
23	1528	1520	5913	11102	14782	175	84,5	63,4	53,26
24	1382	1376	5788	9731	13174	225	58,6	43,2	59,48
25	894	896	4713	8221	12148	200	60,7	41,1	57,33
26	280	272	3913	6258	9362	575	16,3	10,9	62,52
27	485	480	5013	9711	14843	200	74,2	48,6	51,62
28	380	368	5950	9471	13804	375	36,8	25,3	62,82
29	121	128	3100	3925	4870	525	9,3	7,5	78,98
30	220	224	8250	11472	16302	850	19,2	13,5	71,91
31	233	240	3025	4602	6786	250	27,1	18,4	65,73
32	245	240	3500	5361	7922	225	35,2	23,8	65,29
33	301	304	5288	7994	11935	375	31,8	21,3	66,15
34	1204	1200	7225	14191	20252	300	67,5	47,3	50,91
35	177	176	3600	4997	6874	350	19,6	14,3	72,04
36	310	304	4450	7854	13041	175	74,5	44,9	56,66
37	1005	1008	8850	16933	23734	225	105,5	75,3	52,26
38	557	560	5375	10226	16318	300	54,4	34,1	52,56

Tableau 6: Données qui ont servi à tracer les fonctions ajustées à partir des images TDM.

Dans la Figure 33, on trouve les points qui représentent les valeurs de « %Tmoy » en fonction de « Tmax/minBmin » du Tableau 6. Ainsi par régression, nous avons trouvé la fonction mathématique de la courbe de tendance qui représente la relation entre ces paramètres. Cette relation est :

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

---

$$\%Tmoy = 136,09(Tmax/minBmin)^{-0,219} \quad (25)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,8688$ .

Dans la Figure 34, on trouve les points qui représentent les valeurs de «  $Tmax$  » en fonction de «  $Tmoy$  » du Tableau 6. Ainsi par régression linéaire, nous avons trouvé la fonction mathématique de la droite de tendance qui représente la relation entre ces deux paramètres. Cette droite est :

$$Tmax = 1,6432(Tmoy) - 1634,8 \quad (26)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9648$ .

En associant les deux fonctions (25) et (26), on obtient la fonction suivante :

$$\%Tmoy = 136,09 [1,6432 (Tmoy/minBmin) - 1634,8/minBmin]^{-0,219} \quad (27)$$

avec un coefficient de détermination qu'on ne peut pas chercher cette fois ci automatiquement à partir du logiciel « *Excel* » ; donc ce coefficient est cherché manuellement (voir « *Annexe G* ») et il a la valeur :  $R^2 = 0,8205$ .

On remarque une amélioration du coefficient de détermination par rapport à l'équation (24) ; cela nous a poussé à utiliser l'équation (27) comme « *fonction d'ajustement du seuil* » trouvée par notre technique. Cette fonction va être validée dans ce qui suit. Dans la Figure 35, on trouve cette fonction dessinée sur « *MATLAB* » en trois dimensions.

Dans la Figure 36, on trouve une mauvaise relation du « *Seuil* » en fonction de «  $Tmoy/moyBmoy$  », ce qui n'est pas le cas pour la fonction (22) du troisième chapitre. Nous montrons dans le cinquième chapitre de cette thèse que cette différence entre ces deux fonctions démontre la non-validité de l'utilisation des fantômes pour l'ajustement. D'autres relations déterminées sont reportées par ailleurs dans l'« *Annexe H* ».

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

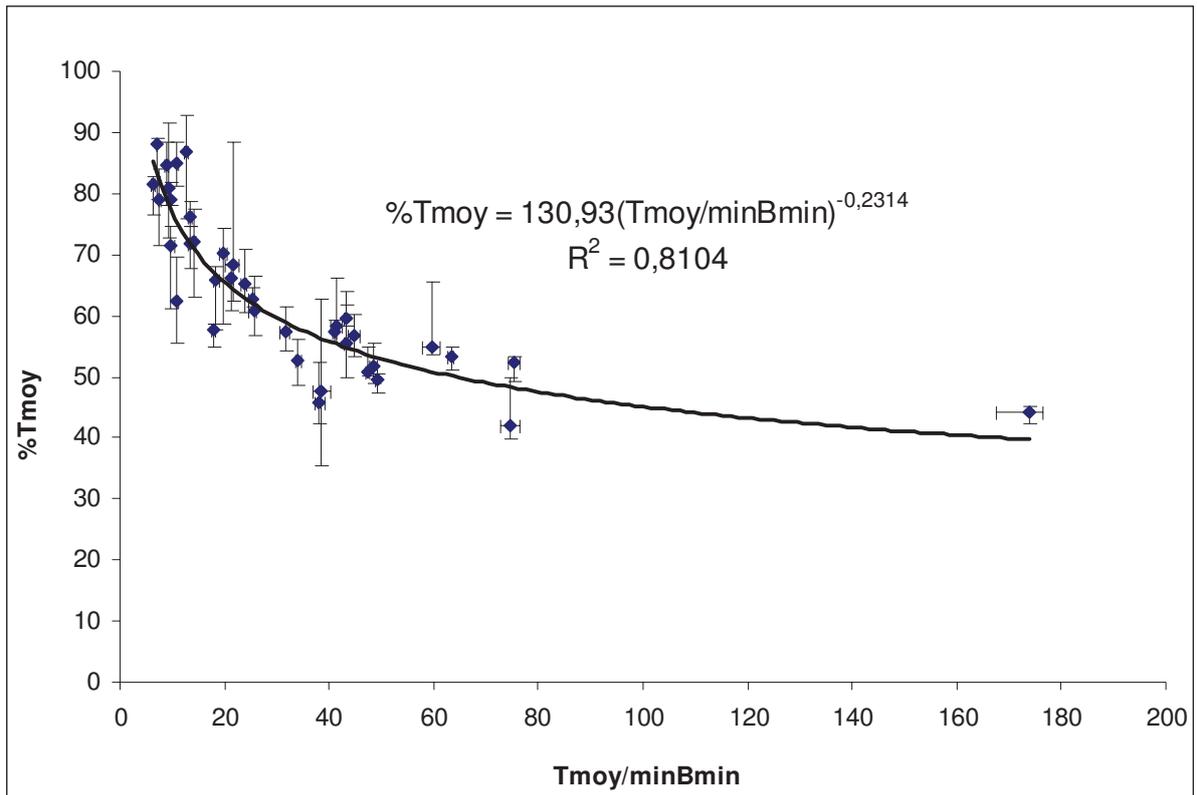


Figure 32: Référence : images TDM : « %Tmoy » en fonction de « Tmoy/minBmin ».

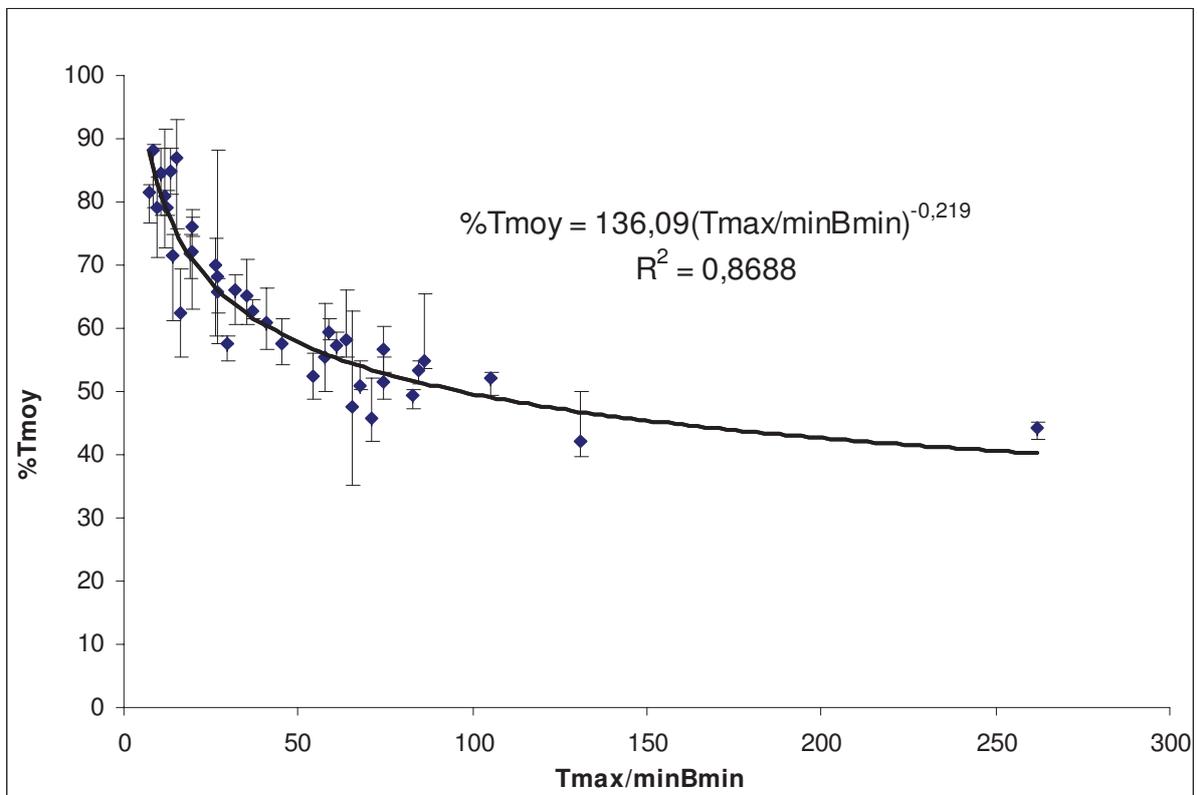


Figure 33: Référence : images TDM : « %Tmoy » en fonction de « Tmax /minBmin ».

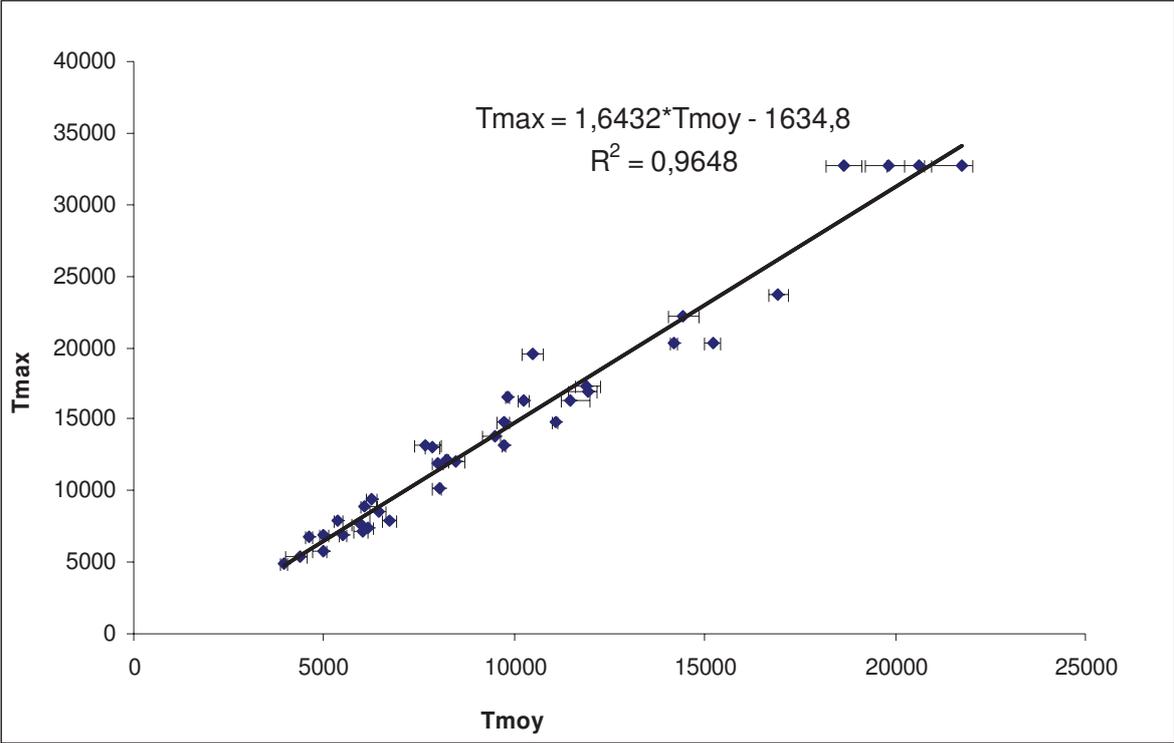


Figure 34: Référence : images TDM : « Tmax » en fonction de « Tmoy ».

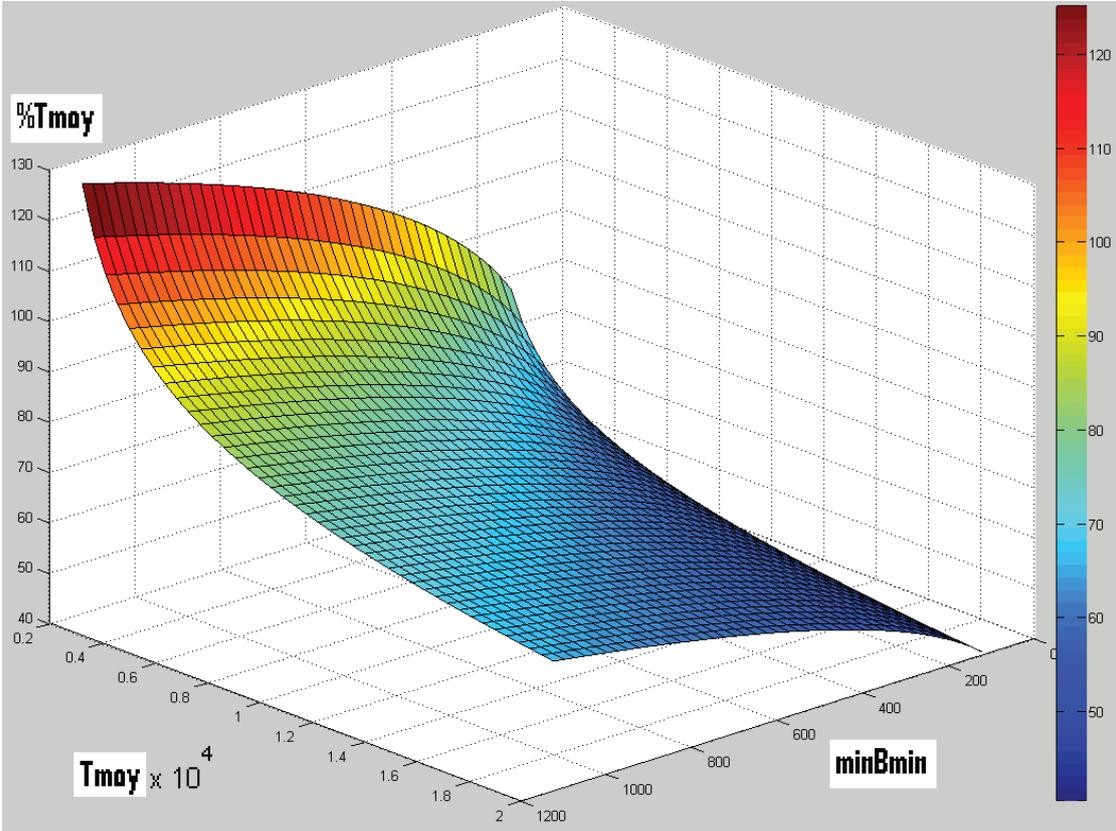


Figure 35: La fonction (27) à trois dimensions.

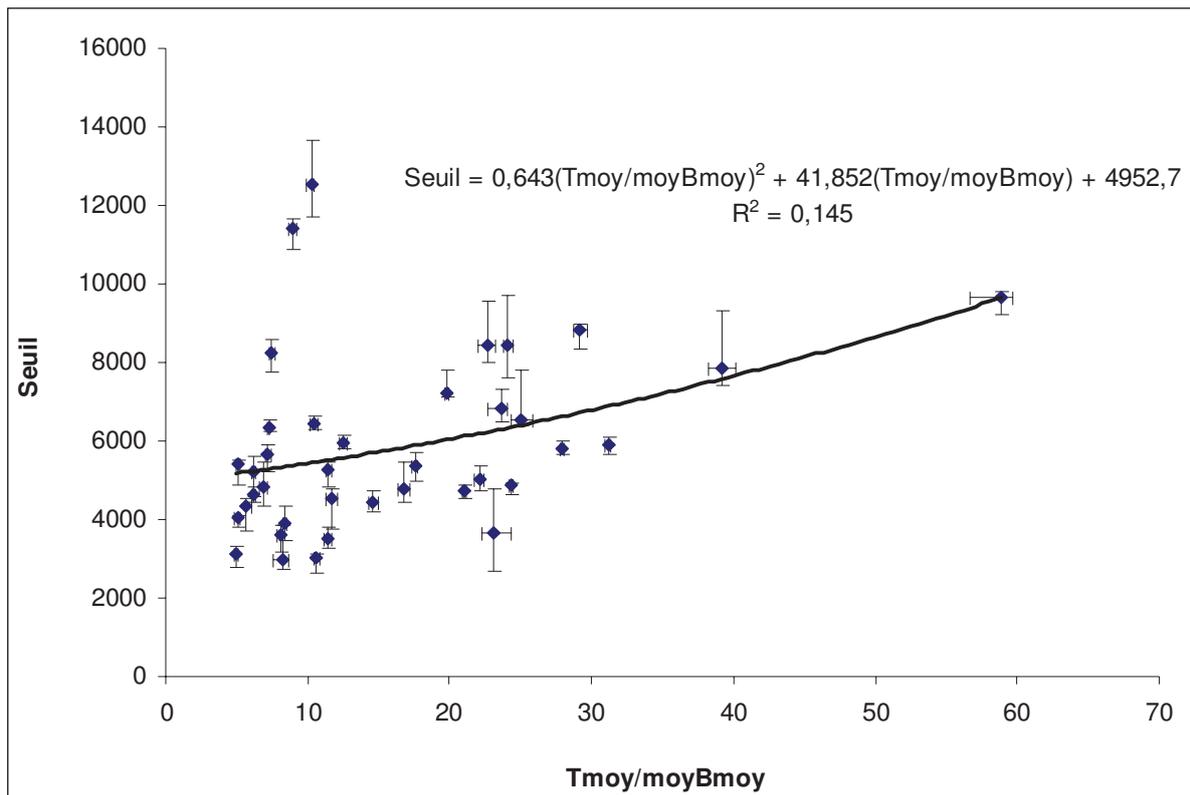


Figure 36: Référence : images TDM : « Seuil » en fonction de « Tmoy/moyBmoy ».

### 4.3. Seuillages adaptatifs à partir des mesures histologiques

Dans cette partie, nous décrivons l'ajustement de la segmentation automatique en utilisant les lésions pulmonaires qui répondent aux critères du deuxième groupe. Dans ce cas, la référence est basée sur la taille des lésions, et est déterminée à partir de leurs mesures histologiques. Nous avons réussi à inclure 27 lésions de 27 patients différents dans ce groupe. Pour chaque lésion, nous avons choisi la coupe TEP dans laquelle la lésion a sa taille maximale. Puis pour plusieurs tests avec différentes valeurs du seuil pour la segmentation de la tumeur sur l'image TEP, nous avons retenu la valeur moyenne de seuil qui donne la valeur du grand axe sur l'image TEP (« *Gd axe TEP* » du Tableau 7) la plus proche de la valeur du grand axe trouvée par les mesures histologiques (« *Gd axe hist* » du Tableau 7). Ce seuil est appelé « *Seuil* » dans le Tableau 7. Ensuite, tout le reste est déterminé de la manière décrite dans la partie « 4.2 ».

### 4.3.1. Examen anatomopathologique

Après orientation et ablation, la pièce opératoire est adressée à l'état frais, non fixée, au laboratoire d'anatomopathologie. Dès son arrivée, un examen macroscopique sur pièce fraîche est réalisé pour localiser la tumeur et permettre une congélation de tissu tumoral et de tissu sain dans des délais adéquats pour conservation dans la tumoraux-thèque du Centre de Ressources Biologiques des HCL. La résection est ensuite fixée dans du formol-aldéhyde par injection dans les voies bronchiques permettant de restituer le volume pulmonaire. Après 24 à 48h, un examen macroscopique minutieux est réalisé sur pièce fixée : prélèvement des tranches de sections bronchiques et vasculaires, dissection de l'arbre bronchique à la recherche de lésions endo-bronchiques et de ganglions péri-bronchiques, découpe du tissu pulmonaire à la recherche d'autres localisations et analyse des rapports de la tumeur avec la plèvre pariétale si réséquée au contact. La tumeur est mesurée sur tissu frais puis sur tissu fixé dans les 3 plans de l'espace avec un double décimètre. Les prélèvements (limites de résection, tumeur, tissu sain, ganglions, plèvre) sont inclus en paraffine après fixation, puis traités pour l'examen microscopique. Dans l'« Annexe J », nous trouverons des images des pièces opératoires pour ces procédures.

### 4.3.2. Orientation des pièces

Pour ce deuxième groupe de cas, les lésions sont sélectionnées et incluses dans l'étude seulement si leurs axes majeurs sont approximativement parallèles au plan transversal du patient. Or, les rapports anatomopathologiques nous donnent les valeurs de mesure des trois axes de chaque lésion (pièce opératoire) réséquée, mais ne nous donnent pas avec précision la position de la lésion dans le corps du patient. Alors, on a besoin de vérifier que l'axe majeur d'une lésion est parallèle au plan transversal du patient, sauf dans le cas où la lésion est approximativement sphérique (car elle aura son axe majeur dans tous les directions). Dans ce cas, la lésion sera automatiquement incluse dans l'étude sans tester son orientation. Dans les cas contraires, pour vérifier la bonne orientation de la lésion dans le corps du patient, nous avons utilisé le logiciel « *3D-DOCTOR* ». Ce logiciel d'imagerie peut donner un volume 3D à partir d'une liste de coupes 2D successives. Nous avons alors supposé que la forme de la lésion réséquée est semblable à sa forme évidente à partir des images TDM. Ainsi, nous avons utilisé les images TDM des examens TEP/TDM pour reconstruire un volume en 3D de la

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

pièce en utilisant le logiciel « *3D-DOCTOR* ». Puis, en utilisant ce logiciel, nous avons basculé manuellement la pièce dans l'espace jusqu'à la position de la visualisation de la direction de son axe majeur. Le logiciel affiche dans une fenêtre, par rapport à la position du plan transverse initial, les valeurs des angles basculés pour arriver à cette position finale. On retient la lésion pour l'étude, seulement dans le cas où son axe majeur est approximativement ( $\pm 20^\circ$  suivant les trois directions de l'espace) parallèle au plan transversal du patient. La Figure 37 illustre un exemple de test d'orientation d'une tumeur en utilisant le logiciel « *3D-DOCTOR* ».

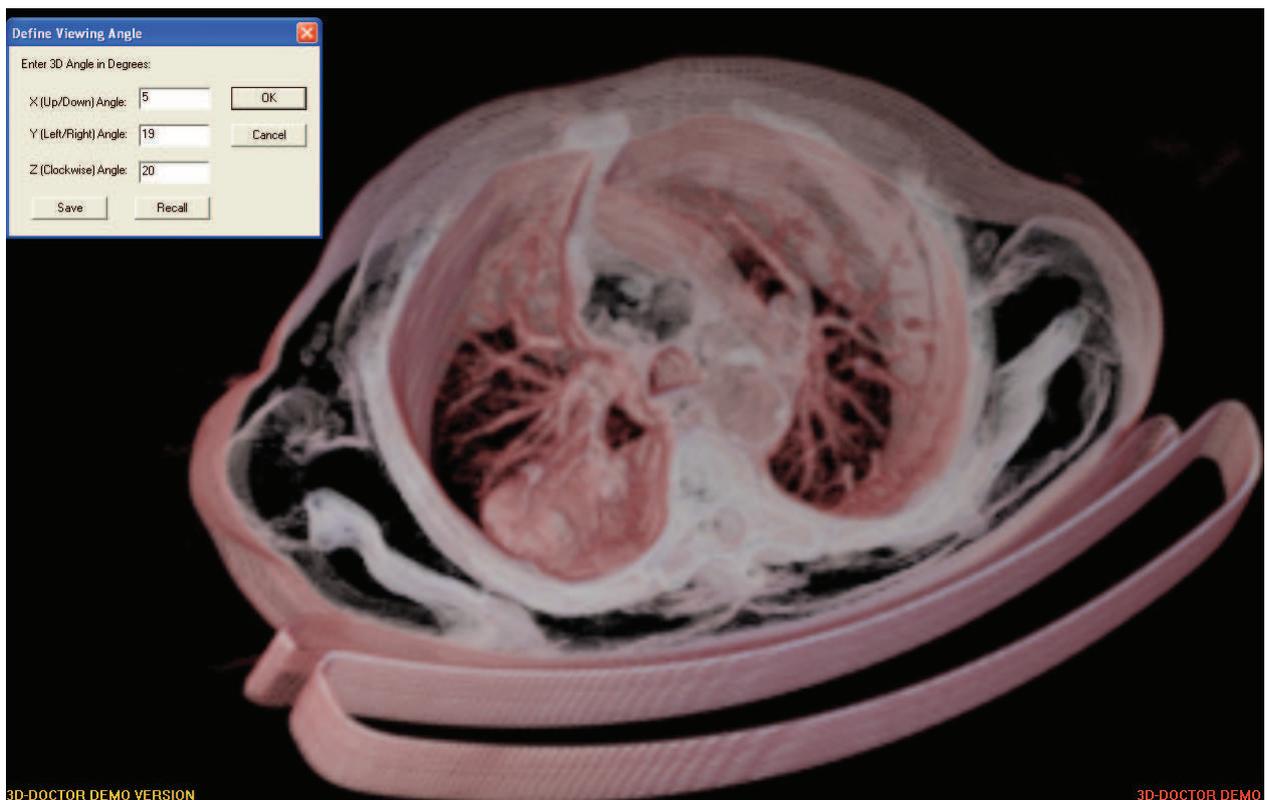


Figure 37: Illustration d'un exemple d'utilisation du logiciel « *3D-DOCTOR* ».

### 4.3.3. Résultats

Le Tableau 7 regroupe les informations numériques de 27 lésions qui ont servi à ajuster une fonction de seuillage, en utilisant les mesures anatomopathologiques comme référence. Parmi ces lésions, le grand axe des mesures histologiques (« *Gd axe hist* ») a une valeur maximale égale à 45 mm. Les valeurs des grands axes trouvés sur les images TEP (« *Gd axe TEP* ») ont des valeurs proches à celles du « *Gd axe hist* ». « *Tmax* » varie entre 2319 et 32767. « *minBmin* » varie entre 151 et 776. « *Tmoy* » varie entre 2752 et 19372. Le

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

seuil « *Seuil* » varie entre 1900 et 9963. « *%Tmoy* » varie entre 41,91 % et 92,73 %, ce qui fait une plage de variation du seuil égale à 50,82 %.

Dans la Figure 38 sont indiqués les points qui représentent les valeurs de « *%Tmoy* » en fonction de « *Tmoy/minBmin* » du Tableau 7. Ainsi par régression, nous avons trouvé la fonction mathématique de la courbe de tendance qui représente la relation entre ces paramètres. Cette relation est :

$$\%Tmoy = 152,93(Tmoy/minBmin)^{-0,2697} \quad (28)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,6479$ .

Lésion #	Gd axe hist (mm)	Gd axe TEP (mm)	seuil	Tmoy	Tmax	minBmin	Tmax/minBmin	Tmoy/minBmin	%Tmoy
39	28	29	8925	15308	22525	776	29.03	19.73	58.30
40	28	29	5300	7334	9856	632	15.59	11.60	72.27
41	12	11	4350	4691	5050	378	13.36	12.41	92.73
42	32	31	5738	11486	19072	541	35.25	21.23	49.96
43	25	25	5700	8220	10726	295	36.36	27.86	69.34
44	15	14	2538	2752	2939	392	7.50	7.02	92.22
45	40	39	7913	12427	16671	394	42.31	31.54	63.68
46	16	18	2713	3235	3771	151	24.97	21.42	83.86
47	22	22	2163	3474	4925	279	17.65	12.45	62.26
48	12	14	2575	2792	3152	374	8.43	7.47	92.23
49	42	42	3550	5150	6875	464	14.82	11.10	68.93
50	20	20	1900	2089	2319	195	11.89	10.71	90.95
51	25	26	5325	10225	16864	263	64.12	38.88	52.08
52	12	13	5725	6562	8282	560	14.79	11.72	87.24
53	25	26	5125	7954	11020	335	32.90	23.74	64.43
54	20	20	4800	5257	6018	467	12.89	11.26	91.31
55	18	18	2750	3860	5190	360	14.42	10.72	71.24
56	35	36	5563	13273	26035	202	128.89	65.71	41.91
57	19	20	3700	5524	8556	179	47.80	30.86	66.98
58	35	36	8688	15689	22146	464	47.73	33.81	55.38
59	18	18	5813	7737	10208	350	29.17	22.11	75.13
60	25	25	3625	5502	7816	167	46.80	32.95	65.89
61	28	28	6063	11656	19445	191	101.81	61.03	52.02
62	25	26	5938	10046	15994	193	82.87	52.05	59.11
63	45	47	7138	12494	22176	406	54.62	30.77	57.13
64	24	23	2625	3587	5403	278	19.44	12.90	73.18
65	32	32	9963	19372	32767	316	103.70	61.30	51.43

Tableau 7: Données qui ont servi à tracer les fonctions ajustées à partir des mesures histologiques.

Cette relation peut être utilisée comme la « *fonction d'ajustement du seuil* », itérativement pour segmenter des tumeurs de limites inconnues sur leurs images TEP, qui seront caractérisées par leurs paramètres « *Tmoy/minBmin* ». Dans ce qui suit, nous avons

## CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

---

généralisé une autre fonction d'ajustement du seuil plus précise en améliorant le coefficient de détermination  $R^2$ .

Dans la Figure 39 sont indiqués les points qui représentent les valeurs de « % $T_{moy}$  » en fonction de «  $T_{max}/minB_{min}$  » du Tableau 7. Ainsi par régression, nous avons trouvé la fonction mathématique de la courbe de tendance qui représente la relation entre ces paramètres. Cette relation est :

$$\%T_{moy} = 151,62(T_{max}/minB_{min})^{-0,2406}. \quad (29)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,7414$ .

Dans la Figure 40 sont indiqués les points qui représentent les valeurs de «  $T_{max}$  » en fonction de «  $T_{moy}$  » du Tableau 7. Ainsi par régression linéaire, nous avons trouvé la fonction mathématique de la droite de tendance qui représente la relation entre ces deux paramètres. Cette droite est :

$$T_{max} = 1,7327(T_{moy}) - 1903,8. \quad (30)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9587$ .

En associant les deux fonctions (29) et (30), on obtient la fonction d'ajustement suivante :

$$\%T_{moy} = 151,62 [1,7327 (T_{moy}/minB_{min}) - 1903,8/minB_{min}]^{-0,2406}. \quad (31)$$

avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9855$  (ce coefficient est déterminé manuellement).

Ce qui montre une très grande amélioration de la précision par rapport à l'équation (28).

Dans la Figure 41 on montre une mauvaise relation du «  $Seuil$  » en fonction de «  $T_{moy}/moyB_{moy}$  », ce qui n'est pas le cas pour la fonction (22) du troisième chapitre. Dans ce qui suit, cette différence démontre la non-validité de l'utilisation des fantômes pour l'ajustement.

Une autre relation déterminée est reportée par ailleurs dans l'« *Annexe I* ».

CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

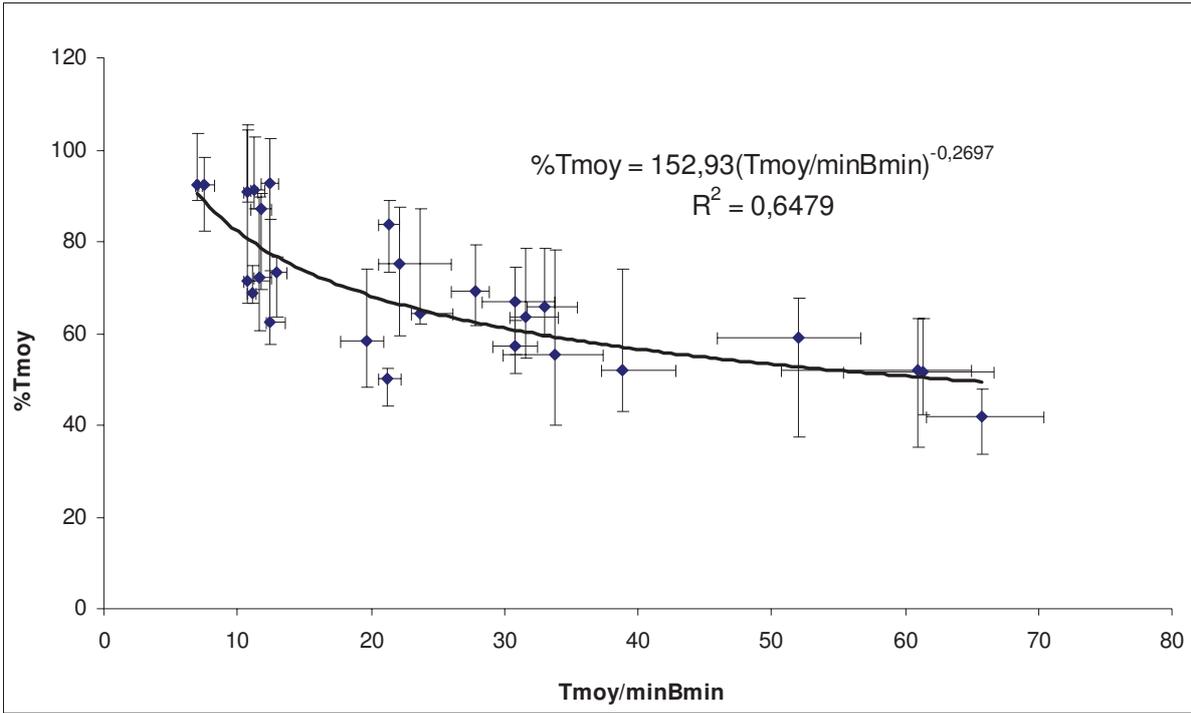


Figure 38: Référence : mesures histologiques : «% Tmoy » en fonction de « Tmoy/minBmin ».

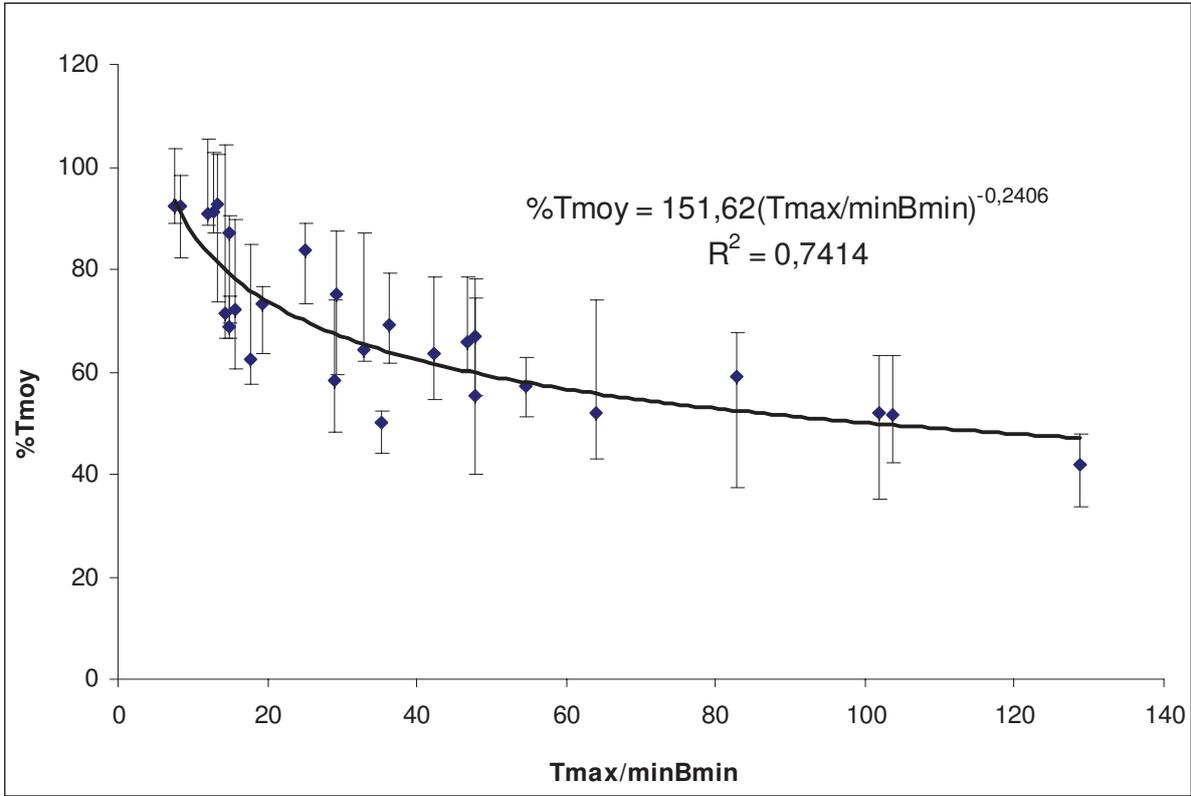


Figure 39: Référence : mesures histologiques : «% Tmoy » en fonction de « Tmax/minBmin ».

# CHAPITRE 4 : ETUDES SUR PATIENTS

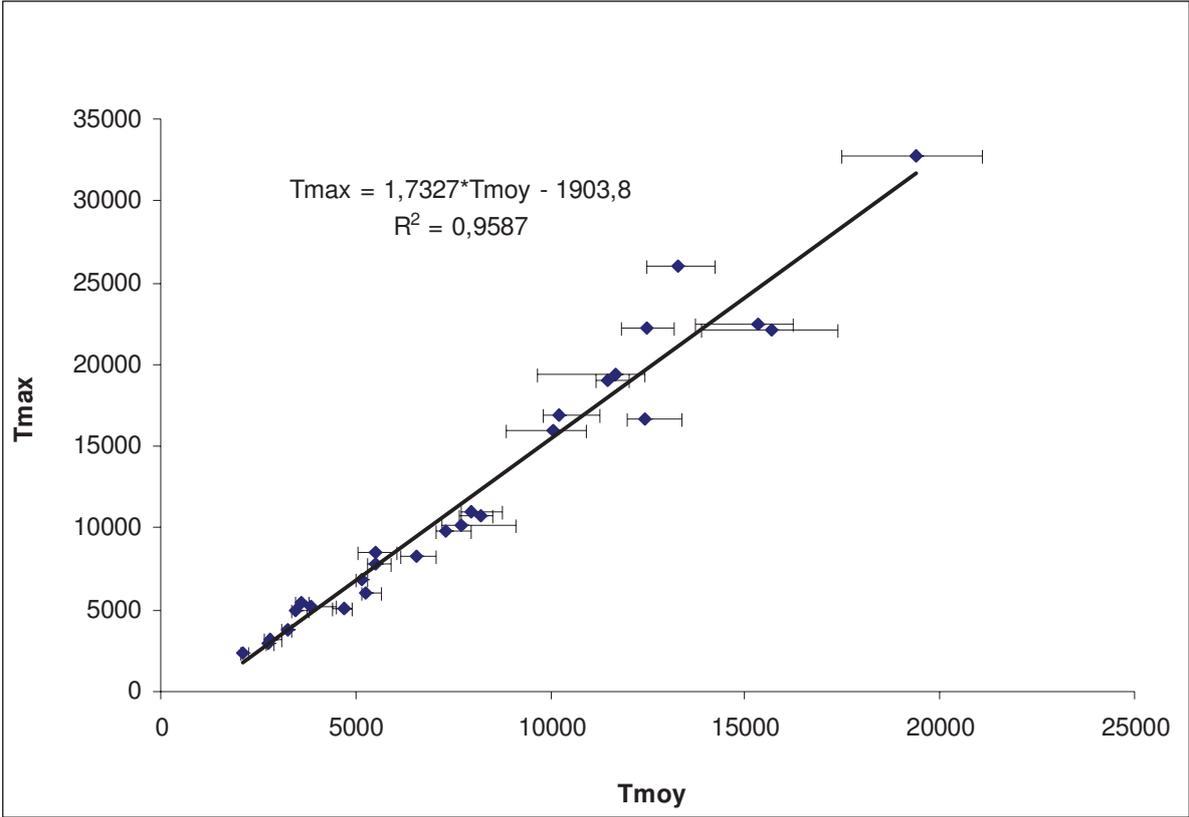


Figure 40: Référence : mesures histologiques : « Tmax » en fonction de « Tmoy ».

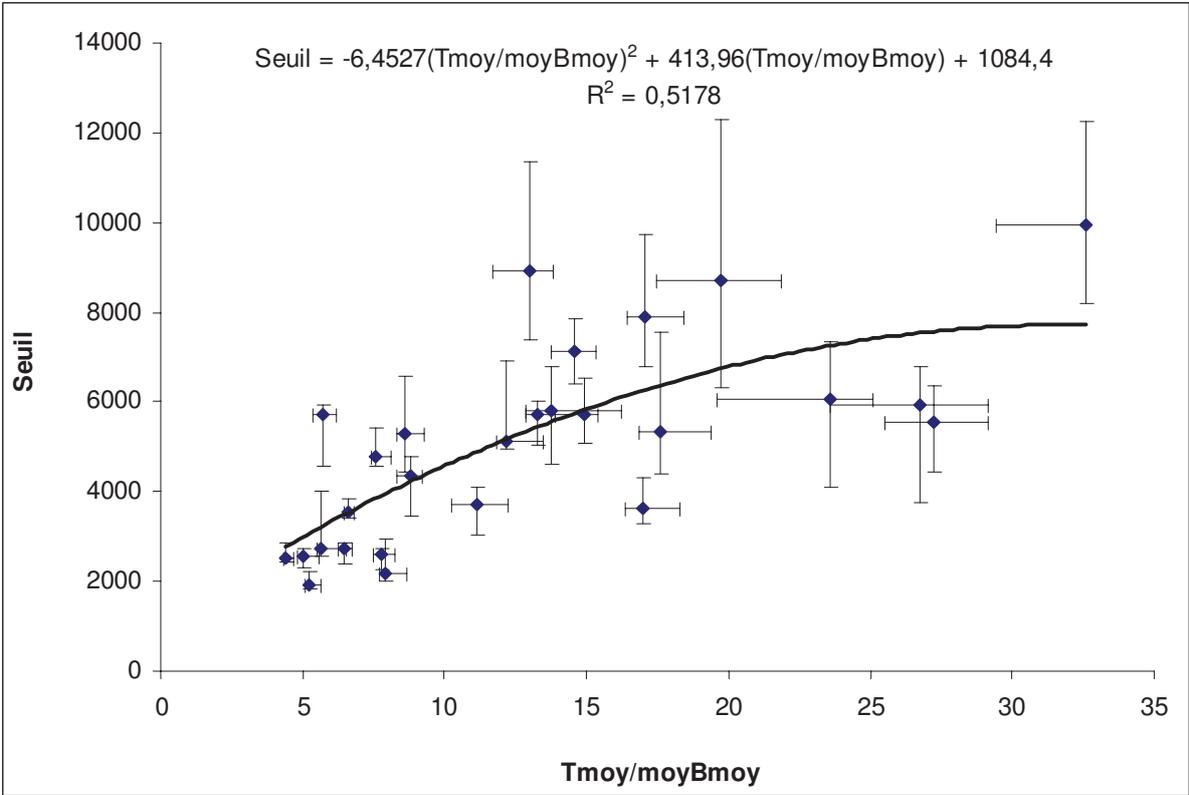


Figure 41: Référence : mesures histologiques : « Seuil » en fonction de « Tmoy/moyBmoy ».

# Chapitre 5 : Validation

Dans ce chapitre, nous décrivons la validation de la fonction ajustée par l'utilisation des mesures sur les images TDM des tumeurs réelles (la fonction (27) du quatrième chapitre). Cette validation est faite en utilisant le deuxième groupe de tumeurs et en comparant les tailles trouvées par notre méthode avec celles déduites des images TDM et des mesures histologiques. De plus, nous avons comparé la fonction validée à celle qui est ajustée à partir des mesures histologiques (la fonction (31) du quatrième chapitre) puis à la fonction que nous avons déjà déterminé à partir d'un fantôme (fonction (23) du le troisième chapitre). Enfin, nous avons testé l'efficacité de notre technique pour la détection des extensions tumorales.

### 5.1. Validation de la fonction TDM

Pour la validation de notre technique de segmentation par ajustement du seuil, nous avons procédé à la validation de l'une des « *fonctions d'ajustement du seuil* », ajustée par l'utilisation des images TDM comme référence (le premier groupe de lésions). Nous avons choisi de valider une fonction du premier groupe (la fonction (27)) et non pas celle du deuxième groupe de lésions (la fonction (31)), afin de pouvoir utiliser les mesures histologiques de la série de tumeurs du deuxième groupe pour faire la comparaison. Parmi les fonctions ajustées par l'utilisation des images TDM comme référence, nous avons choisi de valider la fonction (27) qui a le meilleur coefficient de détermination.

## CHAPITRE 5 : VALIDATION

---

Pour faire cette validation à partir des 27 lésions du second groupe, nous avons uniquement sélectionné celles qui présentaient des segmentations sans ambiguïtés sur leurs images TDM. Ce choix est fait pour qu'on puisse délimiter avec précision les tumeurs sur leurs images TDM. Nous avons donc trouvé 19 tumeurs utilisables pour la validation. Nous avons regroupé ces tumeurs en deux groupes suivant leurs tailles : 13 tumeurs ont une valeur de grand axe, trouvée par les mesures histologiques (« *Gd axe hist* »), comprise entre 20 et 45 mm, et 6 tumeurs ont une valeur de « *Gd axe hist* » inférieure ou égale à 20 mm.

### 5.1.1. Comparaison avec des mesures histologiques puis TDM

En utilisant la fonction (27) ajustée avec notre technique, nous avons segmenté sur les images TEP chacune des 19 tumeurs sélectionnées. Puis, nous avons comparé les résultats de notre technique aux résultats trouvés à partir de leurs images TDM et à partir de leurs mesures histologiques.

Pour chaque tumeur, nous avons choisi la coupe TEP transversale qui représente la plus grande surface de la tumeur. Puis, par fusion, nous avons pris la coupe TDM correspondante. Dans les Tableaux 8 et 9, « *Surf TDM* » représente la surface de la tumeur trouvée sur son image TDM avec une segmentation manuelle. « *Surf TEP* » représente la surface de la tumeur trouvée sur l'image TEP avec notre algorithme de segmentation en utilisant la fonction d'ajustement (27). Après quelques itérations, les valeurs de « *Tmoy* », « *%Tmoy* », « *Seuil* » et « *Surf TEP* » convergent vers des valeurs constantes. La valeur finale de « *Surf TEP* » sera la surface de la tumeur trouvée avec notre technique de segmentation. Ainsi, « *Gd axe TEP* » représente la valeur du grand axe de la surface « *Surf TEP* » de l'image TEP. La Figure 42 montre les itérations suivies pour segmenter la tumeur numéro « 58 » des Tableaux 7 et 9. La Figure 42.a montre l'image TDM de la tumeur. La Figure 42.b montre l'image TEP correspondante de la tumeur. La Figure 42.c montre un zoom de la tumeur sur l'image TEP en marquant en rouge le pixel qui a la valeur du maximum d'intensité (« *Tmax* » = 22146). Pour la première itération, on n'obtient pas de valeur initiale pour « *Tmoy* » ; pour cela on donne à « *Tmoy* » la valeur de « *Tmax* » (« *Tmoy* » = 22146). Puis, nous insérons les valeurs de « *Tmoy* » et de « *minBmin* » (« *minBmin* » = 464) dans l'équation (27), et nous obtenons « *%Tmoy* » = 52,88 % du moyen d'intensité, ce qui correspond à un seuil « *Seuil* »

## CHAPITRE 5 : VALIDATION

---

= 11711. Les pixels rouges de la Figure 42.d représentent la tumeur segmentée avec ce seuil. La valeur moyenne de l'intensité de ces pixels est égale à 17385 («  $T_{moy}$  » = 17385). La Figure 42.e. représente le résultat de la deuxième itération (avec «  $\%T_{moy}$  » = 55,92 % et «  $Seuil$  » = 9722). La valeur de «  $T_{moy}$  » de la Figure 42.e est égale à 16214. À la troisième itération (avec «  $\%T_{moy}$  » = 56,83 % et «  $Seuil$  » = 9215) on a une convergence vers une surface constante de la tumeur sur l'image TEP : «  $Surf_{TEP}$  » = 624 mm<sup>2</sup>. Ainsi, nous avons mesuré le grand axe qui passe par cette surface de l'image TEP, et nous avons trouvé une valeur de «  $Gd_{axe\ TEP}$  » égale à 35,7 mm.

Pour comparer les grands axes et les surfaces nous avons utilisé les pourcentages de différences relatives suivantes :

$$\Delta Vs\ Gd\ axe = \left( \frac{Gd\ axe\ TEP - Gd\ axe\ hist}{Gd\ axe\ hist} \right) \times 100 \quad (32)$$

$$\Delta Vs\ Surf = \left( \frac{Surf\ TEP - Surf\ TDM}{Surf\ TDM} \right) \times 100 \quad (33)$$

Dans le Tableau 8, pour les lésions de grand axe inférieur ou égal à 20 mm, le pourcentage de différence relative «  $\Delta Vs\ Gd\ axe$  » varie entre -5,6 et +60 % avec une moyenne de +33,5 % et un écart-type de  $\pm 22,1$ . Par contre, «  $\Delta Vs\ Surf$  » varie entre -11,2 et +99,5 % avec une moyenne de +37,9 % et un écart-type de  $\pm 36,8$ .

Dans le Tableau 9, pour les lésions de grand axe compris entre 20 et 45 mm, notre technique de segmentation a bien estimé les mesures histologiques. Nous avons trouvé un pourcentage de différence relative «  $\Delta Vs\ Gd\ axe$  » qui varie entre -16,3 et +15,2 % avec une moyenne de +1,5 % et un écart-type de  $\pm 8,4$ . Par contre, «  $\Delta Vs\ Surf$  » varie entre -29,4 et +108,7 % avec une moyenne de +13,0 % et un écart-type de  $\pm 31,9$ .

Donc, nous pouvons conclure qu'en utilisant la fonction (27), notre technique de segmentation des tumeurs pulmonaires sur les images TEP par ajustement de seuil a bien estimé les mesures histologiques pour les lésions de grand axe compris entre 20 et 45 mm (différence relative de +1,5 %  $\pm 8,4$ ). Par contre, il existe un grand écart entre les mesures déterminées par notre technique et celles des pièces opératoires pour les lésions de grand axe inférieur ou égal à 20 mm. Cet écart peut être attribué à l'effet du volume partiel lié à la

## CHAPITRE 5 : VALIDATION

résolution de notre machine TEP/TDM. L'influence de cet effet est beaucoup plus grande pour les petites lésions.

Lésion #	Gd axe hist (mm)	minBmin	Tmoy	%Tmoy	Gd axe TEP (mm)	$\Delta$ Vs Gd axe (%)	Surf TEP (mm <sup>2</sup> )	Surf TDM (mm <sup>2</sup> )	$\Delta$ Vs Surf (%)
41	12	378	4081,7	77,1	17,9	+ 49,2	144	90,6	+ 58,9
46	16	151	2686,7	71,9	25,6	+ 60,0	304	152,4	+ 99,5
48	12	374	2680,3	87,8	17,9	+ 49,2	144	122,2	+ 17,8
50	20	195	1949,3	86,2	25,6	+ 28,0	244	159,3	+ 53,2
52	12	560	6407,7	74,3	14,4	+ 20,0	96	87,9	+ 9,2
55	18	360	4098,0	76,2	17,0	- 5,6	128	144,2	- 11,2
<b>Moyenne:</b>	15	336,3	3650,6	78,9	19,7	+ 33,5	176,7	126,1	+ 37,9
<b>Ecart-type:</b>	± 3,2	± 134,2	± 1457,9	± 6,0	± 4,3	± 22,1	± 72,8	± 28,4	± 36,8

Tableau 8: Validation de la technique de segmentation pour les lésions de grand axe inférieur ou égal à 20 mm.

Lésion #	Gd axe hist (mm)	minBmin	Tmoy	%Tmoy	Gd axe TEP (mm)	$\Delta$ Vs Gd axe (%)	Surf TEP (mm <sup>2</sup> )	Surf TDM (mm <sup>2</sup> )	$\Delta$ Vs Surf (%)
39	28	776	16033,8	63,8	26,8	- 4,3	416	589,1	- 29,4
42	32	541	13026,3	61,9	26,8	- 16,3	416	414,7	+ 0,3
43	25	295	7441,4	62,1	28,8	+ 15,2	384	392,8	- 2,2
45	40	394	11967,8	58,9	41,8	+ 4,5	1056	1064,3	- 0,8
47	22	279	3566,6	75,0	20,0	- 9,1	208	160,7	+ 29,4
51	25	263	10442,9	55,7	25,6	+ 2,4	352	328,2	+ 7,3
53	25	335	7954,2	62,8	25,6	+ 2,4	352	332,3	+ 5,9
58	35	464	16213,8	56,8	35,7	+ 2,0	624	672,9	- 7,3
60	25	167	5040,3	60,7	28,8	+ 15,2	384	184,0	+ 108,7
61	28	191	11198,8	51,1	28,8	+ 2,9	400	309,0	+ 29,4
62	25	193	9476,0	53,3	26,8	+ 7,2	384	296,6	+ 29,5
63	45	406	13169,8	58,0	43,3	- 3,8	848	850,1	- 0,2
65	32	316	19113,9	50,3	32,2	+ 0,6	592	605,6	- 2,2
<b>Moyenne:</b>	29,8	355,4	11126,6	59,3	+ 30,1	+ 1,5	493,5	476,9	+ 13,0
<b>Ecart-type:</b>	± 6,5	± 160,8	± 4326,0	± 6,2	± 6,4	± 8,4	± 223,1	± 256,1	± 31,9

Tableau 9: Validation de la technique de segmentation pour les lésions de grand axe compris entre 20 et 45 mm.

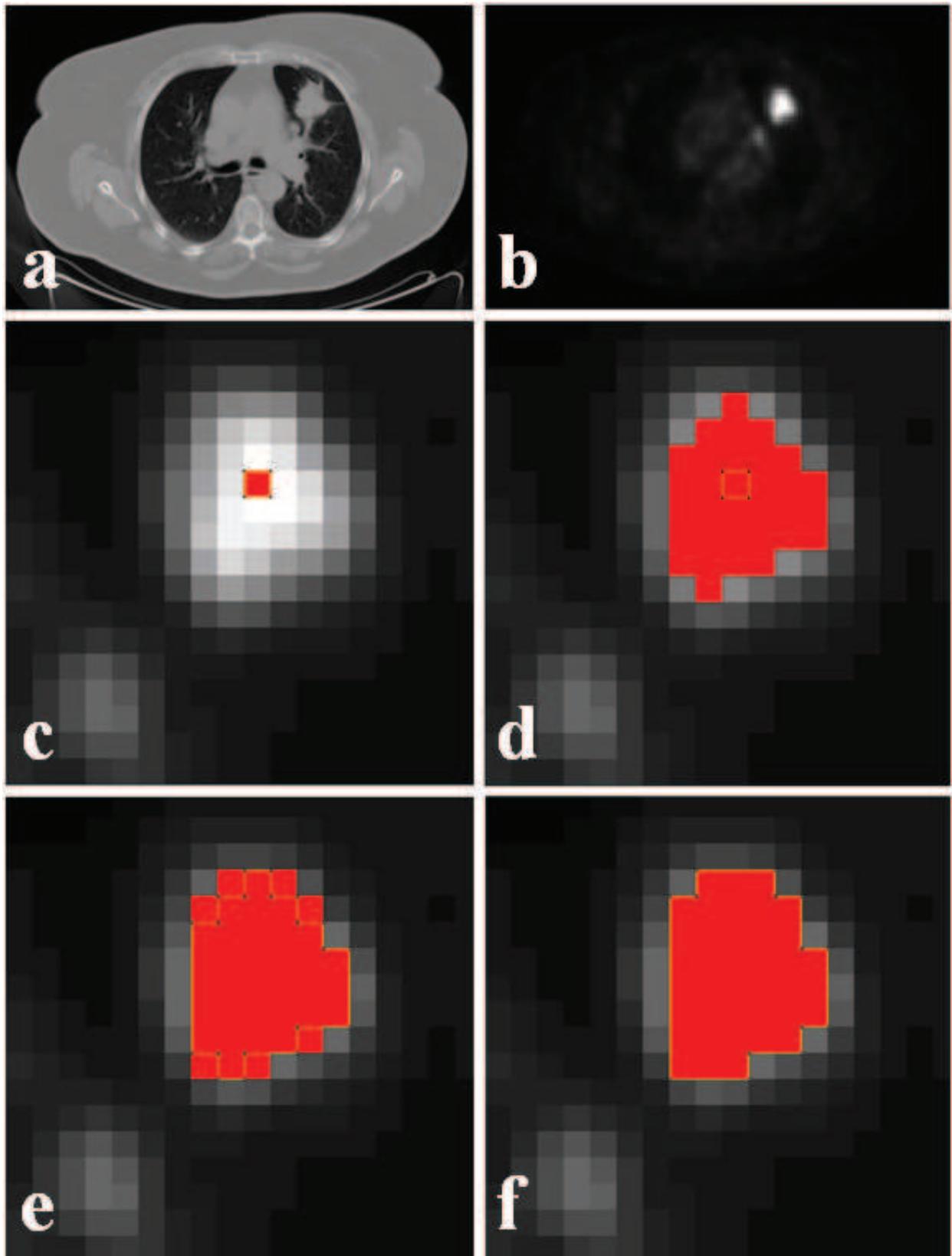


Figure 42: Segmentation de la tumeur « 58 » ; a : image TDM; b : image TEP ; c : zoom sur la tumeur, avec maximum d'intensité en rouge ; d : première itération ; e : deuxième itération ; f : convergence à la troisième itération.

### 5.1.2. Comparaison avec les surfaces histologiques estimées

Dans la partie précédente, pour la validation de notre technique avec les mesures histologiques, nous avons comparé seulement les mesures des grands axes des lésions. Nous n'avons pas appliqué cette comparaison sur les volumes ou sur les surfaces de section des lésions, car nous n'avons pas assez d'informations sur les mesures histologiques. Pour chaque lésion, nous avons seulement la valeur de mesure histologique de son grand axe. Parfois, pour quelques lésions, nous avons les mesures suivant leurs trois axes. Pour avoir une idée des surfaces de section de ces lésions, nous avons utilisé la valeur du grand axe de chaque lésion ainsi que des informations retirées de l'image TEP correspondante. Pour cela, dans les Tableaux 10 et 11, nous avons appelé « *Surf histTEP* » la surface histologique reconstruite en utilisant l'image TEP de la lésion. Pour comprendre comment nous avons déterminé « *Surf histTEP* », nous allons illustrer par un exemple la façon avec laquelle nous avons déterminé cette valeur pour la lésion numéro « 62 ». La valeur de la mesure histologique du grand axe de cette lésion (« *Gd axe hist* ») est égale à 25 mm. Nous avons donc testé plusieurs valeurs de seuil de segmentation sur l'image TEP jusqu'à obtenir une valeur de grand axe de la lésion la plus proche de 25 mm, c'est à dire, 25,6 mm. Cet axe est représenté en couleur jaune dans la Figure 43. La Figure 43.a représente la plus petite surface trouvée pour une valeur de grand axe égale à 25,6 mm (surface égale à 320 mm<sup>2</sup> pour une valeur de seuil maximale égale à 6300). Par contre, la Figure 43.b représente la plus grande surface trouvée pour une valeur de grand axe égale à 25,6 mm (surface égale à 352 mm<sup>2</sup> pour une valeur de seuil minimale égale à 5450). Alors, la Figure 43.c illustre la surface moyenne retenue (« *Surf histTEP* » égale à 336 mm<sup>2</sup> pour une plage de seuil qui varie entre 5825 et 6050).

<b>Lésion #</b>	<b>Gd axe hist (mm)</b>	<b>minBmin</b>	<b>Tmoy</b>	<b>%Tmoy</b>	<b>Surf TEP (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Surf histTEP (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Δ Vs Surf histTEP (%)</b>
41	12	378	4081,7	77,1	144	64	+ 125,0
46	16	151	2686,7	71,9	304	144	+ 111,1
48	12	374	2680,3	87,8	144	80	+ 80,0
50	20	195	1949,3	86,2	244	112	+ 117,9
52	12	560	6407,7	74,3	96	80	+ 20,0
55	18	360	4098,0	76,2	128	160	- 20,0
<b>Moyenne :</b>	15	336,3	3650,6	78,9	176,7	106,7	+ 72,3
<b>Ecart-type :</b>	± 3,2	± 135,6	± 1457,9	± 6,0	± 72,8	± 35,4	± 54,3

Tableau 10: Comparaison avec « *Surf histTEP* » pour les lésions de grands axes inférieurs ou égaux à 20 mm.

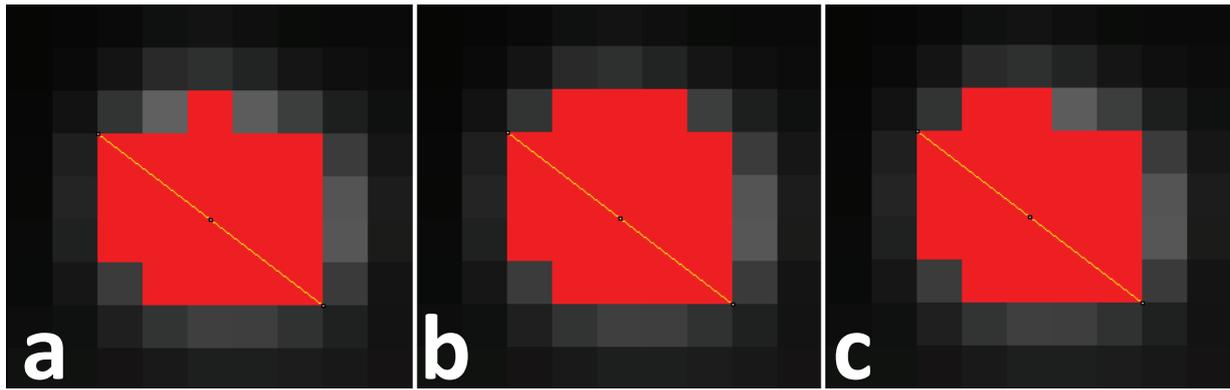


Figure 43: Détermination de « Surf histTEP » ; a : la plus petite surface ; b : la plus grande surface ; c : la surface retenue.

Lésion #	Gd axe hist (mm)	minBmin	Tmoy	%Tmoy	Surf TEP (mm <sup>2</sup> )	Surf histTEP (mm <sup>2</sup> )	Δ Vs Surf histTEP (%)
39	28	776	16033,8	63,8	416	464	- 10,3
42	32	541	13026,3	61,9	416	544	- 23,5
43	25	295	7441,4	62,1	384	288	+ 33,3
45	40	394	11967,8	58,9	1056	960	+ 10,0
47	22	279	3566,6	75,0	208	224	- 7,1
51	25	263	10442,9	55,7	352	368	- 4,3
53	25	335	7954,2	62,8	352	352	0,0
58	35	464	16213,8	56,8	624	672	- 7,1
60	25	167	5040,3	60,7	384	304	+ 26,3
61	28	191	11198,8	51,1	400	368	+ 8,7
62	25	193	9476,0	53,3	384	336	+ 14,3
63	45	406	13169,8	58,0	848	960	- 11,7
65	32	316	19113,9	50,3	592	576	+ 2,8
<b>Moyenne :</b>	29,8	355,4	11126,6	59,3	493,5	493,5	+ 2,4
<b>Ecart-type :</b>	± 6,5	± 160,8	± 4326,0	± 6,2	± 223,1	± 232,8	± 15,3

Tableau 11: Comparaison avec « Surf histTEP » pour les lésions de grands axes compris entre 20 et 45 mm.

« ΔVs Surf histTEP » représente le pourcentage de différence relative entre la surface de la lésion qui est déterminée avec notre technique sur son image TEP, et celle qui est estimée en utilisant la mesure histologique de son grand axe et son image TEP :

$$\Delta Vs Surf histTEP = \left( \frac{Surf TEP - Surf histTEP}{Surf histTEP} \right) \times 100 \quad (34)$$

Dans le Tableau 10, pour les tumeurs de grand axe inférieur ou égal à 20 mm, le pourcentage de différence relative « ΔVs Surf histTEP » varie entre -20 et +125 % avec une

moyenne de +72,3 % et un écart-type de  $\pm 54,3$ . Par contre, dans le Tableau 11, pour les tumeurs de grand axe compris entre 20 et 45 mm, le pourcentage de différence relative «  $\Delta V_s$  Surf histTEP » varie entre -23,5 et +33,3 % avec une moyenne de +2,4 % et un écart-type de  $\pm 15,3$ . Ce qui signifie que notre technique est plus précise pour les tumeurs de grand axe compris entre 20 et 45 mm.

### 5.2. Fonction validée vs fonction histologique

Dans ce qui précède, nous avons montré la validation de la « fonction d'ajustement du seuil » (fonction (27)) qui est ajustée en utilisant les mesures sur les images TDM comme référence. La segmentation des tumeurs sur les images TEP en utilisant la fonction (27) de notre technique a donné des résultats très satisfaisants par comparaison avec les mesures histologiques. Alors, pour avoir une idée sur la précision de la fonction (31) qui est ajustée à partir des mesures histologiques, il suffit de la comparer à la fonction (27) qui est déjà validée.

La Figure 44 illustre en 3 dimensions la différence entre la fonction (27) et la fonction (31). Cette différence est cherchée pour les valeurs de «  $T_{moy}$  » qui varient entre 2000 et 20000 et pour les valeurs de «  $minB_{min}$  » qui varient entre 125 et 1125. Mais en clinique, concernant les 65 lésions utilisées dans notre étude, les couples de paramètres «  $T_{moy}$  » et «  $minB_{min}$  » ne couvrent pas toute la plage utilisée de la Figure 44. La Figure 45 montre la répartition des points qui représentent nos 65 lésions (« point clinique ») sur la grille de coordonnées «  $T_{moy}$  » et «  $minB_{min}$  ». Deux points qui ont les mêmes coordonnées se superposent. La Figure 46 illustre la différence entre les fonctions (31) et (27) avec la répartition des points qui représentent les 65 lésions utilisées dans l'étude. Pour bien voir la localisation de ces points sur la surface en trois dimensions, nous avons imposé une valeur d'une différence égale à « -3 » pour chaque point de la surface qui représente une lésion de notre étude. Nous remarquons d'après la Figure 46 que pour les 65 lésions utilisées dans notre étude, la plus grande différence entre les deux fonctions est égale à 7,3 % (c'est le point de la figure où c'est marqué : «  $Z : 7.342$  »).

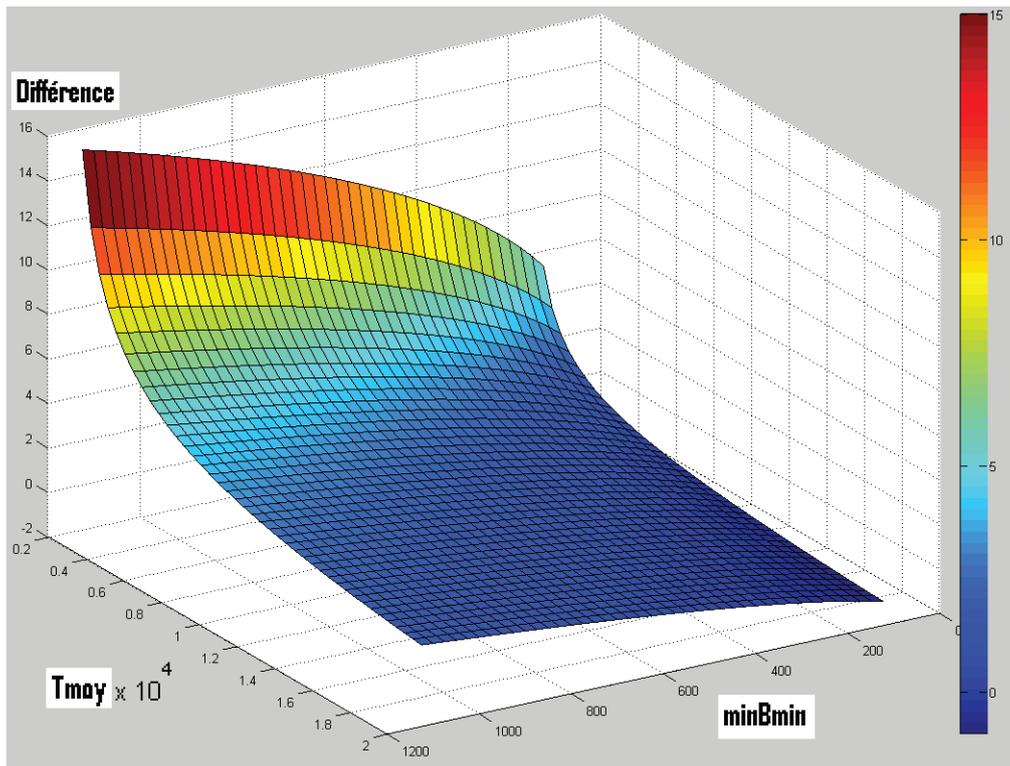


Figure 44: Différence entre les deux fonctions : (31) et (27).

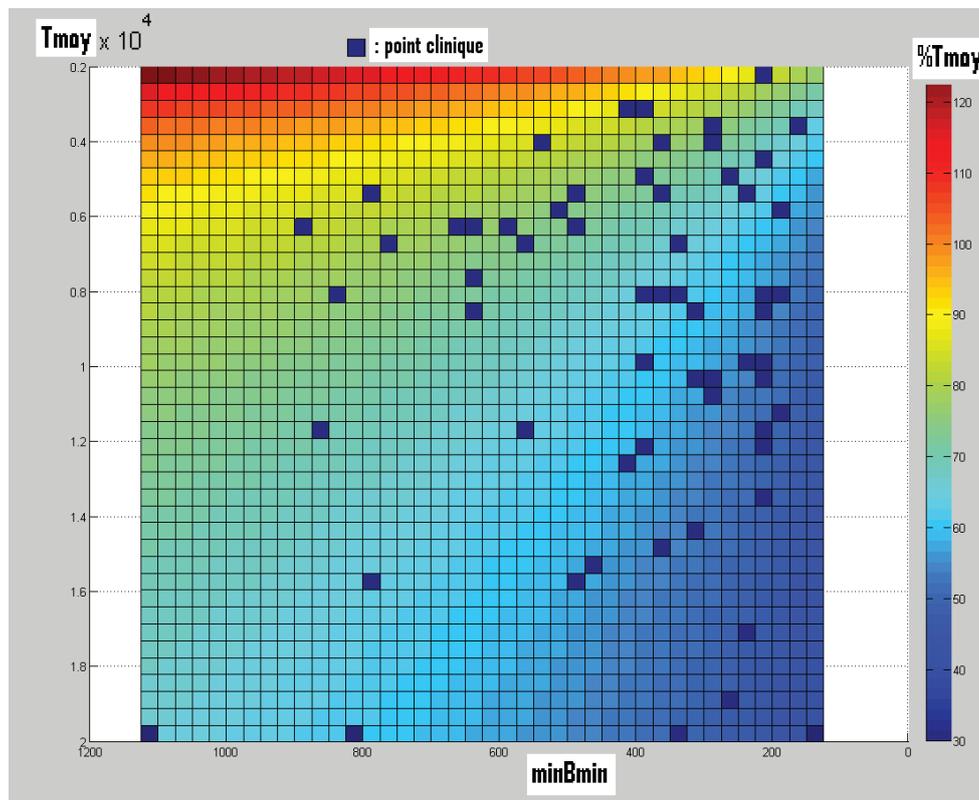


Figure 45: Répartition des points qui représentent les 65 lésions utilisées dans l'étude. « % $T_{moy}$  » représente les valeurs trouvées en utilisant la fonction (27).

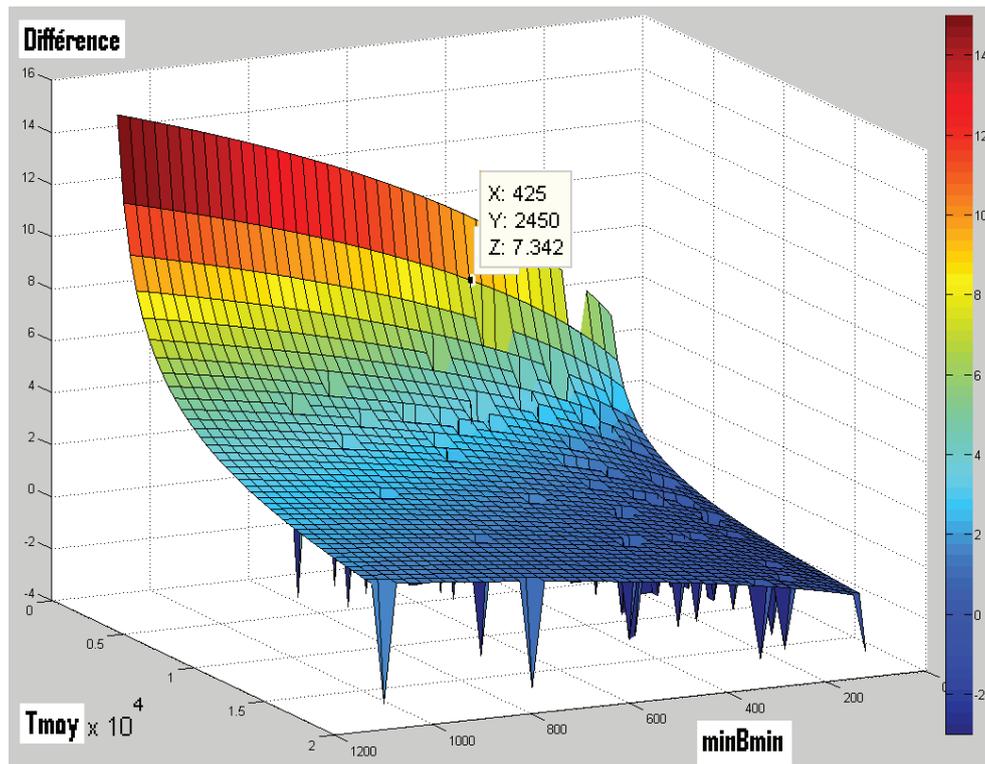


Figure 46: Différence entre les fonctions (31) et (27) avec la répartition des points qui représentent les 65 lésions utilisées dans l'étude.

On conclut que si en clinique on ajuste la fonction à partir de la référence histologique au lieu de la référence TDM, on garantit une différence de valeurs du seuil inférieur de 7,5 % par rapport aux seuils donnés par la fonction ajustée avec la référence TDM qui est validée. De plus, il est possible d'obtenir une meilleure précision de l'ajustement avec l'utilisation des mesures histologiques comme référence. Mais la fonction (31), ajustée à partir des mesures histologiques, n'a pas été validée. Pour la comparaison, il ne faut pas utiliser les mêmes lésions avec lesquelles l'ajustement a été fait. Pour cela, nous aurions eu besoin d'une nouvelle série de pièces histologiques, ce qui était impossible d'assurer dans les temps prévus.

### 5.3. Fonction validée vs fonction fantôme

Nous avons déjà démontré la bonne précision de la segmentation des tumeurs sur les images TEP en utilisant des fonctions ajustées à partir des mesures sur les images TDM. Dans cette partie, nous allons démontrer qu'il existe une grande différence entre ce genre de fonctions ajustées à partir des images TDM, et celles qui sont ajustées à partir des fantômes.

## CHAPITRE 5 : VALIDATION

---

La démonstration de cette différence nous permet de prouver que nous avons bien amélioré et optimisé les techniques de seuillages adaptatifs. Car, s'il existe une grande différence entre les deux genres fonctions, alors au moins l'un de ces deux types ne doit pas être qualifié pour l'utilisation de la segmentation des tumeurs en clinique. Et puisque nous avons déjà obtenu de bonnes estimations des mesures histologiques avec la fonction (27) ajustée à partir des images TDM du corps humain, alors, nous pouvons dire que notre technique est plus précise et qu'elle pourra être considérée comme une amélioration et une optimisation remarquables des techniques de segmentation par seuillages adaptatifs.

Pour démontrer cette différence, nous avons choisi deux « *fonctions d'ajustement du seuil* ». Chacune de ces fonctions est ajustée par une technique. La première fonction ajustée à partir du fantôme est l'équation (23) :

$$\%Tmoy = 80,231(Tmoy/Bmin)^{-0,1337}. \quad (23)$$

La deuxième fonction est ajustée à partir des mesures des images TDM. Cette « *fonction d'ajustement du seuil* » est l'équation (27) :

$$\%Tmoy = 136,09 [1,6432 (Tmoy/minBmin) - 1634,8/minBmin]^{-0,219}. \quad (27)$$

Pour démontrer la différence, il suffit de choisir un petit rapport de « *Tmoy/Bmin* » = 3,39 avec une valeur de « *Bmin* » = 2221 (donnés retirées du Tableau 5). On remarque que pour l'équation (23), ces valeurs donnent un seuil de segmentation « *%Tmoy* » égal à 73 % du « *Tmoy* ». Par contre, pour l'utilisation de l'équation (27), ces valeurs donnent un seuil de segmentation « *%Tmoy* » égal à 96,37 % du « *Tmoy* ». Ce qui donne une différence de 23,37 % de « *Tmoy* » entre les deux fonctions. Alors, cette grande différence montre que les fonctions ajustées à partir des fantômes ne doivent pas être utilisées pour la segmentation des tumeurs en clinique.

### 5.4. Détection d'extensions

Nous avons déjà annoncé dans le préambule de cette thèse que, pour les traitements par radiothérapie, le TEP/TDM peut donner des informations biologiques sur la tumeur [11-16] ce qui n'est pas le cas pour les images anatomiques de TDM et d'IRM. En particulier, pour les cancers broncho-pulmonaires, de nombreuses études ont démontré l'importance de la

## CHAPITRE 5 : VALIDATION

---

spécificité et de la sensibilité de la TEP au 18FDG, dans l'étude de l'extension locale de la tumeur primitive [17,18], le bilan d'extension initial ganglionnaire [19,20] et à distance [21,22], la recherche de récurrence [23], l'évaluation de la réponse thérapeutique [24,25] et la détection d'un second cancer synchrone. Ces avantages ont favorisé l'imagerie TEP au 18FDG pour prendre une importance considérable dans la définition des volumes cibles en radiothérapie thoracique [26-32].

Dans cette thèse, nous illustrons par un exemple un avantage possible de l'imagerie TEP par rapport au TDM. Pour la tumeur « 60 », d'après le Tableau 9, nous avons remarqué une grande surévaluation de notre technique de segmentation sur les images TEP par rapport à la segmentation manuelle sur les images TDM («  $\Delta Vs Surf$  » = 108,7 %). Ce qui n'est pas le cas pour la comparaison avec les mesures histologiques («  $\Delta Vs Gd axe$  » = 15,2 %). Une étude sur les comptes rendus anatomopathologiques et des données histologiques enregistrés pour suivre cette tumeur, nous a prouvée que cette tumeur était en extension néoplasique microscopique lors de l'ablation. Cette extension est bien vue sur l'image TEP avec notre technique de segmentation, ainsi que sur les mesures histologiques, mais n'est par contre pas apparue sur son image TDM.

La Figure 47 montre la segmentation de cette tumeur sur sa coupe TDM. La Figure 48 représente la coupe TEP correspondante à la coupe TDM de la Figure 47. La surface en rouge est la surface de la tumeur segmentée avec notre technique. Les lignes jaunes de la Figure 48 entourent la surface qui correspond à la surface de la tumeur segmentée sur l'image TDM de la Figure 47. Alors, on remarque sur l'image TEP une extension de la tumeur vers le bas. Cette extension est en accord avec le résultat de la mesure histologique de cette tumeur. Par contre, cette extension est invisible sur l'image TDM, d'où l'utilité de la segmentation des tumeurs avec notre technique sur les images TEP.

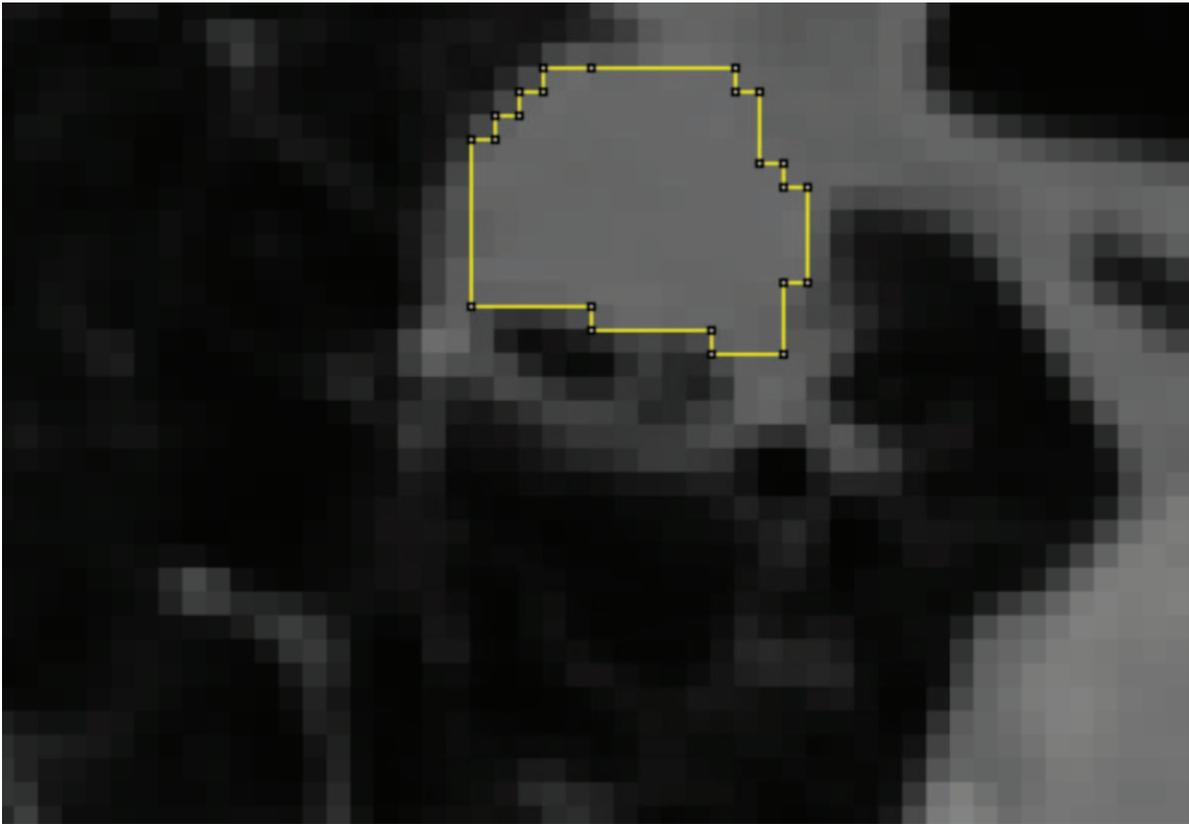


Figure 47: Segmentation de la tumeur « 60 » sur la coupe TDM.



Figure 48: Coupe TEP correspondante à la coupe TDM de la Figure 47.

### 5.5. Un cas particulier : Solution pour les tumeurs apicales

Les méthodes de seuillages adaptatifs antérieurs présentent des limites pour la segmentation des tumeurs de localisations apicales. Ces limites sont dues principalement au choix de la région d'intérêt du fond qui se situe dans la partie des poumons où se trouve la tumeur. La localisation apicale de la tumeur rend très petite la surface qui est consacrée pour la recherche de la région d'intérêt du fond. Par contre, elle sera fortement affectée par l'intensité de la tumeur et les faibles mouvements des lobes supérieurs. Ce qui donne une valeur erronée pour le paramètre qui représente le fond. Par conséquent, on aura plus d'imprécision pour la segmentation de cette tumeur.

Avec nos optimisations, nous avons pu résoudre partiellement ce problème : au lieu d'utiliser le paramètre « *Bmin* » qui représente le minimum d'intensité des pixels d'une région de la partie des poumons où se trouve la tumeur, nous avons déterminé notre fonction d'ajustement du seuil en utilisant le paramètre « *minBmin* ». Celui-ci représente la valeur minimum d'intensité des pixels des deux régions pulmonaires (« *minBmin* » pour le *minimum* de la valeur *minimum* de chaque côté des poumons). De cette manière, on utilise aussi l'autre lobe supérieur du patient pour déterminer la valeur du paramètre du fond.

La Figure 49 illustre l'image TDM d'une tumeur apicale du lobe supérieur gauche. On voit bien d'après cette image que le lobe supérieur gauche de ce patient a une position plus basse que son lobe supérieur droit. Cela rend la surface pulmonaire droite du patient plus grande que celle du côté gauche. De plus, la présence de la tumeur dans la partie gauche du patient rend la surface des tissus sains autour de la tumeur plus petite. Puis, à cause des mouvements du patient, de l'effet du volume partiel et de l'influence de l'intensité de la tumeur, cette zone de tissus sains devient presque inexistante sur son image TEP de la Figure 50. Donc, c'est la partie droite qui nous donne l'information nécessaire pour déterminer le seuil avec lequel il faut segmenter la tumeur sur cette coupe TEP. Mais de cette manière, on résout le problème de façon partielle. Car si la tumeur se serait trouvée dans la partie droite du patient, on aurait eu des petites zones des deux côtés du patient et forcément une segmentation imprécise de cette tumeur. Pour cela, pour les prochaines études sur les fonctions d'ajustement, nous conseillons l'utilisation de paramètres différents de ceux qui représentent la fixation dans les tissus pulmonaires.

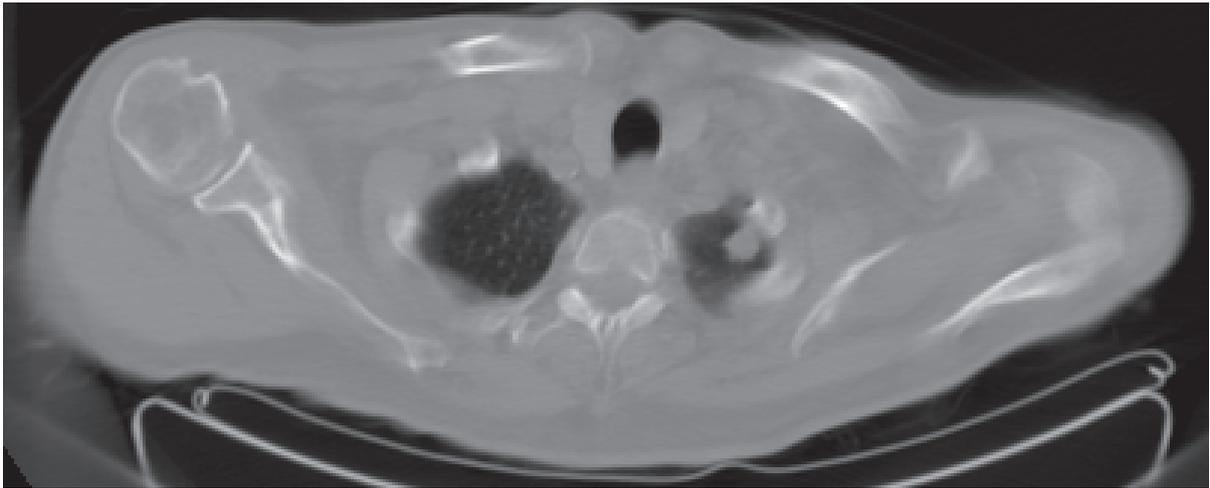


Figure 49: Image TDM d'une tumeur apicale du lobe supérieur gauche.

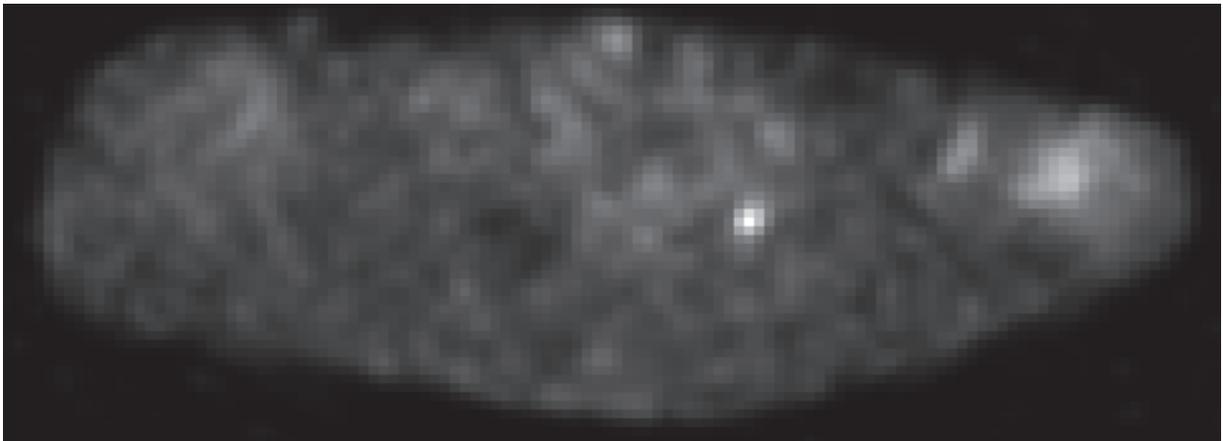


Figure 50: Image TEP d'une tumeur apicale du lobe supérieur gauche.

# Chapitre 6 :

# Conclusion et perspectives

Ce dernier chapitre conclut notre thèse en rappelant les développements effectués, puis montre les perspectives ouvertes et les travaux futurs envisagés pour poursuivre les études entamées au cours de cette thèse, en présentant les applications susceptibles de bénéficier de notre méthode.

## 6.1. Conclusion

### 6.1.1. Une nouvelle méthode d'ajustement de seuil

La délimitation des limites des tumeurs est l'un des aspects les plus critiques pour la planification dosimétrique des traitements par radiothérapie. Cette délimitation est faite en général sur les images TDM anatomiques. Mais récemment, il a été recommandé de faire cette délimitation pour les tumeurs pulmonaires sur leurs images TEP fonctionnelles. Pour cela, beaucoup des méthodes de segmentation des tumeurs sur les images TEP sont développées. Mais, jusqu'à maintenant, aucune de ces méthodes n'est qualifiée pour être utilisée pour la segmentation des tumeurs en clinique. De plus, on ne trouve aucune console dédiée pour la segmentation automatique et objective des images TEP. Parmi les méthodes de segmentation actuelles les plus satisfaisantes, il existe la segmentation par seuillages adaptatifs. Ces techniques se basent sur l'ajustement des seuils à partir des fantômes qui représentent le corps humain. Ces méthodes rencontrent beaucoup de problèmes et d'imprécisions lors de leurs applications cliniques sur les images TEP des vraies tumeurs.

Dans cette thèse, nous avons proposé une nouvelle méthode d'ajustement de seuillages adaptatifs qui se base sur l'ajustement des seuils à partir des images TEP des vraies tumeurs, au lieu d'utiliser des fantômes qui représentent mal ces tumeurs. Cette idée donne l'occasion de rendre l'application de la segmentation en clinique beaucoup plus facile et précise.

### 6.1.2. Précision de notre technique

Notre technique de segmentation des tumeurs pulmonaires sur les images TEP par ajustement du seuil a bien estimée les mesures histologiques avec une différence relative de  $+1,5\% \pm 8,4$  pour les tumeurs de grand axe compris entre 20 et 45 mm. Par comparaison avec les méthodes antérieures, notre technique montre une excellente précision pour la segmentation des tumeurs sur les images TEP. La méthode de *FLAB* (« *Fuzzy Locally Adaptive Bayesian* ») [108] a abouti à une erreur moyenne inférieure à 5 % (environ 2,5 %), et un écart-type inférieur à 5 % par comparaison avec les mesures histologiques de 18 tumeurs réelles (voir paragraphe « 2.4 »). Concernant l'erreur moyenne, notre méthode est la plus précise (+1,5 %). Par contre, en ce qui concerne l'écart-type, la méthode de *FLAB* a abouti à un écart type plus précis que l'écart-type donné par notre méthode. Le problème de la validation de la méthode de *FLAB* est qu'il n'existe aucune information publiée concernant la taille des 18 tumeurs utilisées pour la validation. De plus, pour l'instant, cette méthode n'est pas tout à fait automatique car le choix d'utiliser la méthode binaire (deux classes dures et une transition floue) ou la méthode à trois classes (trois classes dures et trois transitions floues) repose sur l'utilisateur en fonction de son appréciation de l'hétérogénéité de la tumeur à segmenter [108]. Pour cette raison, on ne trouve pas de console de segmentation *FLAB* implémentée dans la pratique clinique courante. Donc, notre méthode de segmentation peut être considérée parmi les meilleures techniques de segmentation automatique des tumeurs de différentes intensités de captation et de bruit de fond d'intensité variable. De plus, il est encore toujours possible d'optimiser notre technique de segmentation pour avoir plus de précision. Nous détaillerons dans les perspectives les manières avec lesquelles nous pouvons optimiser cette technique.

### 6.1.3. Nos principales optimisations

#### 6.1.3.1. Patients au lieu des fantômes

Le changement principal que nous avons amené aux méthodes de segmentation par seuillages adaptatifs consiste à faire l'ajustement à partir des patients réels au lieu d'utiliser des fantômes qui les représentent. De cette manière, la technique de segmentation par ajustement de seuil sera mise en œuvre dans un milieu qui a les mêmes caractéristiques que celui où elle va être appliquée. Ce choix de faire l'ajustement à partir des corps des patients rend l'application de la fonction beaucoup plus facile et précise. Pour une référence donnée, si nous arrivons à trouver une relation entre le seuil et les paramètres de l'image avec une bonne précision de régression, cela veut dire automatiquement que nous allons sûrement obtenir de bons résultats lors de l'application de cette fonction, à condition que la référence utilisée représente correctement les tailles des lésions.

#### 6.1.3.2. Méthode de référence

Le point le plus critique de l'utilisation des tumeurs réelles pour l'ajustement de la fonction adaptative est le choix de la référence. En effet, il faut choisir une référence qui nous donne des valeurs précises des tailles des vraies tumeurs, pour les comparer à leurs tailles sur les images TEP. Nous avons donc proposé deux références qui pouvaient réaliser ces conditions. Pour le premier, nous avons supposé que pour les lésions qui présentent une fixation homogène de  $^{18}\text{F}$ FDG et qui ont des contours bien limités sur leurs images TDM, leurs tailles sur les images TDM estiment correctement leurs vraies tailles. Pour la deuxième référence, nous avons supposé que les mesures histologiques des pièces anatomiques réséquées estiment correctement les mesures des lésions.

#### 6.1.3.3. Limitations des effets des mouvements respiratoires

De plus, afin de limiter les mouvements respiratoires et d'isoler leurs effets par rapport à la performance de notre technique d'ajustement, nous avons seulement choisi les lésions qui se trouvaient dans la partie supérieure des poumons, là où les mouvements respiratoires sont les plus réduits.

#### 6.1.3.4. Rassemblement des avantages des techniques précédentes

Nos optimisations ne s'arrêtent pas à ce point là. En effet, nous avons déterminé et rassemblé des idées et des avantages de plusieurs études précédentes pour développer notre

## CHAPITRE 6 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

technique. Par exemple, de l'algorithme de Nestle [82], nous avons sélectionné l'idée de convertir les valeurs d'activité des voxels 3D de TEP (qui sont en kBq/ml) en intensités visuelles d'images en 2D (voir paragraphe « 2.6.2.3 »). De plus, Nestle a proposé d'utiliser  $I_{mean}$  à la place d' $I_{max}$  pour réduire l'influence des valeurs de l'intensité maximale dans la tumeur, valeurs qui ne sont pas statistiquement significatives sur le seuil résultant. Mais le problème de son modèle est qu'il a donné une valeur non adaptative pour  $I_{mean}$ , qui représente la moyenne des pixels sélectionnés avec un seuillage fixé à 70 % du maximum d'intensité. Par contre, dans notre technique, nous avons utilisé «  $T_{moy}$  » de façon itérative, analogiquement à la méthode utilisée par Black [83] pour « *mean target SUV* » (voir paragraphe « 2.6.2.2 »). De cette manière, la valeur «  $T_{moy}$  » sera adaptative à chaque lésion et non fixée à 70 % comme dans le cas proposé par Nestle. De plus, la présence de «  $T_{moy}$  » dans notre fonction d'ajustement nous permet de prendre indirectement le degré de l'hétérogénéité de la lésion. Ainsi, à partir de la relation proposée par Daisne [28] (paragraphe « 2.6.2.5 »), nous avons eu l'idée de chercher la relation entre le seuil et le rapport de signal sur bruit. Par ailleurs, Brambilla [85] nous a suggéré que, pour les sphères de diamètre supérieur à 10 mm, le rapport signal sur bruit a une influence sur le seuil beaucoup plus grande que celle du diamètre de la sphère (paragraphe « 2.6.2.5 »). Pour cette raison, nous avons pu négliger la taille des tumeurs par rapport aux autres paramètres utilisés dans notre étude. Néanmoins, il faut noter que pour des optimisations ultérieures, dans l'objectif de recueillir des précisions plus fines, il serait intéressant de prendre en compte les paramètres qui représentent les tailles des lésions dans la fonction d'ajustement (comme la valeur du grand axe, la surface ou bien le volume de la lésion). Ce travail nous permettrait d'ajuster une fonction propre à chaque plage de tailles, ce qui peut éventuellement nous donner des fonctions d'ajustements avec de meilleurs coefficients de détermination ( $R^2$  plus proche vers la valeur « 1 »).

### 6.1.3.5. Possibilité d'automatisation

Dans toutes les techniques de seuillages adaptatifs déjà proposées, le placement manuel de la région d'intérêt sur le fond rend ces techniques dépendantes de l'utilisateur, en particulier si le fond n'est pas homogène. Alors, pour permettre l'automatisation de ces techniques et pour rendre le choix de la région d'intérêt du fond objective et indépendante de l'utilisateur, nous avons ajusté nos fonctions de manière particulière. Pour le choix de la région d'intérêt du fond de chaque coupe TEP, nous retirons un masque de l'image TDM. Ce masque nous permet de localiser les régions pulmonaires. Ensuite, nous cherchons un paramètre de ces régions qui peut être trouvé automatiquement comme « *minBmin* » (dans

## CHAPITRE 6 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

notre cas, le paramètre « *minBmin* » est cherché automatiquement et d'une manière objective, car il représente la valeur minimale d'intensité des pixels dans la région pulmonaire). Ainsi, la « *fonction d'ajustement du seuil* » doit être déterminée en fonction de ce paramètre. Cela nous permet d'appliquer cette fonction automatiquement quand nous voulons segmenter une tumeur (en particulier pour la recherche du paramètre qui représente le fond). Cette application automatique de la fonction se fait en utilisant les mêmes procédures suivies pour l'ajustement.

### 6.1.3.6. Solution pour les tumeurs apicales

Dans le paragraphe « 5.5 », nous avons détaillé la façon avec laquelle nous avons résolu partiellement le problème de segmentation des tumeurs qui ont des positions très apicales dans les lobes supérieurs. Avant ce travail, c'était impossible de segmenter les tumeurs qui ont des positions très apicales en utilisant les méthodes de seuillages adaptatifs.

### 6.1.3.7. Meilleurs discernements des seuils pour les différentes images

Dans les cas utilisés dans notre étude, la « *fonction d'ajustement du seuil* » numéro (27), ajustée à partir des images TDM, a une large gamme de valeurs de pourcentage des seuils (« *%Tmoy* ») supérieurs à 38,63 %. De même, la fonction (31) ajustée à partir des mesures histologiques a une plage de seuils supérieurs à 50,82 %. Nous trouverons également une grande plage pour les valeurs des paramètres « *Tmoy* » et « *minBmin* ». Toutes ces plages sont plus grandes que celles trouvées par les ajustements antérieurs des fonctions de seuillages à partir des fantômes. Pour ces raisons, avec notre technique d'ajustement, il est évident que nous discernons mieux les différentes valeurs de seuils utilisés pour la segmentation des tumeurs sur différentes images TEP.

### 6.1.3.8. Régression à partir de deux fonctions à la place d'une

Au cours de cette thèse, nous avons remarqué qu'à partir de l'association de deux relations, nous pouvons avoir un coefficient de régression de la fonction ajustée plus précis que celui de la fonction qui est ajustée directement (sans association d'autres fonctions). Dans notre cas, pour les deux « *fonctions d'ajustements du seuil* » déterminées à partir des deux différentes références, les fonctions d'ajustement (27) ou (31) déterminées à partir de l'association des deux autres fonctions expérimentales (équations (25) et (26) ; ou bien, équations (29) et (30)) donnent des précisions de coefficients de détermination plus précis que celles données par l'ajustement direct des fonctions (24) ou (28).

### 6.1.4. Les comparaisons des techniques d'ajustement

Après la validation, nous avons trouvé que la « *fonction d'ajustement du seuil* » numéro (27) estime bien les tailles des tumeurs comprise entre 20 et 45 mm. Cette fonction a été ajustée par notre nouvelle technique, en utilisant une référence qui se base sur des images TDM des lésions. Alors, pour avoir une idée sur la précision des fonctions ajustées avec d'autres références ou bien avec d'autres techniques, nous l'avons comparée avec plusieurs autres fonctions.

#### 6.1.4.1. Fonction TDM vs fonction histologique

Pour avoir une idée sur la précision de la technique d'ajustement en utilisant une référence qui se base sur les mesures histologiques des lésions, nous avons comparé la fonction (31) à la fonction (27). Nous avons trouvé que dans la plage de mesures des cas cliniques, la différence de pourcentage du seuil entre ces deux fonctions est inférieure à 7,5 %. Ainsi, l'utilisation de l'une de ces deux références pour l'ajustement de la fonction (ici la fonction (31)) donne une erreur sur le seuil inférieure à 7,5 % par rapport à la fonction validée (par rapport à la fonction (27)). Il est possible que cette précision puisse augmenter si on améliore la technique avec laquelle nous avons mesuré les tumeurs des pièces opératoires, et/ou si on utilise un logiciel plus compétant pour fusionner automatiquement les images TDM avec celles TEP. Néanmoins, on peut toujours affirmer que l'utilisation de l'une de ces deux références est suffisante pour l'ajustement d'une fonction qui donne des résultats acceptable lors de son application pour la segmentation automatique des tumeurs en clinique.

#### 6.1.4.2. Fonction TDM vs fonction fantôme

Pour avoir une idée de la validité de la technique d'ajustement faite en utilisant des fantômes qui représentent le corps humain, nous avons comparé la fonction (27) (ajustée à partir de la référence TDM) à la fonction (23) (ajustée à partir du fantôme). Nous avons montré qu'il existe une grande différence entre ces deux fonctions. Et puisque nous avons déjà démontré que la fonction (27) estime bien les tumeurs, alors la fonction (23) ne peut pas correctement estimer la taille des vraies tumeurs. Donc, nous pouvons déduire que cette différence entre les deux fonctions provient de notre amélioration de la méthode d'ajustement.

### 6.1.5. Limites de notre technique

## CHAPITRE 6 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

### 6.1.5.1. Adaptation à chaque machine

L'une des principales limites de notre technique est commune à toutes les autres techniques de seuillages adaptatifs. L'ajustement qui est fait sur une machine donnée ne peut pas être utilisé sur des images obtenues avec n'importe quelle autre machine, sans optimisation préalable. Alors, la fonction ajustée dépend de la machine et de la reconstruction. Pour cela, la seule solution est de développer une fonction d'ajustement spécialisée pour chacune des machines et des reconstructions les plus utilisées pour la segmentation.

### 6.1.5.2. Effet du volume partiel

Pour les tumeurs de grand axe inférieur ou égal à 20 mm, nous avons trouvé un écart remarquable entre les surfaces trouvées avec notre technique de segmentation et les surfaces provenant des mesures anatomopathologiques et des images TDM. Mais il est parfaitement possible que cet écart ne soit pas relié à notre méthode, et qu'il puisse être attribué à l'effet du volume partiel lié à la résolution de notre machine TEP/TDM. En effet, nous avons utilisé des coupes TEP d'une valeur maximale de résolution spatiale transversale égale 8,6 mm. Sur ces images, aucune méthode de segmentation ne permet d'obtenir de bons résultats sur des tumeurs de tailles inférieures à 17,2 mm ( $= 2 \times 8,6$  mm). Donc l'influence de l'effet du volume partiel est beaucoup plus grande pour les petites tumeurs. Pour cette raison, nous n'avons pas rencontré de problèmes dus à cet effet dans le groupe des tumeurs de plus grande taille.

### 6.1.5.3. Solution partielle pour les tumeurs apicales

Il faut noter aussi que dans le paragraphe « 5.5 », nous avons résolu partiellement le problème de segmentation des tumeurs qui ont des positions apicales dans les lobes supérieurs des poumons. Mais, il reste encore un problème lorsque l'autre côté pulmonaire de la même image a une surface limitée (très petite).

## 6.2. Perspectives

### 6.2.1. Amélioration des techniques des mesures histologiques

Dans notre étude, nous avons pris des mesures anatomopathologiques comme référence pour l'ajustement de la fonction de seuillage et pour la validation. Mais, nous avons

pris en compte seulement les mesures macroscopiques. Les comptes rendus microscopiques, le degré de nécrose tumorale, ainsi que l'importance de la pneumopathie réactionnelle étaient appréciés visuellement. De plus, un problème a été signalé dans l'étude de Stroom *et al.* [38] : des déformations ignorées du poumon peuvent entraîner des sous-estimations de la propagation microscopique de la tumeur. Pour avoir plus de précision, nous recommandons de refaire une étude similaire à la nôtre, mais en utilisant une technique plus précise pour les mesures microscopiques, les fixations et les reconstructions des échantillons pathologiques en trois dimensions [111, 122]. De plus, il faut réduire le délai entre le dernier examen TEP/TDM et la date d'ablation de la tumeur (ce délai était d'un mois dans notre étude).

### 6.2.2. Adaptation aux mouvements respiratoires

Nous avons déjà vu, dans le paragraphe « 1.6.5 », que la respiration du patient génère dans les images TEP des artefacts particulièrement sévères. Ces artefacts peuvent entraîner des erreurs d'estimation de l'activité et des volumes des tumeurs pulmonaires sur leurs images TEP. L'origine de ces artefacts vient du fait que l'image TEP reconstruite représente une visualisation moyennée sur l'intégralité de l'acquisition, et donc de tous les cycles respiratoires du patient. Lorsque ce dernier respire, sa cage thoracique se soulève et redescend, ses poumons se gonflent et se vident, son diaphragme se déplace, etc. Tous les objets imagés dans la région du thorax sont donc rendus flous par ces mouvements. La Figure 51 illustre un exemple du signal respiratoire. On remarque que les valeurs des amplitudes des fins d'inspirations ne sont pas toujours les mêmes. De même, la Figure 52 illustre le signal respiratoire enregistré pour un patient [123]. Ce signal est représenté par les variations de l'amplitude en fonction du temps (Figure 52.a) ou de la vitesse en fonction de la position (Figure 52.b). Sur ce dernier graphe, la fin d'expiration est plus stable (position comprise entre 0 et 0,5 cm) que la fin d'inspiration (position comprise entre 1,5 et 3,2 cm). Cette stabilité et la différence d'amplitude nous donnent une clé très intéressante pour pouvoir réduire l'effet des mouvements et ressortir, à partir de l'image TEP floue, une image statique de la tumeur à l'endroit de la fin d'expiration.

La Figure 53.a illustre l'image TEP d'un point source ayant un mouvement qui ressemble aux mouvements respiratoires du patient. La Figure 53.b illustre l'image TEP de ce même point source mais en régime statique. On remarque que la place du point source est

## CHAPITRE 6 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

repérée sur la Figure 53.a mais avec un flou vertical vers le haut correspondant aux mouvements respiratoires. Alors, on remarque d'après l'image floue de la Figure 53.a que, si on arrive à trouver un seuil de segmentation très précis grâce à la stabilité de la fin d'expiration et à la variation des amplitudes, on peut ressortir une image non floue de la source à l'endroit de la fin d'expiration. Les études antérieures faites en utilisant un seuillage adaptatif ont déjà essayé cette technique sans arriver à une solution. Le problème était dû à un manque de précision de leurs techniques en régime statique. Mais, puisque maintenant on a une précision bien meilleure pour la segmentation par seuillages adaptatifs, il serait intéressant de tester notre fonction sur des lésions en mouvement. Aussi, il est possible d'ajuster une « fonction d'ajustement de seuil » d'une manière identique à celle utilisée dans notre étude, mais cette fois ci en sélectionnant seulement les tumeurs qui se trouvent dans les lobes inférieurs. Alors, on aura une autre fonction qui sera spécialisée pour segmenter les tumeurs des lobes inférieurs. Il est aussi intéressant d'ajuster une fonction pour chaque localisation de la tumeur dans les poumons (partie haute ou bien partie basse).

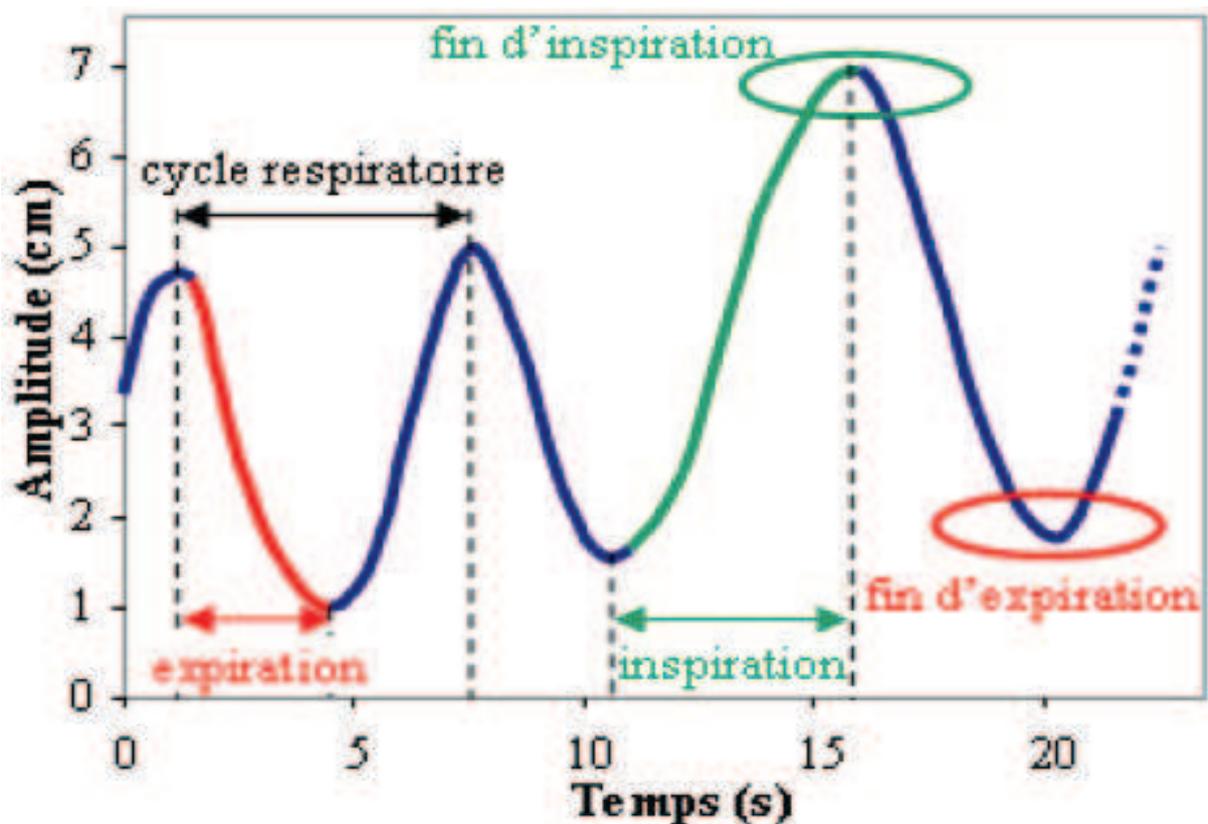


Figure 51: Illustration d'un exemple de signal respiratoire.

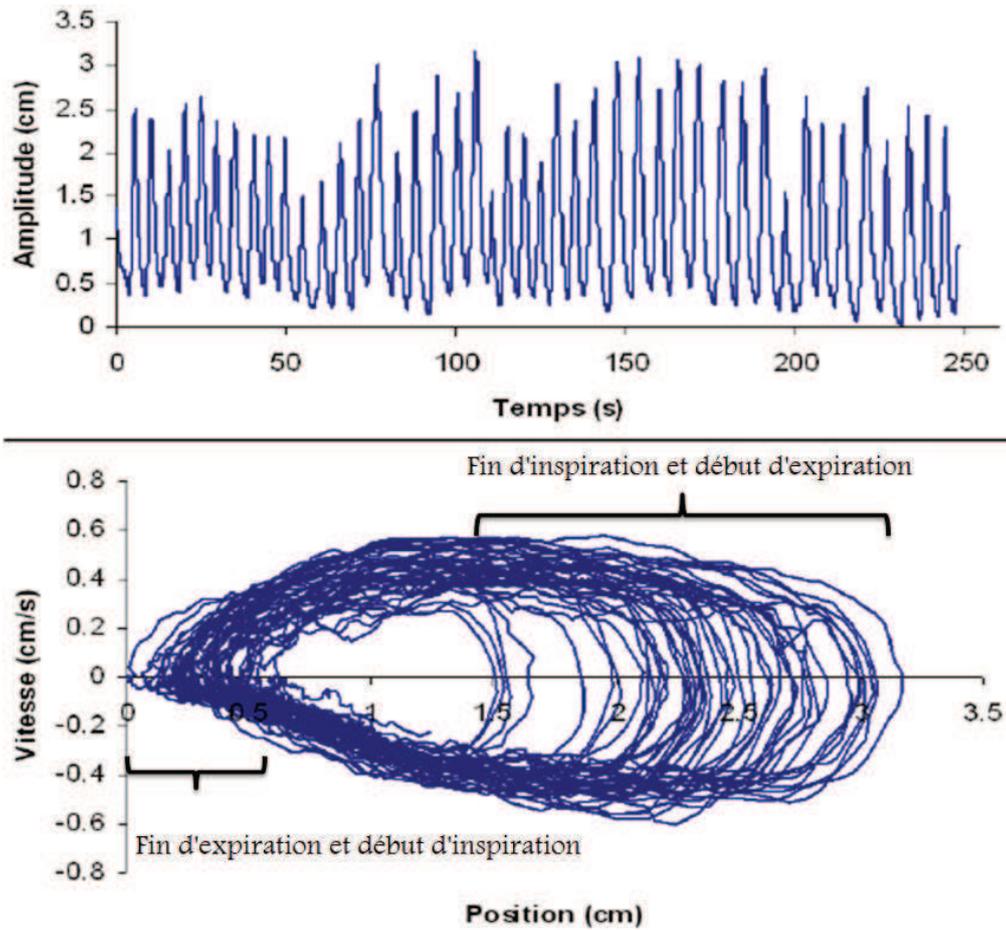


Figure 52: Illustration des différentes amplitudes d'un signal respiratoire enregistré pour un patient.

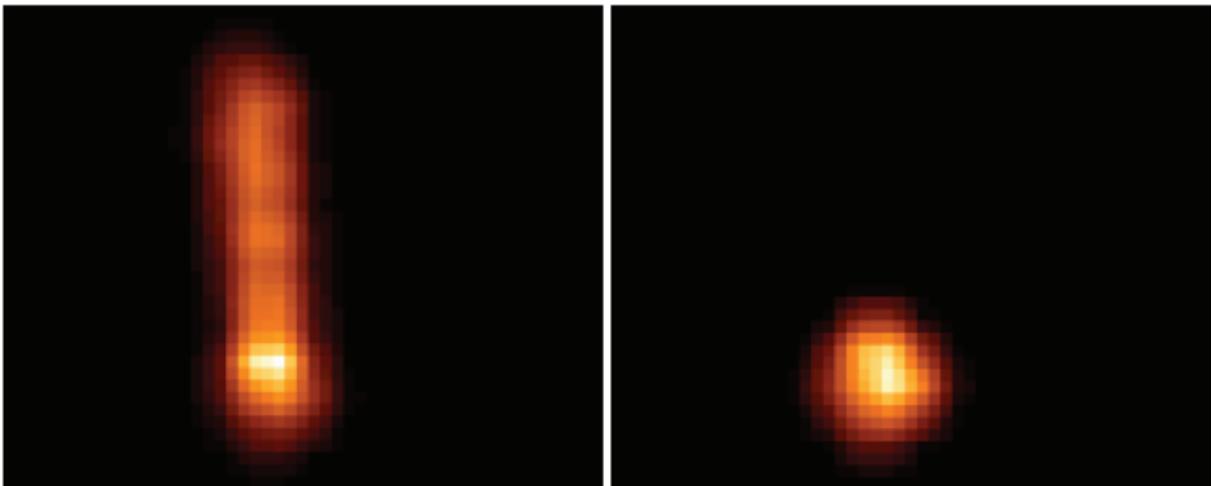


Figure 53: a : Image TEP d'un point source en mouvement qui ressemble aux mouvements respiratoires ; b : Image TEP du même point source mais sans mouvement.

Il est aussi possible de récupérer, lors des acquisitions, le temps moyen du cycle respiratoire de chaque patient. On adapte ensuite une fonction d'ajustement propre à chaque temps du cycle respiratoire. Lors de l'application de notre technique pour segmenter les tumeurs, pour chaque patient on utilise la fonction d'ajustement qui correspond au temps de son cycle respiratoire.

### 6.2.3. Autres localisations des tumeurs

Il faut également noter que cette technique peut être utilisable pour d'autres localisations tumorales. On aura alors une fonction d'ajustement spécialisée pour chaque localisation. Et en utilisant des localisations autres que les localisations pulmonaires, il est nécessaire de trouver d'autres paramètres pour le fond que ceux utilisés dans notre cas (« *minBmin* », « *moyBmoy* », etc.).

### 6.2.4. Implémentation de l'algorithme dans une console

Dans cette thèse, nous avons développé et validé l'algorithme du fonctionnement d'une console d'imagerie spécialisée pour la segmentation automatique des tumeurs pulmonaires sur les images TEP d'une machine TEP/TDM. La prochaine étape de ce projet est d'implémenter cet algorithme sous la forme d'un logiciel sur un ordinateur, pour avoir une console de segmentation automatique. Ainsi, nous allons relier la console développée à la console « *PACS* » du CHLS pour que l'on puisse récupérer facilement les images des différents patients et les segmenter. Donc, cette console nous permettra de faire des segmentations objectives, précises et rapides des tumeurs sur les images TEP, afin que l'on utilise dans les planifications dosimétriques des traitements en radiothérapie. De plus, la réalisation de cette console de segmentation donne l'occasion de traiter plus facilement d'autres projets comme l'aide au diagnostic ou le suivi thérapeutique.

Nous avons déjà discuté de cet algorithme avec des informaticiens médicaux. Son implémentation est très simple. Ainsi pour le moment, nous cherchons une collaboration avec un partenaire ayant à la fois une capacité informatique dans les logiciels d'imagerie et la capacité de financer la suite de ce projet.

### 6.2.5. Sur une machine de nouvelle génération

Nous recommandons fortement de refaire cette étude sur une machine de nouvelle génération, caractérisée par un meilleur signal sur bruit. L'utilisation d'une machine possédant une résolution spatiale meilleure que la nôtre nous permettra d'avoir plus de précisions pour la fonction ajustée, et plus de précisions pour l'application de notre technique sur différentes tailles de tumeurs.

### 6.2.6. Recherche du seuil en fonction des paramètres supplémentaires

Dans notre travail, nous avons pu trouver des « *fonctions d'ajustement du seuil* » avec de bonnes valeurs de coefficients de régression. Mais, il est possible que nous n'arrivons pas à trouver de fonctions avec de bonnes régressions pour d'autres localisations des tumeurs. Pour cela, il serait intéressant de chercher la « *fonction d'ajustement du seuil* » en fonction d'autres paramètres que ceux du fond de l'image. Ces paramètres peuvent être par exemple : la fixation des autres tissus, la moyenne d'intensité de toute l'image TEP, la moyenne d'intensité de la partie qui représente le corps du patient de l'image TEP, etc.

### 6.2.7. Recherche des fonctions de seuillages dans les plans sagittaux et coronaux

Dans ce travail, nous avons seulement utilisé des coupes transversales pour déterminer les fonctions de seuillages. Donc, ces fonctions ne sont pas garanties pour la segmentation des tumeurs sur les coupes TEP sagittales et coronales (car elles sont ajustées seulement à partir des coupes TEP transversales). Il serait donc intéressant de déterminer aussi les fonctions de seuillages des plans sagittaux et coronaux. Cette détermination nous permettrait de segmenter chaque tumeur sur ses trois plans. Ainsi, la réunion de ces contours dans les différents plans nous permettrait d'avoir la forme et la taille de la tumeur en trois dimensions.

De plus, après la délimitation de la tumeur en 3D, on obtiendrait la forme et la taille de son volume. Il serait ensuite possible de reconstruire le contour de la tumeur sur les différentes coupes des différents plans qui la traversent, en particulier, si pour la construction du volume, on utilise seulement des tumeurs de taille supérieure à 2 cm. Cela nous permettrait, lors de la reconstruction du contour pour une coupe dans laquelle la tumeur a une taille inférieure à 2 cm, d'avoir une meilleure précision que celle trouvée en faisant le contour directement sur la coupe 2D de l'image TEP concernée, car notre technique est imprécise pour la segmentation des tumeurs qui ont une taille inférieure à 2 cm sur leurs images TEP.

### 6.2.8. Diagnostic des malignités

Dans cette thèse, en utilisant les mesures histologiques comme référence, nous avons déterminé une « *fonction d'ajustement du seuil* » utilisée pour la délimitation des tumeurs. Donc, par une technique semblable à la notre (par ajustement), nous pouvons chercher une relation empirique d'après les images TEP qui pourraient nous indiquer la malignité des tumeurs. En utilisant les résultats histologiques pour attribuer un degré de malignité, chaque image TEP serait caractérisée par des paramètres de fixation analogues à ceux utilisés dans notre travail.

### 6.2.9. Autres radio-pharmaceutiques

Il serait possible aussi d'utiliser la même technique développée dans cette thèse, mais en prenant des radio-pharmaceutiques autres que le 18FDG. Les plus utilisés sont :

#### A) Les Fluorés :

F-miso (pour «  $^{18}\text{F}$ -Fluromisonidazole ») [124] et FAZA (pour «  $^{18}\text{F}$ -fluoroazomycin arabinoside ») [125], pour la détection et la délimitation des zones hypoxiques (où un *boost* supplémentaire de rayonnement pourrait être envisagé en raison de leurs radiorésistances).

FLT (pour «  $[18\text{F}]$ -fluoro-3'-deoxy-3'-L: -fluorothymidine ») [126], pour la détection et la délimitation des lésions proliférantes (plus spécifique que FDG).

FCH (pour « *F-choline* ») [127], pour la détection et la délimitation des cancers de la prostate (non fixants le FDG).

B) Les Non-Fluorés (mais problème du parcours du positon) :

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA [128], pour la détection et la délimitation de tumeurs endocriniennes.

$^{11}\text{C}$ -choline [129] (comme F-choline),  $^{11}\text{C}$ -méthionine [130] (comme FLT).

### 6.2.10. Contrôle en hadron-thérapie

Lors d'un traitement d'hadron-thérapie utilisant un faisceau d'ions carbone, les interactions physiques entre les ions et les tissus du patient engendrent par phénomène de fragmentation de la production de particules plus légères comme  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ... Or, certains de ces atomes sont émetteurs de positons et par conséquent peuvent être détectés par une TEP. L'utilisation de la TEP permet de suivre le parcours des particules secondaires, et donc de calculer la distribution spatiale et dosimétrique du faisceau primaire. L'acquisition des images peut être faite « *en ligne* » durant le traitement, ou bien tout de suite après. Pour estimer la dose reçue par la tumeur, les calculs de Monte-Carlo sont les plus performants. Mais ces calculs ont besoin d'un temps relativement long, rendant donc impossible une estimation de la distribution de la dose en temps réel. Pour cela, il serait possible d'ajuster à partir des images TEP acquises, une « *fonction d'ajustement de seuil* » qui serait utilisable pour avoir une estimation efficace de la dose en temps réel durant le traitement par hadron-thérapie. Dans ce cas, les calculs de Monte-Carlo peuvent être utilisés comme référence pour l'ajustement de la façon suivante : pour des patients antérieurs, nous estimons la dose reçue en utilisant les calculs de Monte-Carlo (cette estimation prend beaucoup de temps), puis nous utilisons cette dose trouvée par Monte-Carlo pour ajuster une fonction sur les images TEP. Cette fonction nous permet d'estimer la dose en temps réel pour des futurs patients en fonction des paramètres empiriques retirés de leurs images TEP.

### 6.2.11. Correction de l'effet du volume partiel

En utilisant des images avec des tailles de pixels inférieures à  $4 \times 4 \text{ mm}^2$  (même si ce travail se fait sur la même machine TEP/CT sur laquelle nous avons travaillé et avec la même résolution spatiale), il est possible que l'ajustement et l'adaptation faits par notre méthode corrigent l'effet de volume partiel, pour les tumeurs de grand axe inférieur à 2 cm, ce qui est actuellement impossible en raison des grandes tailles des pixels utilisées.

### 6.2.12. Validation pour les différentes tailles des tumeurs

Dans ce travail nous avons validé notre technique seulement sur des tumeurs de taille inférieure à 4,5 cm. Alors, dans les prochains travaux, il faudrait valider cette technique sur des lésions de tailles supérieures. Mais il faut noter que parmi les tumeurs pulmonaires potentiellement opérables (stades de T0 à T2), il en existe au moins 69.4 % avec des tailles inférieures à 5 cm [131].

### 6.2.13. Lisser les contours avant la validation

Dans ce travail, la forme des tumeurs segmentées avec notre technique sur les images TEP était pixélisée. Cela entraîne des formes qui ne représentent pas parfaitement la réalité. Pour les prochaines validations, il serait intéressant d'utiliser des filtres qui lissent les contours, car cela pourrait mieux représenter les formes et tailles réelles de la tumeur, ce qui permettrait peut être de mieux estimer la vraie taille des tumeurs.

### 6.2.14. Référence : images IRM

Avec la disponibilité récente de la nouvelle machine TEP couplée à une IRM (TEP/IRM), il serait possible d'ajuster des fonctions de seuillages adaptatifs en utilisant les images IRM comme référence à la place des images TDM. Cet ajustement pourrait être fait en utilisant les tumeurs cérébrales par exemple, qui ont une meilleure délimitation sur les images IRM que sur les images TDM. Mais il faut proposer des critères de sélection pour sélectionner seulement les tumeurs dont nous estimons que leurs tailles sur les images IRM est proche à

## CHAPITRE 6 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

celles des images TEP. Après ajustement de cette fonction, elle serait applicable sur toutes les tumeurs sans suivre pour autant des critères de sélection.

*Avec toutes les perspectives annoncées précédemment, nous ne pouvons espérer qu'une seule chose : que la médecine continue d'être étudiée et développée, et que les patients puissent bénéficier d'un remède efficace...*

# Références

1. Greenberger JS, Kalend A, Sciarba F, Jett JR, Landreneau R, Belani C. Development of multifield three-dimensional conformal radiotherapy of lung cancer using a total dose-volume histogram. *Radiat Oncol Investig* 1996;3:243–55.
2. Perez CA. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
3. ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 62. Washington: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.
4. Rasch C, Remeijer P, Koper PC, et al. Comparison of prostate cancer treatment in two institutions: a quality control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:1055–1062.
5. Giraud P, Elles S, Helfre S, et coll. Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother Oncol.* 2002;62(1):27-36.
6. Yamamoto M, Nagata Y, Okajima K, et coll. Differences in target outline delineation from CT scans of brain tumours using different methods and different observers. *Radiother Oncol.* 1999; 50(2):151-6.
7. Geets X, Daisne J, Arcangeli S, et coll. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: comparison between CT-scan and MRI. *Radiother Oncol.* 2005;77(1):25-31.
8. Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. 18F-Deoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:593– 597.
9. Austin-Seymour M, Chen GT, Rosenman J, Michalski J, Lindsley K, Goitein M. Tumor and target delineation: current research and future challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1041–52.
10. Evans PM. Anatomical imaging for radiotherapy. *Phys Med Biol* 2008;53:R151–91.
11. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, Haubner R, Larson SM, Michalski JM, et al. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:294–301.
12. Grégoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M. PETbased treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J Nucl Med* 2007;48:68S–77.

## REFERENCES

---

13. Grosu AL, Piert M, Weber WA, Jeremic B, Picchio M, Schratzenstaller U, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2005;181:483–99.
14. Lecchi M, Fossati P, Elisei F, Orecchia R, Lucignani G. Current concepts on imaging in radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:821–37.
15. Mah D, Chen CC. Image guidance in radiation oncology treatment planning: the role of imaging technologies on the planning process. *Semin Nucl Med* 2008;38:114–8.
16. Messa C, Di Muzio N, Picchio M, Gilardi MC, Bettinardi V, Fazio F. PET/CT and radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:4–14.
17. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta analysis. *JAMA* 2001;285:914–24.
18. Gambhir SS, Czernin J, Schwinner J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42:1–5.
19. Vaylet F, Foehrenbach H, Maszelin P, et al. Une résolution en imagerie thoracique : la tomographie à émission de positons. *Med Armees* 2000;28:203–11.
20. Gould MK, Owens DK et al. Positron emission tomography for mediastinal staging in non small cell lung cancer: a meta analysis. *Proceedings ASCO* 1999. Abs. A256.
21. Lowe VJ, Nauunheim KS, et al. Positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1821–9.
22. Vaylet F, Foehrenbach H, Maszelin P, Guigay J, de Dreuille O, Grassin F, et al. Results of the first French study using a dedicated camera for 18fluoro-desoxyglucose positron emission tomography in lung tumors. *Lung Cancer* 2000;29(253):859.
23. Erasmus JJ, Patz EF, et al. Positron emission tomography imaging in the thorax. *Clin Chest Med* 1999;20:715–24.
24. Strauss LG, Conti PS. The application of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991;32:623–48.
25. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida T, Omagari J, Akashi Y, et al. A clinical evaluation of FDG TEP to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma. *Ann Nucl Med* 1996;10:193–200.
26. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of 18F-fluoro- 2-deoxy-D glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2000;55:317–324.
27. Giraud P, Kantor G, Loiseau H, Rosenzweig KE. Target definition in the thorax and central nervous system. *Semin Radiat Oncol.* 2005;15(3):146-56.
28. J.F. Daisne et al., “Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms,” *Radiotherapy and Oncology* 69 (2003) 247-250.

## REFERENCES

---

29. Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW. Comparison of CT- and FDG-PET defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1385-92. 33
30. Leong T, Everitt C, Yuen K, et coll. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2006;78(3):254-61.
31. Gondi V, Bradley K, Mehta M, et coll. Impact of hybrid fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography on radiotherapy planning in esophageal and non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):187-95.
32. van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modelling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:649–55.
33. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125–34.
34. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339–50.
35. Paulino AC, Thorstad WL, Fox T. Role of fusion in radiotherapy treatment planning. *Semin Nucl Med* 2003;33:238–43.
36. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78–86.
37. Xing L, Siebers J, Keall P. Computational challenges for imageguided radiation therapy: framework and current research. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:245–57.
38. Stroom J, Blaauwgeers H, van Baardwijk A, Boersma L, Lebesque J, Theuws J, et al. Feasibility of pathology-correlated lung imaging for accurate target definition of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:267–75.
39. Caldwell CB, Mah K, Skinner M, Danjoux CE. Can PET provide the 3D extent of tumor motion for individualized internal target volumes? A phantom study of the limitations of CT and the promise of PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1381–93.
40. Nestle U, Kremp S, Grosu AL. Practical integration of [18F]- FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for nonsmall cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol* 2006;81:209– 25.
41. Grosu AL, Weber WA, Astner ST, Adam M, Krause BJ, Schwaiger M, et al. 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66: 339–44.

## REFERENCES

---

42. Aerts HJ, Bosmans G, van Baardwijk AA, Dekker AL, Oellers MC, Lambin P, et al. Stability of (18)F-deoxyglucose uptake locations within tumor during radiotherapy for NSCLC: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1402–7.
43. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, et al. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998;19:167–77.
44. Nestle U, Hellwig D, Schmidt S, et al. 2-Deoxy-2-[18F]fluoro- D-glucose positron emission tomography in target volume definition for radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4:257–63.
45. A. C. Riegel et al., “Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 65, 726–732 \_2006\_.
46. Steenbakkers RJHM, Duppen JC, Fitton I, Deurloo KEI, Zijp LJ, Comans EFI, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a threedimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:435–48.
47. Marr D, Hildreth E. Theory of edge detection. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1980;207:187–217.
48. Huertas A, Medioni G. Detection of intensity changes with subpixel accuracy using Laplacian-Gaussian masks. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1986;8:651–64.
49. Canny JF. A computational approach to edge detection. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1986;8:679–98.
50. Drever LA, Roa W, McEwan A, Robinson D. Comparison of three image segmentation techniques for target volume delineation in positron emission tomography. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8:93–109.
51. Geets X, Lee J, Bol A, Lonneux M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1427–38.
52. El Naqa I, Bradley J, Deasy J, Biehl K, Laforest R, Low D. Improved analysis of PET images for radiation therapy. 14<sup>th</sup> International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. Seoul, Korea; 2004. pp 361–63.
53. Hsu C-Y, Liu C-Y, Chen C-M. Automatic segmentation of liver PET images. *Comput Med Imaging Graph* 2008;32:601–10.
54. Li H, Thorstad WL, Biehl KJ, Laforest R, Su Y, Shoghi KI, et al. A novel PET tumor delineation method based on adaptive region-growing and dual-front active contours. *Med Phys* 2008;35:3711–21. Erratum. pp 5958.
55. Sethian JA. Level set methods and fast marching methods: evolving interfaces in computational geometry, fluid mechanics, computer vision, and material science. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
56. Xu C, Pham DL, Prince JL. Image segmentation using deformable models. In: Sonka M, Fitzpatrick JM, editors. *Handbook of medical imaging: medical image processing and analysis*. Bellingham: SPIE Press; 2002. pp. 129–74.

## REFERENCES

---

57. Long DT, King MA, Sheehan J. Comparative evaluation of image segmentation methods for volume quantitation in SPECT. *Med Phys* 1992;19:483–9.
58. Montgomery D, Amira A, Zaidi H. Fully automated segmentation of oncological PET volumes using a combined multiscale and statistical model. *Med Phys* 2007;34:722–36.
59. Aristophanous M, Penney BC, Martel MK, Pelizzari CA. A Gaussian mixture model for definition of lung tumor volumes in positron emission tomography. *Med Phys* 2007;34:4223–35.
60. Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging* 1999;18:897–908.
61. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26:839–51.
62. Hatt M, Lamare F, Boussion N, Turzo A, Collet C, Salzenstein F, et al. Fuzzy hidden Markov chains segmentation for volume determination and quantitation in PET. *Phys Med Biol* 2007;52: 3467–91.
63. Duda RO, Hart PE, Stork DG. *Pattern classification*. 2nd ed. New York: Wiley; 2001.
64. Jain AK, Duin RPW, Mao J. Statistical pattern recognition: a review. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2000;22:4–37.
65. Boudraa AE, Champier J, Cinotti L, Bordet JC, Lavenne F, Mallet JJ. Delineation and quantitation of brain lesions by fuzzy clustering in positron emission tomography. *Comput Med Imaging Graph* 1996;20:31–41.
66. Zhu W, Jiang T. Automation segmentation of PET image for brain tumors. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec* 2003;4:2627–29.
67. Bezdek JC, Hall LO, Clark MC, Goldgof DB, Clarke LP. Medical image analysis with fuzzy models. *Stat Methods Med Res* 1997;6:191–214.
68. Jain AK, Murty MN, Flynn PJ. Data clustering: a review. *ACM Comput Surv* 1999;31:264–323.
69. De Luca A, Termini S. A definition of non-probabilistic entropy in the setting of fuzzy sets theory. *Inform Control* 1972;20:301–12.
70. Hall LO, Bensaid AM, Clarke LP, Velthuizen RP, Silbiger MS, Bezdek JC. A comparison of neural network and fuzzy clustering techniques in segmenting magnetic resonance images of the brain. *IEEE Trans Neural Netw* 1992;3:672–82.
71. Pham DL, Prince JL. An adaptive fuzzy c-means algorithm for image segmentation in the presence of intensity inhomogeneities. *Pattern Recognit Lett* 1999;20:57–68.
72. Janssen MH, Aerts HJ, Ollers MC, Bosmans G, Lee JA, Buijsen J, et al. Tumor delineation based on time-activity curve differences assessed with dynamic fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:456–65.

## REFERENCES

---

73. Kim J, Wen L, Eberl S, Fulton R, Feng DD. Use of anatomical priors in the segmentation of PET lung tumor images. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec* 2007;4:4242–45.
74. Belhassen S and Zaidi H. A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET. *Med Phys* 2010;37:1309–1324.
75. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:4–5.
76. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* 1997;12(Suppl. 80):2505–2509.
77. Giraud P, Grahek D, Montravers F, et al. CT and (18)Fdeoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1249–57
78. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:853–63.
79. Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. *J Nucl Med* 2004;45:543–52.
80. Biehl KJ, Kong FM, Dehdashti F, Jin JY, Mutic S, El Naqa I, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J Nucl Med* 2006;47:1808–12.
81. Ford EC, Kinahan PE, Hanlon L, Alessio A, Rajendran J, Schwartz DL, et al. Tumor delineation using PET in head and neck cancers: threshold contouring and lesion volumes. *Med Phys* 2006;33:4280–8.
82. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, et al. Comparison of different methods for delineation of <sup>18</sup>F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005;46(8):1342–8.
83. Quinten C, Black, Inga S, Grills, Larry L, Kestin, Ching-Yee O, Wong, John W, Wong, Alvaro A, Martinez, and Di Yan, "Defining a radiotherapy target with positron emission tomography," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60, 1272-1282 (2004).
84. Geets X, Daisne JF, Gregoire V, et al. Role of 11-C-Methionine positron emission tomography for the delineation of the tumor volume in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET and CT. *Radiother Oncol* 2004;71:267–73.
85. M. Brambilla et al. Threshold segmentation for PET target volume delineation in radiation treatment planning: The role of target-to-background ratio and target size. *Med. Phys.* 35 (4), April 2008.
86. Schaefer A, Kremp S, Hellwig D, Rube C, Kirsch C-M, Nestle U. A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from

## REFERENCES

---

- phantom measurements and validation in patient data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1989–99.
87. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Heinze M, Brandau W, Bockisch A. Segmentation of PET volumes by iterative image thresholding. *J Nucl Med* 2007;48:108–14.
88. Nehmeh SA, El-Zeftawy H, Greco C, Schwartz J, Erdi YE, Kirov A, et al. An iterative technique to segment PET lesions using a Monte Carlo based mathematical model. *Med Phys* 2009;36:4803–9.
89. Turkington TG, Degradó TR, Sampson WH. Small spheres for lesion detection phantoms. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec* 2001;4:2234–37.
90. Segars WP. Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom [PhD Thesis]: University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; 2001.
91. Segars WP, Tsui BMW. MCAT to XCAT: the evolution of 4D computerized phantoms for imaging research. *Proc IEEE* 2009;97: 1954–68.
92. Bailey D., Townsend D., Valk P. et Maisey M. 2005 *Positron Emission Tomography: Basis Sciences* Springer
93. M. Defrise. Reconstruction d'image en tomographie par émission. *Médecine nucléaire*, 31 :142-152, 2007.
94. J. Qi and R. M. Leahy. Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 51 :R541-R578, 2006.
95. H.M. Hudson and R.S. Larkin. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13 :601-609, 1994.
96. A.J. Reader, S. Ally, F. Bakatselos, R. Manavaki, R.J. Walledge, A.P. Jeavons, and et al. One-pass list-mode EM algorithm for high-resolution 3D PET image reconstruction into large array. *IEEE Transactions on Nuclear Sciences*, 49(3) :693-699, 2002.
97. L.A. Shepp and Y. Vardi. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, MI-1 :113-122, 1982.
98. J.A. Browne and A.R. Pierre. A row-action alternative to the EM algorithm for maximizing likelihoods in emission tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15 :687-699, 1996.
99. DL. Bailey and et al. Bendriem B. and Townsend D.W. : *The theory and practice of 3D PET*, chapter Quantitative procedures in 3D PET, pages 55-109. The Netherlands : Kluwer Academic, 1998.
100. J. S. Karp, S. Surti, M. E. Daube-Witherspoon, and G. Muehllehner. Benefit of Time-of-Flight in PET : Experimental and clinical results. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(3) :462-470, mars 2008.
101. L. Fin, P. Bailly, J. Daouk, and M. E. Meyer. A practical, semi-experimental system matrix for 2-D PET image reconstruction : Comparison with a geometrical model. In *IEEE Nuclear Sciences Symposium and Medical Imaging Conference (NSS-MIC)*, 2008.

## REFERENCES

---

102. M. Soret, S.L. Bacharach, and I. Buvat. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48 :932-945, 2007.
103. O. Rousset, A. Rahmim, A. Alavi, and H. Zaidi. Partial volume correction strategies in PET. *PET clinics*, 2(2) :235-249, 2007.
104. D. Visvikis, O. Barret, T.D. Fryer, A. Turzo, Y. Bizais, and C. Cheze-Le Rest. Evaluation of respiratory motion effects in comparison with other parameters affecting PET image quality. In *IEEE Nuclear Sciences Symposium and Medical Imaging Conference (NSS- MIC)*, 2004.
105. S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi, A. Pevsner, K. E. Rosenzweig, E. Yorke, G. S. Mageras, H. Schoder, P. Vernon, O. Squire, H. Mostafavi, S. M. Larson, and J. L. Humm. Four dimensional (4D) PET/CT imaging of the thorax. *Medical Physics*, 31 :3179-3186, 2004.
106. B. Yarenko, T. Riauka, D. Robinson, B. Murray, A. Alexander, A. McEwan, and W. Roa. Thresholding in pet images of static and moving targets. *Physics in Medicine and Biology*, 50 :5969-5982, 2005.
107. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:881–93.
108. Hatt M et al. A new automatic methodology for functional volumes determination in emission imaging for oncology applications. *IRBM*, 30:144-149, 2009.
109. Edwards PJ, Nijmeh AD, McGurk M, Odell E, Fenlon MR, Marsden PK, et al. Validation of PET imaging by alignment to histology slices. *Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2005;8:968–75.
110. van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, Buijsen J, Wanders S, Hochstenbag M, et al. PET-CT-based auto-contouring in nonsmall- cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:771–8.
111. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233:93–100.
112. Mamede M, Abreu ELP, Oliva MR, Nosé V, Mamon H, Gerbaudo VH. FDG-PET/CT tumor segmentation-derived indices of metabolic activity to assess response to neoadjuvant therapy and progression-free survival in esophageal cancer: correlation with histopathology results. *Am J Clin Oncol* 2007;30: 377–88.
113. Burri RJ, Rangaswamy B, Kostakoglu L, Hoch B, Genden EM, Som PM, et al. Correlation of positron emission tomography standard uptake value and pathologic specimen size in cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:682–8.
114. Venel Y, Garhi H, de Muret A, Baulieu J-L, Barillot I, Prunier- Aesch C. Comparaison de six méthodes de segmentation du volume tumoral sur la 18F-FDG TEP-TDM avec le volume de référence

## REFERENCES

---

anatomopathologique dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules. *Médecine Nucléaire* 2008;32:339–53.

115. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl TJ, et al.  $^{18}\text{F}$  Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology* 2009;51:677–86.

116. Yu J, Li X, Xing L, Mu D, Fu Z, Sun X, et al. Comparison of tumor volumes as determined by pathologic examination and FDG-PET/CT images of non-small-cell lung cancer: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1468–74.

117. Yu HM, Liu YF, Hou M, Liu J, Li XN, Yu JM. Evaluation of gross tumor size using CT,  $(^{18}\text{F})\text{-FDG}$  PET, integrated  $(^{18}\text{F})\text{-FDG}$  PET/CT and pathological analysis in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2009;75:1468–74.

118. National Electrical Manufacturers Association. NEMA Standards Publication NU 2-2001: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association; 2001.

119. Hatt M, Bailly P, Turzo A, Roux C, Visvikis D. PET functional volume segmentation: a robustness study. *IEEE NSS-MIC conference records* 2008:4335–9.

120. Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:663–672.

121. Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging*. 2003;2:131-137.

122. Dahele M, Hwang D, Peressotti C, Sun L, Kusano M, Okhai S, et al. Developing a methodology for three-dimensional correlation of PET-CT images and whole-mount histopathology in non small- cell lung cancer. *Curr Oncol* 2008;15:62–9.

123. Simon L, Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration, Institut Curie *Université Paris XI*, Paris. 2006.

124. Oehler C, O'Donoghue JA, Russell J, Zanzonico P, Lorenzen S, Ling CC, Carlin S.  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole PET imaging as a biomarker for the response to 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid in colorectal xenograft tumors. *J Nucl Med*. 2011 Mar;52(3):437-44.

125. Beck R, Röper B, Carlsen J, et al. Pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FAZA PET Predicts Success of Hypoxia Directed Radiochemotherapy Using Tirapazamine. *J Nucl Med June 2007 vol. 48 no. 6 973-980*.

126. Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, et al.  $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ -PET in oncology: current status and opportunities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 dec; 31(12):1659-72.

127. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of  $[(^{18}\text{F})\text{-choline}]$  PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb;35(2):253-63.

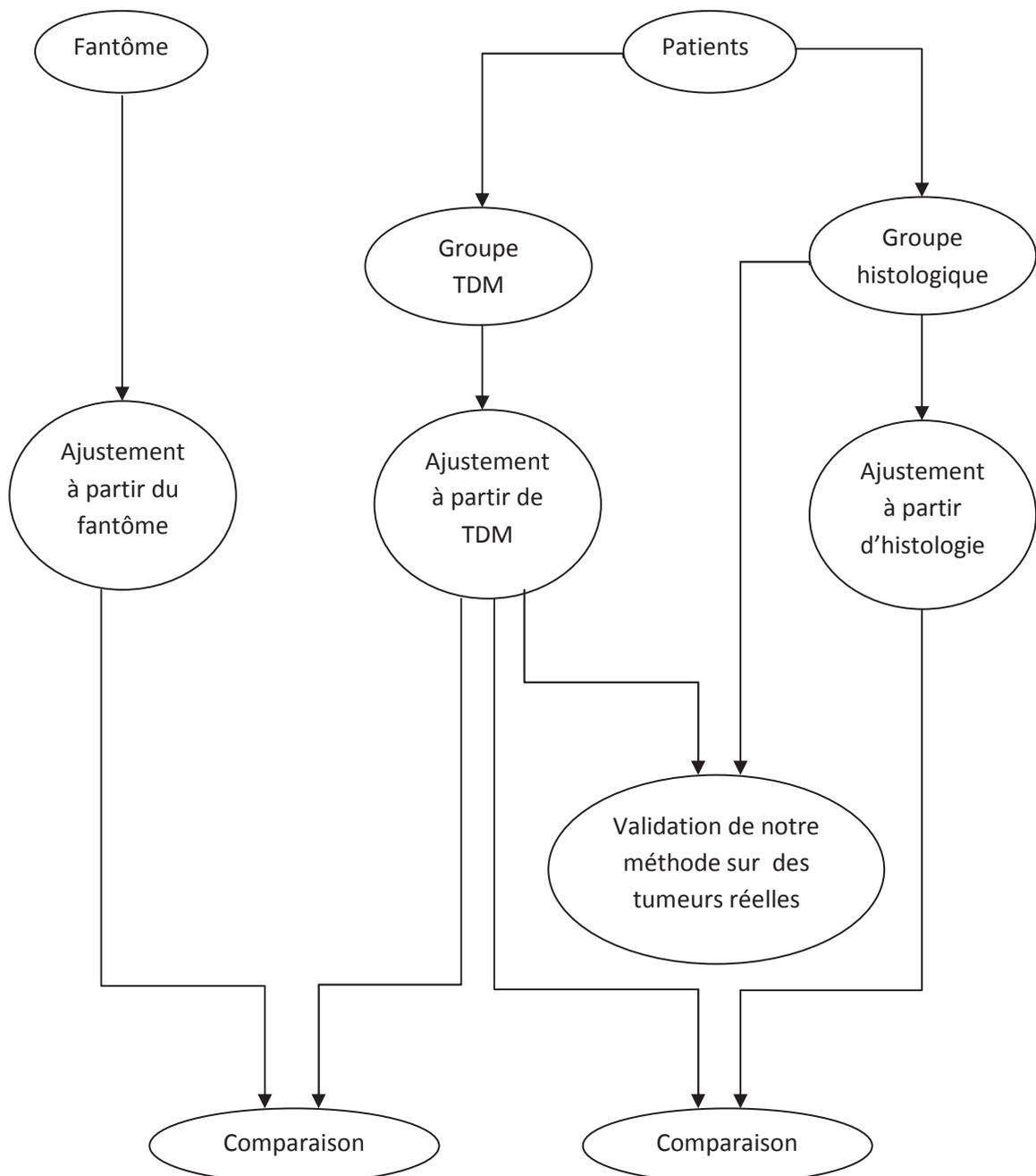
## REFERENCES

---

128. Haug A, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. Intraindividual comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(5):765-70.
129. Yoshida S, Nakagomi K, Goto S, Futatsubashi M, Torizuka T.  $^{11}\text{C}$ -choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. *Urol Int.* 2005;74(3):214-20.
130. Zhang H, Yoshikawa K, Tamura K, et al. [ $^{11}\text{C}$ ]Methionine Positron Emission Tomography and Survival in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas Treated by carbon Ion radiotherapy. *Clin Cancer Res* March 1, 2004 10;1764.
131. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer / American thoracic society / European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb;6(2):244-85. Review.

# Annexes

## Annexe A: Le synoptique de notre parcours méthodologique



# ANNEXES

## Annexe B: Résultats pour le calcul des pentes

iter	Relax ( $\lambda$ )	X à l'intersection avec le cylindre	Y à l'intersection avec le cylindre	Ecart à -0,5	Ecart à 0,5
1	0.004	-9	52,59	0,075	0,076
2	0.004	-9	52,44	0,074	0,073
3	0.004	-9	52,56	0,071	0,071
4	0.004	-9	52,67	0,069	0,071
5	0.004	-9	52,75	0,07	0,071
1	0.005	-9	52,61	0,074	0,074
2	0.005	-9	52,63	0,072	0,072
3	0.005	-9	52,77	0,071	0,071
4	0.005	-9	52,87	0,071	0,07
5	0.005	-9	52,93	0,071	0,075
1	0.006	-9	52,69	0,078	0,087
2	0.006	-9	51,07	0,067	0,068
3	0.006	-9	52,94	0,072	0,071
4	0.006	-9	53,04	0,07	0,071
5	0.006	-9	53,1	0,07	0,071
1	0.007	-9	52,81	0,074	0,074
2	0.007	-9	52,98	0,071	0,072
3	0.007	-9	53,1	0,07	0,071
4	0.007	-9	53,18	0,071	0,07
5	0.007	-9	53,23	0,07	0,071
1	0.008	-9	52,94	0,073	0,075
2	0.008	-9	53,13	0,072	0,072
3	0.008	-9	53,24	0,07	0,071
4	0.008	-9	53,31	0,07	0,071
5	0.008	-9	53,34	0,07	0,071

Tableau 1 Annexe B : Résultats pour le calcul des pentes.

## ANNEXES

---

### Annexe C: Etude sur les plages de seuils

iter	Relax ( $\lambda$ )	Intensité maximale	Seuil minimal	Seuil maximal	Plage de seuil	Plage du % de seuil
1	0.004	5023	2374	2393	19	0,378260004
2	0.004	5061	2372	2489	117	2,311796088
3	0.004	5067	2375	2513	138	2,723505033
4	0.004	5068	2395	2533	138	2,72296764
5	0.004	5068	2415	2533	118	2,328334649
1	0.005	5024	2355	2433	78	1,552547771
2	0.005	5049	2367	2524	157	3,109526639
3	0.005	5052	2388	2545	157	3,107680127
4	0.005	5052	2408	2525	117	2,315914489
5	0.005	5053	2408	2508	100	1,979022363
1	0.006	5012	2349	2466	117	2,334397446
2	0.006	4356	1991	2143	152	3,489439853
3	0.006	5030	2397	2534	137	2,723658052
4	0.006	5030	2397	2515	118	2,345924453
5	0.006	5030	2397	2497	100	1,988071571
1	0.007	4991	2359	2495	136	2,724904829
2	0.007	5002	2384	2472	88	1,759296281
3	0.007	5003	2404	2521	117	2,338596842
4	0.007	5003	2404	2501	97	1,938836698
5	0.007	5003	2404	2481	77	1,539076554
1	0.008	4967	2386	2524	138	2,778337024
2	0.008	4974	2409	2545	136	2,734217933
3	0.008	4975	2410	2507	97	1,949748744
4	0.008	4975	2410	2487	77	1,547738693
5	0.008	4975	2429	2467	38	0,763819095

Figure 1 Annexe C : Résultats sur l'étude des plages de seuils.

### Annexe D: Ce qui est demandé de la radio pharmacienne

*Remarque : Le temps  $t_0=0$  est le temps où la machine sera libre des patients, et où on peut l'utiliser pour commencer notre manipulation (c'est le temps de la première acquisition).*

- Une grande seringue vide et propre (pour diminuer un peu la solution dans le cylindre, pour que l'agitation du cylindre provoque l'agitation de la solution dedans).
- Solution mère de FDG-18, de 100 ml et d'activité égale à 117.2 KBq/ml au temps  $t_0=0$ .
- Seringue 0 : De 5 ml, d'activité égale à 34.4 MBq à  $t_0=0$  (~ 34 MBq à  $t_0=0$ ) (pour la première acquisition).
- Seringue 1 : De 5 ml, d'activité égale à 16.2 MBq à  $t_0=0$  (ou bien 11 MBq à  $t_1=61$  minutes) (pour la deuxième acquisition).
- Seringue 2 : De 5 ml, d'activité égale à 25.2 MBq à  $t_0=0$  (ou bien 11.4 MBq à  $t_2=125$  minutes).
- Seringue 3 : De 5 ml, d'activité égale à 18.7 MBq à  $t_0=0$  (ou bien 6.8 MBq à  $t_3=160$  minutes).
- Seringue 4 : De 5 ml, d'activité égale à 31.8 MBq à  $t_0=0$  (ou bien 8.7 MBq à  $t_4=206$  minutes).
- Seringue 5 : De 5 ml, d'activité égale à 62.9 MBq à  $t_0=0$  (ou bien 11.4 MBq à  $t_5=270$  minutes).
- Seringue 6 : De 5 ml, d'activité égale à 189.5 MBq à  $t_0=0$  (ou bien 17.2 MBq à  $t_6=380$  minutes).

Annexe E: Autres relations à partir du fantôme

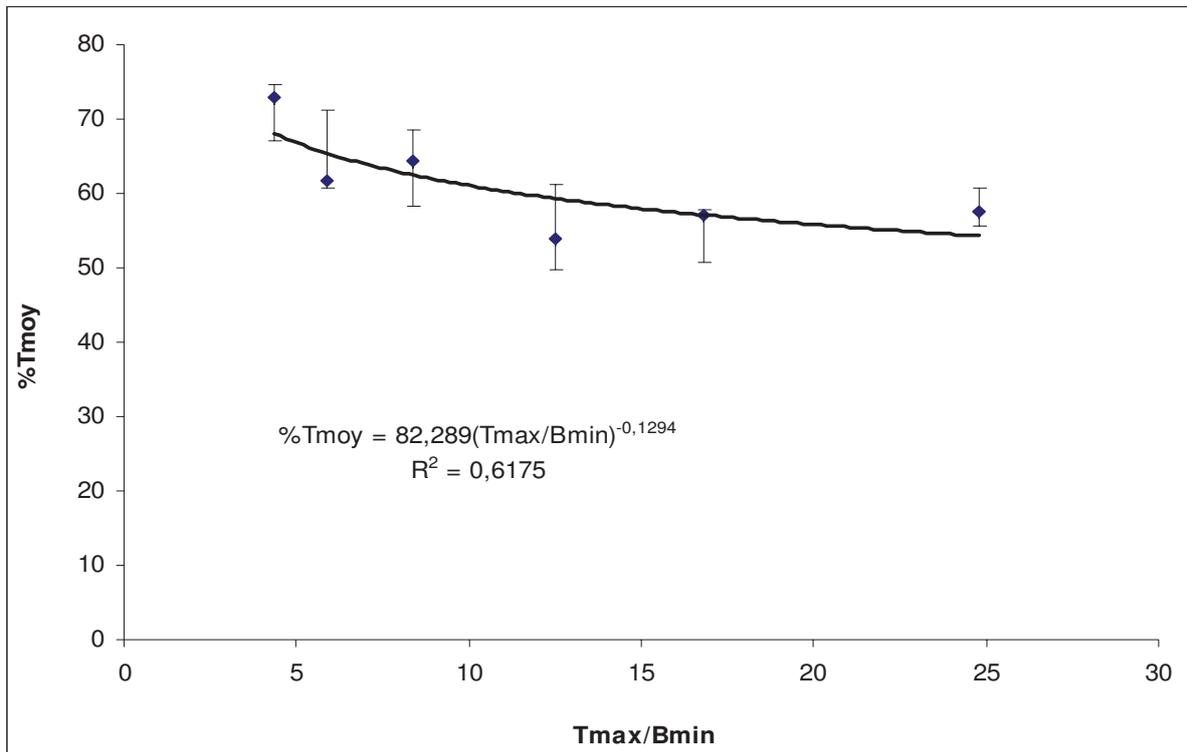


Figure 1 Annexe E : « %Tmoy » en fonction de « Tmax/Bmin ».

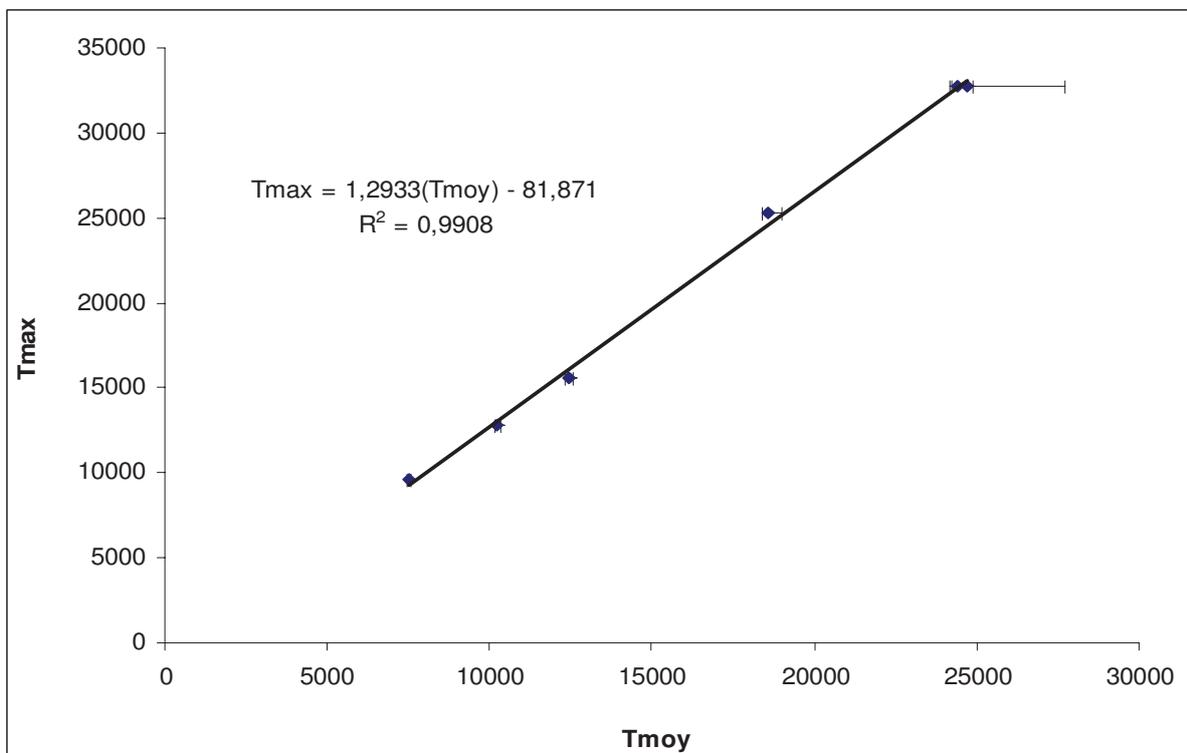


Figure 2 Annexe E : « %Tmax » en fonction de « Tmoy ».

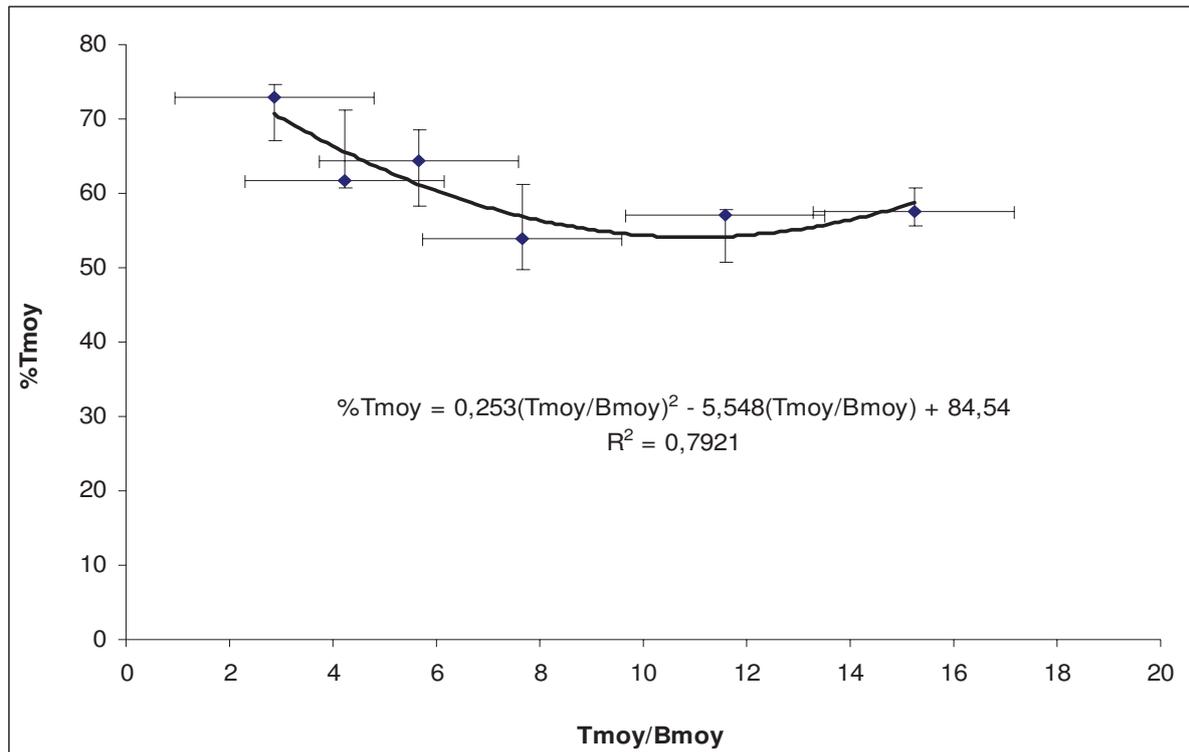


Figure 3 Annexe E : « %Tmoy » en fonction de « Tmoy/Bmoy ».

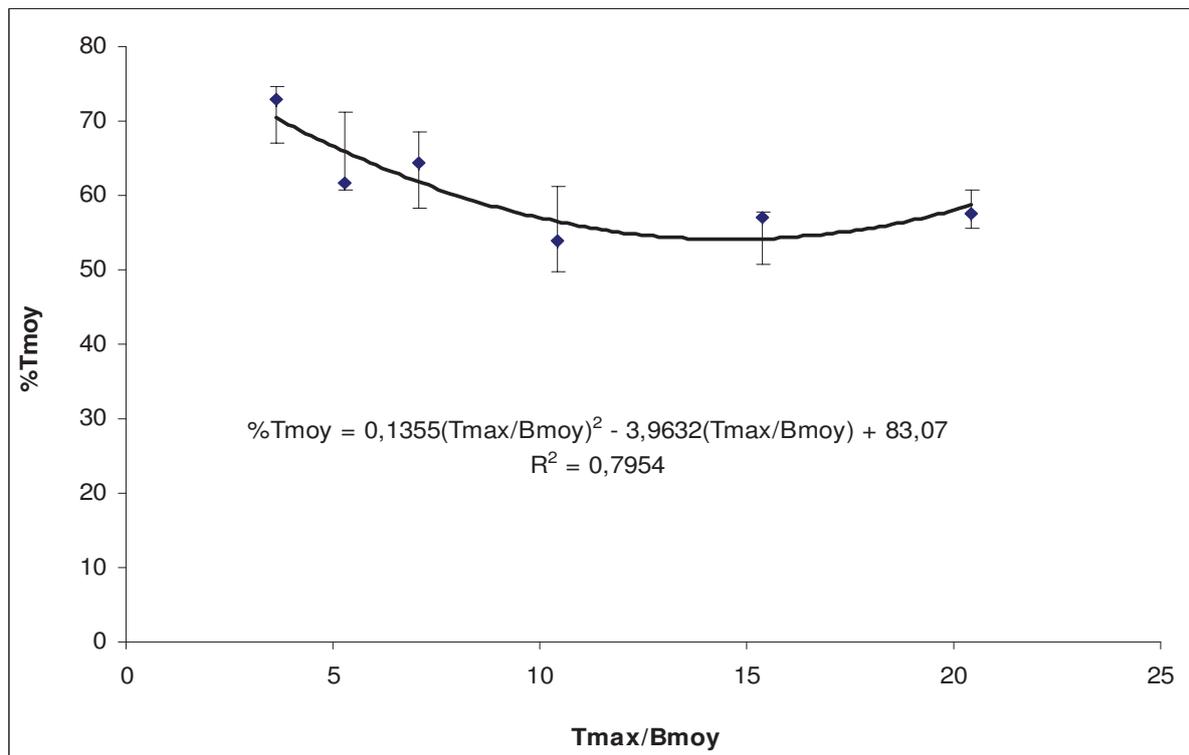


Figure 4 Annexe E : « %Tmoy » en fonction de « Tmax/Bmoy ».

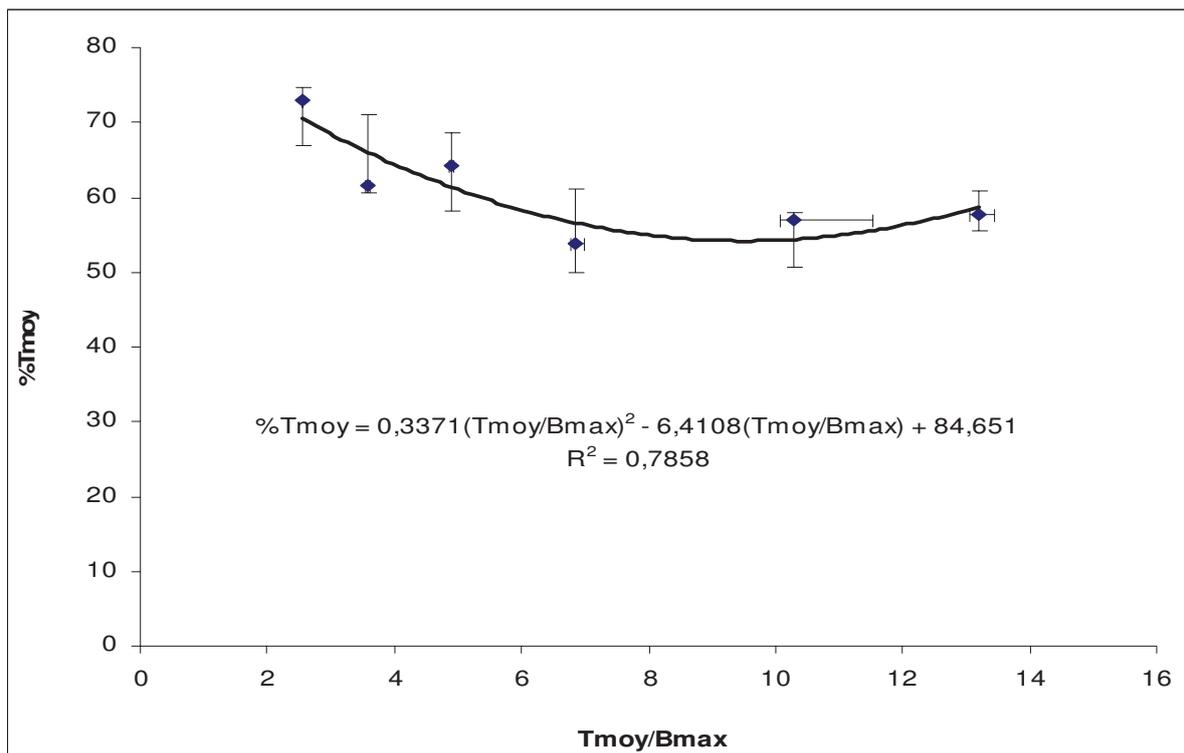


Figure 5 Annexe E : « %Tmoy » en fonction de « Tmoy/Bmax ».

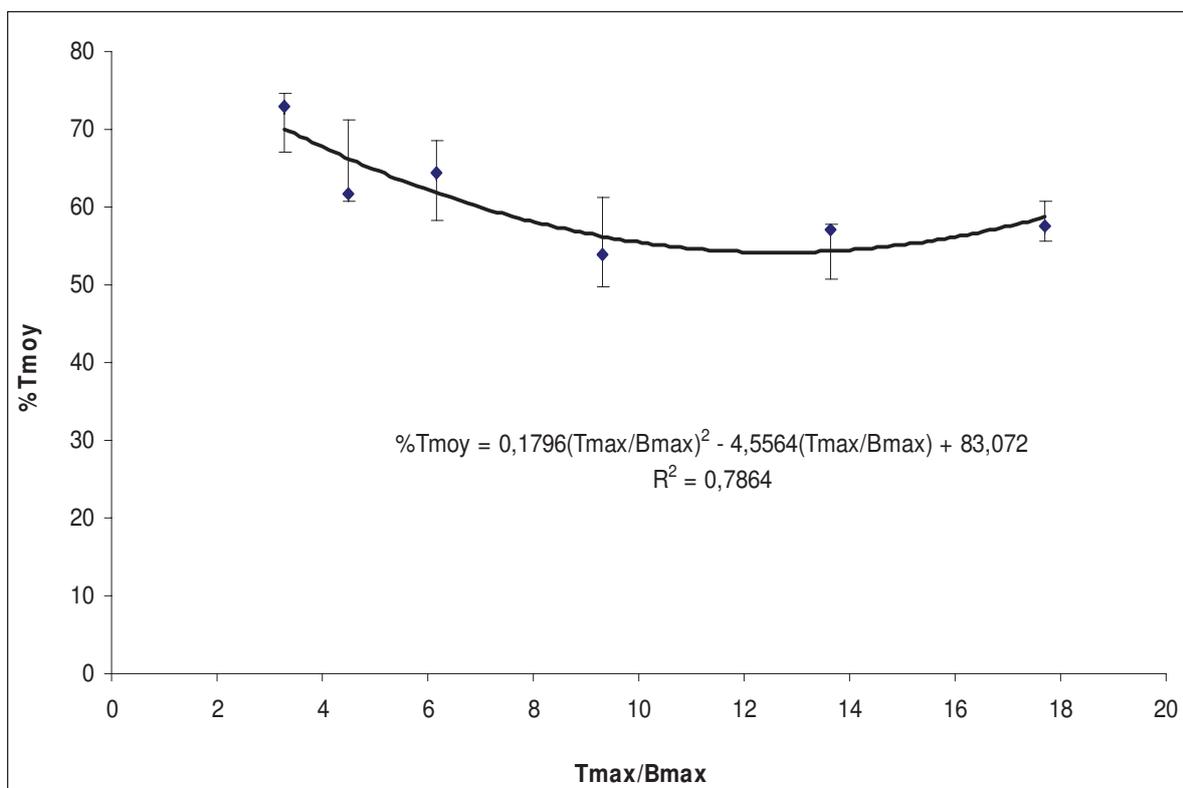


Figure 6 Annexe E : « %Tmoy » en fonction de « Tmax/Bmax ».

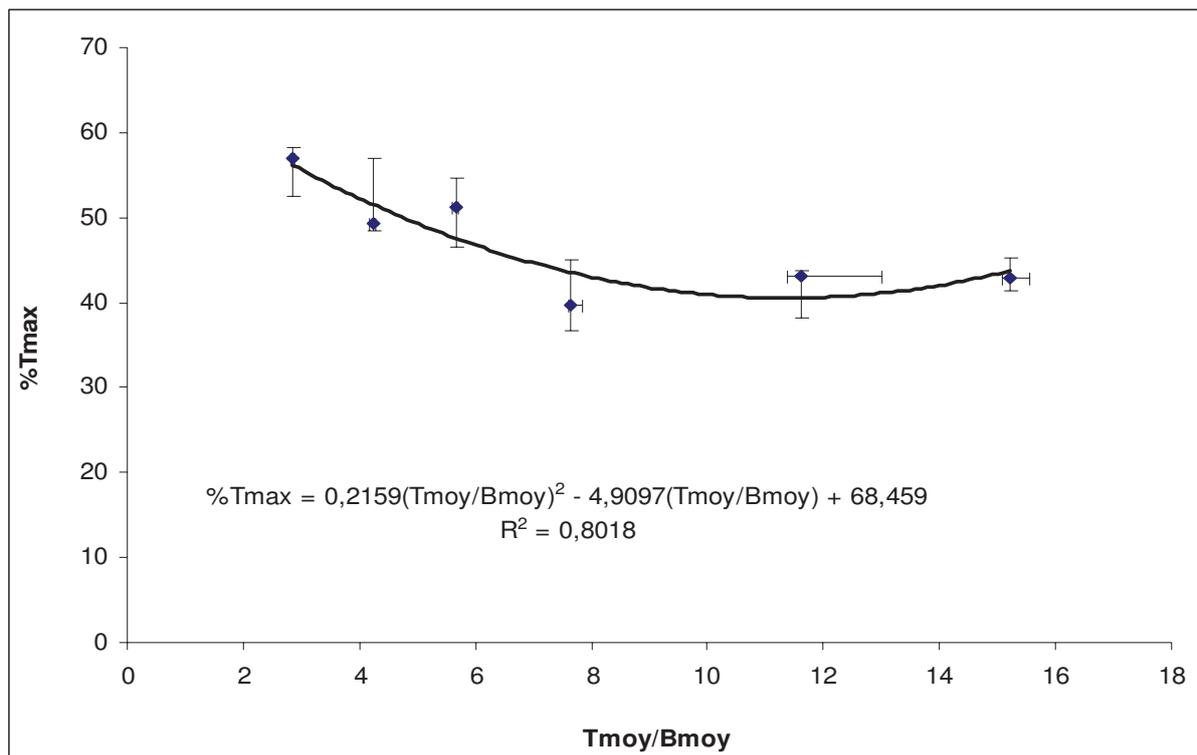


Figure 7 Annexe E : « %Tmax » en fonction de « Tmoy/Bmoy ».

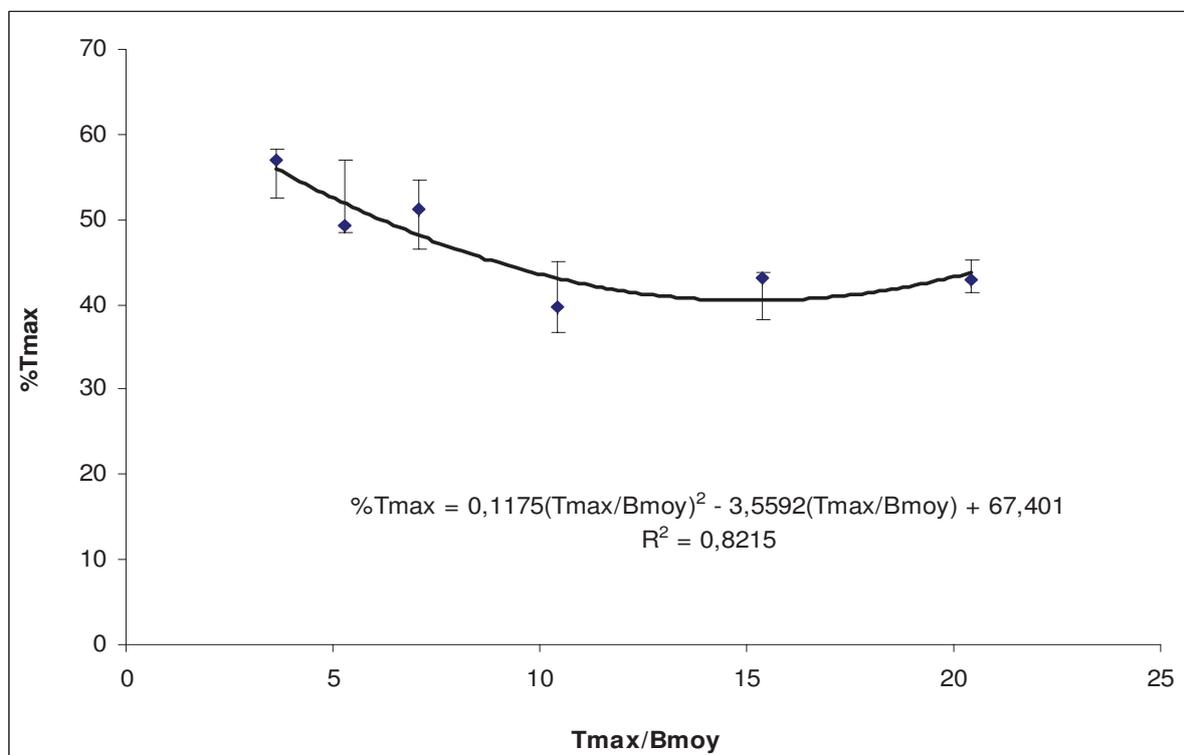


Figure 8 Annexe E : « %Tmax » en fonction de « Tmax/Bmoy ».

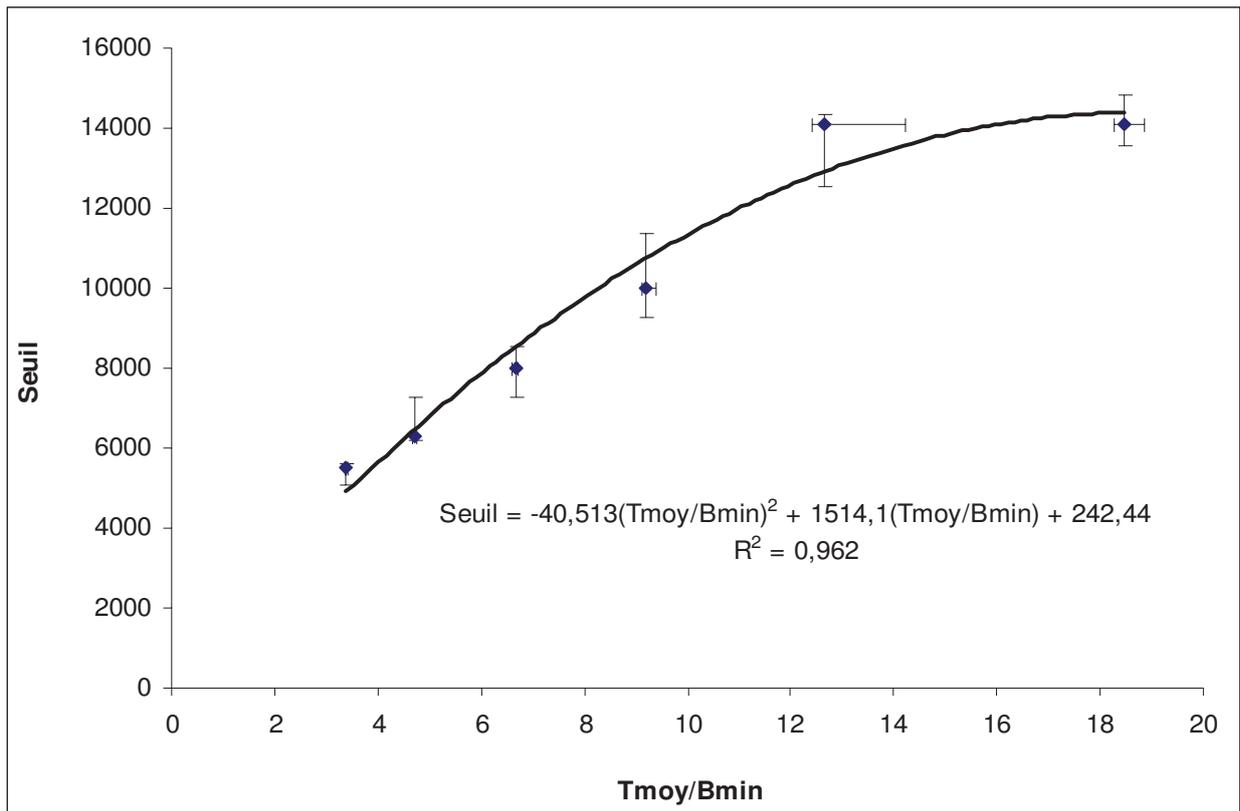


Figure 9 Annexe E : « Seuil » en fonction de « Tmoy/Bmin ».

## Annexe F: Barres d'erreur

### A) Référence TDM :

L'erreur que nous faisons dépend de la qualité de l'image TEP. L'erreur se diffère d'une image à une autre. La plus grande erreur dans l'ajustement est due à la comparaison des surfaces cibles trouvées sur les images TEP (« *Surf TEP* ») aux surfaces segmentées manuellement sur les images TDM (« *Surf TDM* »). Cette erreur est due principalement à l'utilisation des images TEP de grande taille de pixels égale à  $4 \times 4 \text{ mm}^2$ . Alors, sur une image TEP, nous ne pouvons pas avoir exactement la même valeur de la surface trouvée sur l'image TDM correspondante. Pour cela, on a retenu la surface TEP (« *Surf TEP* ») la plus proche de la surface TDM (« *Surf TDM* »). Il existe aussi une autre erreur due à l'incrément entre l'image TEP et l'image TDM correspondante. Nous avons essayé de minimiser cet incrément en prenant la coupe TEP se trouvant entre deux coupes TDM qui ont des surfaces de cible approximativement égales.

Puisque nous n'avons pas une valeur d'erreur exacte sur la segmentation manuelle et sur l'incrément entre l'image TEP et l'image TDM, nous avons pris une erreur totale approximative qui est égale à plus ou moins un pixel TEP (de  $4 \times 4 \text{ mm}^2$ ) par rapport à la surface TEP retenue (« *Surf TEP* »). Alors, dans le Tableau A, les valeurs de « *Surf-* » représentent « *Surf TEP* » moins un pixel de  $4 \times 4 \text{ mm}^2$  et les valeurs de « *Surf+* » représentent « *Surf TEP* » plus un pixel de  $4 \times 4 \text{ mm}^2$ . Dans les cas où plusieurs pixels ont la même valeur du niveau de gris, nous avons ajouté ou retranché à « *Surf TEP* » tous ces pixels. Ensuite, pour cette variation de surface (entre « *Surf-* » et « *Surf+* »), nous aurons une variation du seuil entre les valeurs « *Seuil max+* » et « *Seuil min-* ». Cette variation de la valeur du seuil génère une plage de valeurs considérée comme la barre d'erreur sur le seuil retenu (« *Seuil* »). De même, cette variation de la surface (de plus ou moins un pixel TEP), crée une différence dans les valeurs de « *Tmoy* » qui varie entre la valeur moyenne des intensités de pixels de « *Surf-* » (« *Tmoy Surf-* ») et la valeur moyenne des intensités de pixels de « *Surf+* » (« *Tmoy Surf+* »). Cette différence de la valeur de « *Tmoy* » correspond à l'erreur sur « *Tmoy* ». Par contre, la surface de la cible n'influence pas les valeurs de « *minBmin* », « *Tmax* », « *moyBmoy* », « *Bmin* » et « *Bmoy* ». Alors, l'erreur de notre technique sur ces derniers paramètres est nulle.

Dans les deux tableaux ci-dessous, nous avons déterminé les barres d'erreur pour les relations déduites à partir du fantôme dans le troisième chapitre de cette thèse :

## ANNEXES

$T_{activité} / B_{activité}$	Surf- (TEP)	Surf+ (TEP)	Seuil max+	Seuil	Seuil min-	Tmoy Surf-	Tmoy	Tmoy Surf+
22	640	688	14825	14075	13575	24916	24408	24159
15	656	688	14325	14100	12550	27732	24732	24221
10	640	672	11350	10000	9250	18981	18562	18410
8	640	672	8525	8000	7250	12549	12442	12320
6	640	672	7275	6300	6200	10326	10229	10136
4	640	672	5625	5500	5050	7583	7534	7484

Tableau 1 Annexe F.

$T_{activité} / B_{activité}$	$\Delta$ Seuil +	$\Delta$ Seuil -	$\Delta$ Tmoy +	$\Delta$ Tmoy -	$\Delta$ %Tmoy +	$\Delta$ %Tmoy -	$(\Delta Tmoy+) / Bmin$	$(\Delta Tmoy-) / Bmin$	$(\Delta Tmoy+) / Bmoy$	$(\Delta Tmoy-) / Bmoy$
22	750	500	508	249	3,1	2,0	0,4	0,2	0,3	0,2
15	225	1550	3000	511	0,9	6,3	1,5	0,3	1,4	0,2
10	1350	750	419	152	7,3	4,0	0,2	0,1	0,2	0,1
8	525	750	107	122	4,2	6,0	0,6	0,1	0,0	0,1
6	975	100	97	93	9,5	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	125	450	49	50	1,7	6,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tableau 2 Annexe F.

Où :

«  $\Delta$ Seuil+ » = « Seuil max+ » - « Seuil ».

«  $\Delta$ Seuil- » = « Seuil » - « Seuil min- ».

«  $\Delta$ Tmoy+ » = « Tmoy Surf- » - « Tmoy ».

«  $\Delta$ Tmoy- » = « Tmoy » - « Tmoy Surf+ ».

«  $\Delta$ %Tmoy+ » = «  $\Delta$ Seuil+ » \* 100 / « Tmoy ».

«  $\Delta$ %Tmoy- » = «  $\Delta$ Seuil- » \* 100 / « Tmoy ».

L'erreur positive sur « %Tmoy » est représentée par les valeurs de «  $\Delta$ %Tmoy+ ». Par contre, l'erreur négative sur « %Tmoy » est représentée par les valeurs de «  $\Delta$ %Tmoy- ».

L'erreur positive sur « Tmoy » est représentée par les valeurs de «  $\Delta$ Tmoy+ ». Par contre, l'erreur négative sur « Tmoy » est représentée par les valeurs de «  $\Delta$ Tmoy- ».

L'erreur positive sur « Tmoy/Bmin » est représentée par les valeurs de «  $(\Delta Tmoy+) / Bmin$  ». L'erreur négative sur « Tmoy/Bmin » est représentée par les valeurs de «  $(\Delta Tmoy-) / Bmin$  ». De la même manière, en remplaçant « Bmin » on aura l'erreur sur « Tmoy/Bmoy » et « Tmoy/minBmin ».

## ANNEXES

Dans les deux tableaux ci-dessous, nous avons déterminé les barres d'erreur pour les relations déduites à partir des images TDM de 38 lésions du chapitre 4 :

<b>Lésion #</b>	<b>Surf- (TEP)</b>	<b>Surf+ (TEP)</b>	<b>Seuil max+</b>	<b>Seuil</b>	<b>Seuil min-</b>	<b>Tmoy Surf-</b>	<b>Tmoy</b>	<b>Tmoy Surf+</b>
1	304	352	7325	6850	6475	12169	11921	11424
2	240	288	4800	3650	2700	8082	7653	7386
3	96	144	3850	2975	2725	4554	4362	3996
4	320	368	11650	11438	10875	20252	19827	19231
5	672	736	9825	9638	9200	22043	21756	20958
6	240	272	7800	6538	6400	12264	11907	11586
7	240	272	9550	8425	8000	14830	14445	14071
8	208	240	13675	12538	11700	20763	20620	19799
9	320	352	5475	4800	4425	10763	10489	10219
10	352	384	9300	7838	7400	19123	18641	18181
11	128	160	4775	4513	3775	6649	6436	6216
12	496	528	9725	8425	7600	15417	15209	14992
13	80	112	5500	5438	4875	6311	6169	6054
14	80	112	5925	5675	5225	6888	6705	6533
15	64	96	5475	4838	4350	6193	5983	5739
16	80	128	5600	5238	4575	6147	6029	5774
17	112	144	4850	4650	4450	5595	5482	5382
18	288	352	6650	6438	6300	8671	8453	8260
19	128	192	4100	4038	3800	5072	4958	4716
20	320	368	6550	6338	6250	8097	8013	7862
21	224	288	4525	4325	3700	6414	6056	5957
22	1360	1392	4950	4863	4650	9879	9821	9763
23	1504	1552	6100	5913	5675	11156	11102	10992
24	1360	1392	6000	5788	5675	9777	9731	9685
25	880	912	4875	4713	4550	8283	8221	8158
26	256	288	4350	3913	3475	6391	6258	6115
27	464	496	5375	5013	4750	9870	9711	9553
28	352	400	6125	5950	5825	9627	9471	9183
29	112	144	3300	3100	2800	4040	3925	3830
30	192	240	8575	8250	7775	11985	11472	11246
31	224	256	3125	3025	2650	4714	4602	4503
32	224	256	3800	3500	3250	5492	5361	5241
33	288	320	5475	5288	4850	8144	7994	7856
34	1184	1216	7800	7225	7125	14284	14191	14098
35	160	192	3875	3600	3150	5120	4997	4865
36	288	320	4725	4450	4175	8032	7854	7672
37	976	1040	9000	8850	8350	17194	16933	16679
38	544	576	5725	5375	4975	10364	10226	10087

Tableau 3 Annexe F.

## ANNEXES

Lésion #	$\Delta$ Seuil+	$\Delta$ Seuil-	$\Delta$ Tmoy+	$\Delta$ Tmoy-	$\Delta\%$ Tmoy+	$\Delta\%$ Tmoy-	$(\Delta$ Tmoy+)/ minBmin	$(\Delta$ Tmoy-)/ minBmin
1	475	375	249	496	4,0	3,1	0,7	1,3
2	1150	950	430	266	15,0	12,4	2,1	1,3
3	875	250	194	364	20,1	5,7	1,0	1,8
4	212	563	437	584	1,1	2,8	0,4	0,5
5	187	438	287	798	0,9	2,1	2,3	6,4
6	1262	138	357	321	10,6	1,2	1,8	1,6
7	1125	425	384	375	7,8	2,9	1,1	1,1
8	1137	838	143	821	5,5	4,1	0,2	1,0
9	675	375	274	270	6,4	3,6	1,0	1,0
10	1462	438	482	460	7,8	2,3	1,9	1,8
11	262	738	213	220	4,1	11,5	0,7	0,7
12	1300	825	208	217	8,5	5,4	0,6	0,6
13	62	563	142	115	1,0	9,1	0,2	0,1
14	250	450	183	172	3,7	6,7	0,2	0,2
15	637	488	210	244	10,6	8,2	0,3	0,4
16	362	663	118	255	6,0	11,0	0,2	0,5
17	200	200	113	100	3,6	3,6	0,2	0,2
18	212	138	218	193	2,5	1,6	0,3	0,3
19	62	238	114	242	1,3	4,8	0,1	0,3
20	212	88	84	151	2,6	1,1	0,1	0,2
21	200	625	358	99	3,3	10,3	0,6	0,2
22	87	213	58	58	0,9	2,2	0,3	0,3
23	187	238	54	110	1,7	2,1	0,3	0,6
24	212	113	46	46	2,2	1,2	0,2	0,2
25	162	163	62	63	2,0	2,0	0,3	0,3
26	437	438	133	143	7,0	7,0	0,2	0,2
27	362	263	159	158	3,7	2,7	0,8	0,8
28	175	125	156	288	1,8	1,3	0,4	0,8
29	200	300	115	95	5,1	7,6	0,2	0,2
30	325	475	513	226	2,8	4,1	0,6	0,3
31	100	375	112	99	2,2	8,1	0,4	0,4
32	300	250	131	120	5,6	4,7	0,6	0,5
33	187	438	150	138	2,3	5,5	0,4	0,4
34	575	100	93	93	4,1	0,7	0,3	0,3
35	275	450	123	132	5,5	9,0	0,4	0,4
36	275	275	178	182	3,5	3,5	1,0	1,1
37	150	500	261	254	0,9	3,0	1,1	1,1
38	350	400	138	139	3,4	3,9	0,5	0,5

Tableau 4 Annexe F.

### B) Référence histologie :

Concernant les mesures histologiques, nous n'avons pas de valeur exacte sur l'erreur. Cette erreur peut arriver à quelques mm près. Alors, de la même manière que la partie « A » précédente,

## ANNEXES

nous avons estimé une erreur sur la mesure de l'axe sur l'image TEP qui est environ égale à  $\pm 2$  mm. Mais cette erreur ( $\pm 2$  mm) dépasse cette valeur pour les images ayant beaucoup de pixels de mêmes valeurs de niveaux de gris autour de la surface qui est représentée par « *Gd axe TEP* » :

<b>Lésion #</b>	<b>Gd Axe- (TEP)</b>	<b>Surf min Gd Axe-</b>	<b>Gd Axe+ (TEP)</b>	<b>Surf max Gd Axe+</b>	<b>Seuil max+</b>	<b>Seuil</b>	<b>Seuil min-</b>	<b>Tmoy max Gd Axe -</b>	<b>Tmoy</b>	<b>Tmoy min Gd Axe+</b>
1	26,83	400	31,24	592	11350	8925	7375	16241	15308	13737
2	26,83	288	31,24	448	6575	5300	4450	7948	7334	7087
3	8,94	32	14,42	96	4800	4350	3450	4930	4691	4431
4	29,12	496	32,98	576	6000	5738	5050	12034	11486	11151
5	23,32	256	26,83	352	6525	5700	5075	8497	8220	7677
6	8,94	32	17,89	144	2850	2538	2450	2896	2752	2693
7	36,88	768	41,76	1056	9750	7913	6775	13390	12427	11968
8	14,42	112	20	176	2875	2713	2375	3352	3235	3113
9	20	160	23,32	240	2950	2163	2000	3790	3474	3379
10	8,94	32	17,89	144	2750	2575	2300	3102	2792	2680
11	39,4	864	43,27	1056	3850	3550	3425	5315	5150	4997
12	11,31	48	23,32	144	2200	1900	1850	2256	2089	2039
13	23,32	288	26,83	400	7550	5325	4400	11280	10225	9800
14	11,31	48	14,42	112	5925	5725	4575	7053	6562	6167
15	23,32	240	28,28	384	6925	5125	4950	8779	7954	7706
16	11,31	48	21,54	192	5400	4800	4575	5647	5257	5160
17	14,42	80	20	176	4025	2750	2575	4486	3860	3754
18	34,17	624	37,95	784	6375	5563	4450	14230	13273	12451
19	17,89	144	21,54	240	4100	3700	3050	6048	5524	5073
20	32,98	512	37,95	864	12275	8688	6300	17385	15689	13867
21	14,42	80	20	208	6775	5813	4600	9115	7737	7216
22	23,32	240	26,83	336	4325	3625	3300	5924	5502	5299
23	25,61	320	30,46	512	7350	6063	4100	12417	11656	9694
24	23,32	272	26,83	432	6800	5938	3750	10935	10046	8859
25	43,27	848	48,82	1088	7850	7138	6400	13170	12494	11814
26	21,54	192	25,61	272	2750	2625	2275	3820	3587	3455
27	28,84	480	33,94	704	12250	9963	8175	21073	19372	17493

Tableau 5 Annexe F.

## ANNEXES

Lésion #	$\Delta$ Seuil +	$\Delta$ Seuil -	$\Delta$ Tmoy +	$\Delta$ Tmoy -	$\Delta$ %Tmoy +	$\Delta$ %Tmoy -	$(\Delta Tmoy+)/minBmin$	$(\Delta Tmoy-)/minBmin$	$(\Delta Tmoy+)/moyBmoy$	$(\Delta Tmoy-)/moyBmoy$
1	2425	1550	933	1571	15,8	10,1	1,2	2,0	0,8	1,3
2	1275	850	614	247	17,4	11,6	1,0	0,4	0,7	0,3
3	450	900	239	260	9,6	19,2	0,6	0,7	0,4	0,5
4	262	688	548	335	2,3	6,0	1,0	0,6	0,6	0,4
5	825	625	277	543	10,0	7,6	0,9	1,8	0,5	1,0
6	312	88	144	59	11,3	3,2	0,4	0,2	0,2	0,1
7	1837	1138	963	459	14,8	9,2	2,4	1,2	1,3	0,6
8	162	338	117	122	5,0	10,4	0,8	0,8	0,2	0,2
9	787	163	316	95	22,7	4,7	1,1	0,3	0,7	0,2
10	175	275	310	112	6,3	9,8	0,8	0,3	0,6	0,2
11	300	125	165	153	5,8	2,4	0,4	0,3	0,2	0,2
12	300	50	167	50	14,4	2,4	0,9	0,3	0,4	0,1
13	2225	925	1055	425	21,8	9,0	4,0	1,6	1,8	0,7
14	200	1150	491	395	3,0	17,5	0,9	0,7	0,4	0,3
15	1800	175	825	248	22,6	2,2	2,5	0,7	1,3	0,4
16	600	225	390	97	11,4	4,3	0,8	0,2	0,6	0,1
17	1275	175	626	106	33,0	4,5	1,7	0,3	0,9	0,2
18	812	1113	957	822	6,1	8,4	4,7	4,1	2,0	1,7
19	400	650	524	451	7,2	11,8	2,9	2,5	1,1	0,9
20	3587	2388	1696	1822	22,9	15,2	3,7	3,9	2,1	2,3
21	962	1213	1378	521	12,4	15,7	3,9	1,5	2,5	0,9
22	700	325	422	203	12,7	5,9	2,5	1,2	1,3	0,6
23	1287	1963	761	1962	11,0	16,8	4,0	10,3	1,5	4,0
24	862	2188	889	1187	8,6	21,8	4,6	6,2	2,4	3,2
25	712	738	676	680	5,7	5,9	1,7	1,7	0,8	0,8
26	125	350	233	132	3,5	9,8	0,8	0,5	0,5	0,3
27	2287	1788	1701	1879	11,8	9,2	5,4	5,9	2,9	3,2

Tableau 6 Annexe F.

## Annexe G: Coefficient de détermination R<sup>2</sup>

Le R<sup>2</sup> ou coefficient de détermination mesure la qualité de l'ajustement des estimations de l'équation de régression. Il est utilisé à la fois en régression simple et en régression multiple. Il permet d'avoir une idée globale de l'ajustement du modèle. Il varie entre 0 et 1 et s'exprime souvent en pourcentage. En régression simple, un R<sup>2</sup> proche de 1 est suffisant pour dire que l'ajustement est bon.

*Calcul du coefficient de détermination :*

L'évaluation globale de la pertinence du modèle de prédiction s'appuie sur l'équation d'analyse de variance  $SCT = SCE + SCR$ , où

- $SCT$ , somme des carrés totaux, traduit la variabilité totale de l'endogène ;
- $SCE$ , somme des carrés expliqués, traduit la variabilité expliquée par le modèle ;
- $SCR$ , somme des carrés résiduels, correspond à la variabilité non-expliquée par le modèle.

Toutes ces informations sont résumées dans ce tableau :

### Source de variation Somme des carrés

Expliquée	$SCE = \sum_i (\hat{y}_i - \bar{y})^2$
-----------	--

Résiduelle	$SCR = \sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2$
------------	------------------------------------

Totale	$SCT = \sum_i (y_i - \bar{y})^2$
--------	----------------------------------

Où,  $y_i$  est la hauteur par rapport à l'axe des abscisses du  $i_{\text{ème}}$  point expérimental.

Et,  $\hat{y}_i$  est la valeur de  $y$  calculée par la fonction de régression

Dans le meilleur des cas,  $SCR = 0$ , le modèle arrive à prédire exactement toutes les valeurs de  $y$  à partir des valeurs de leur abscisse.

$\bar{y}$  est la moyenne de tous les  $\hat{y}_i$  :

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_i^n y_i$$

Où  $n$  est le nombre de points.

La formule du **coefficient de détermination** est la suivante :

$$R^2 = \frac{SCE}{SCT} = 1 - \frac{SCR}{SCT}$$

$R = \sqrt{R^2}$  est le **coefficient de corrélation multiple**.

Nous avons forcément :  $0 \leq R^2 \leq 1$ .

## Annexe H: Autres relations à partir des images TDM des patients

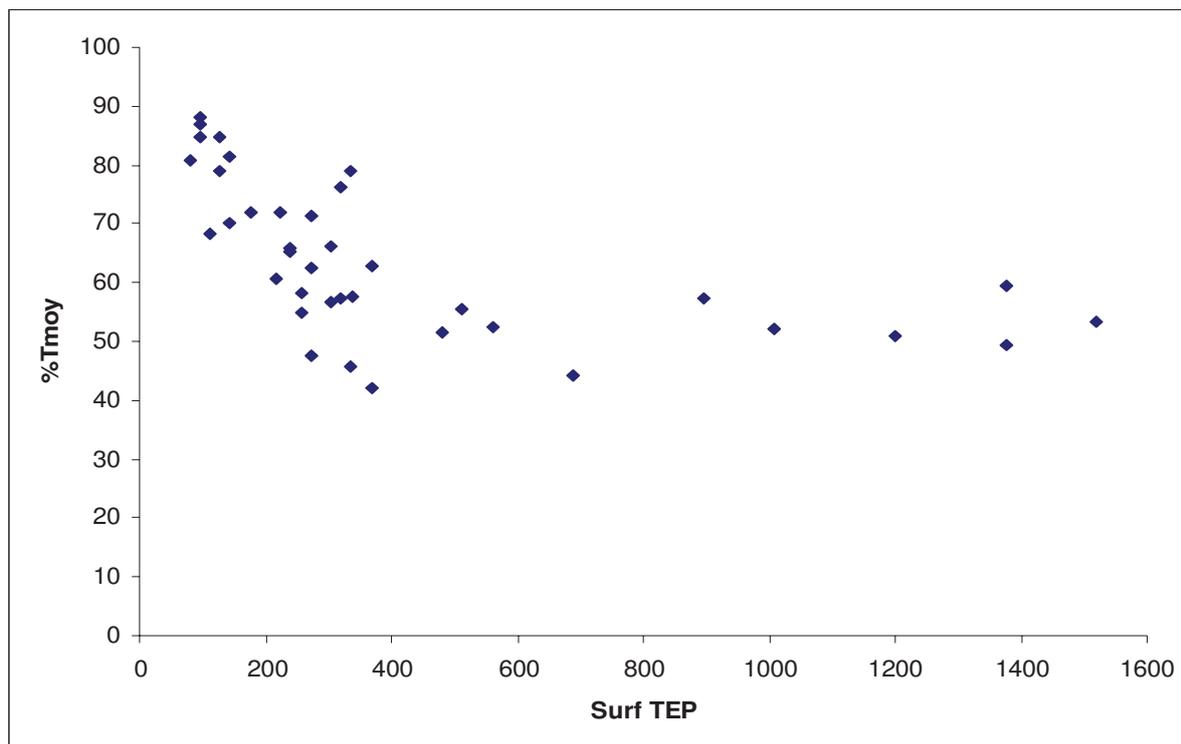


Figure 1 Annexe H : « %Tmoy » en fonction de « Surf TEP ».

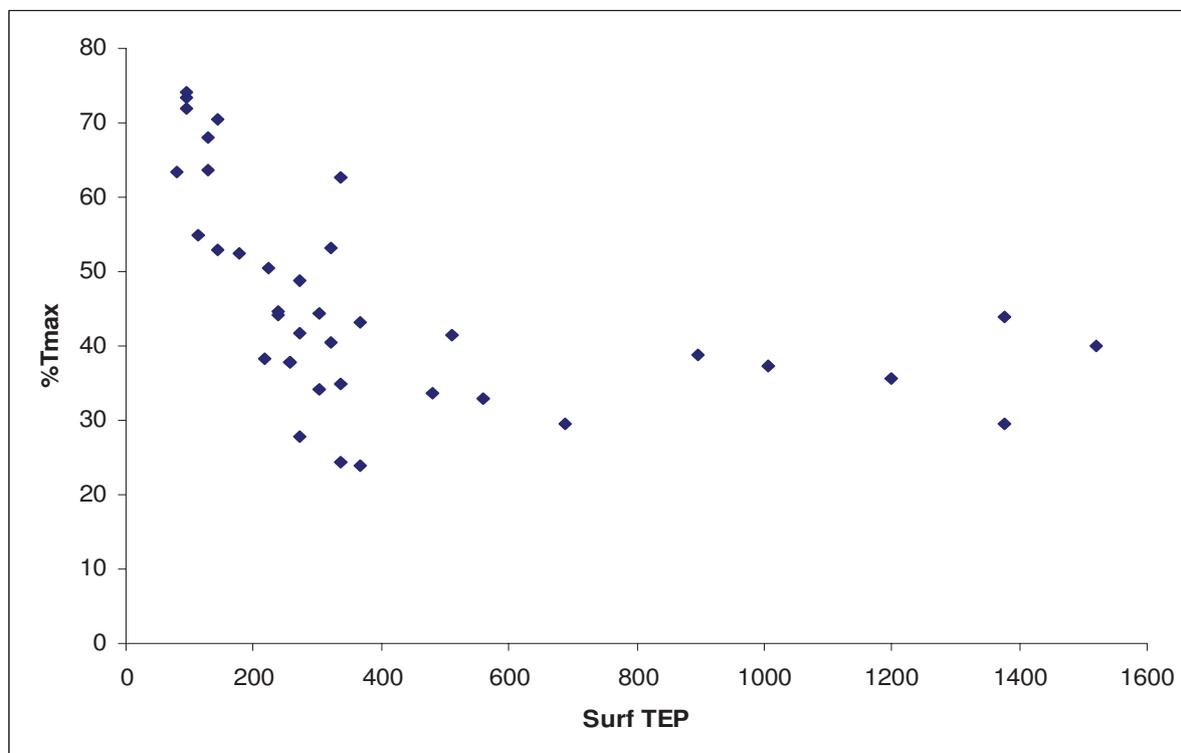


Figure 2 Annexe H : « %Tmax » en fonction de « Surf TEP ».

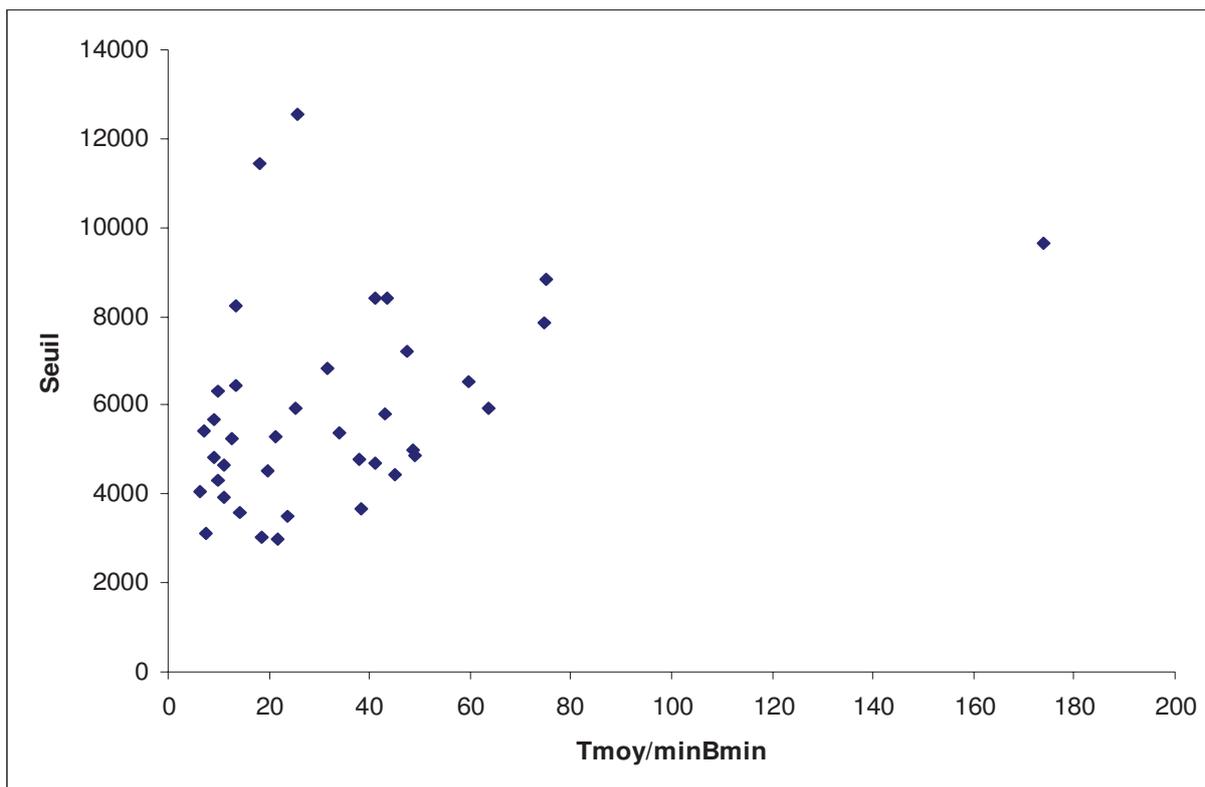


Figure 3 Annexe H : « Seuil » en fonction de « Tmoy/minBmin ».

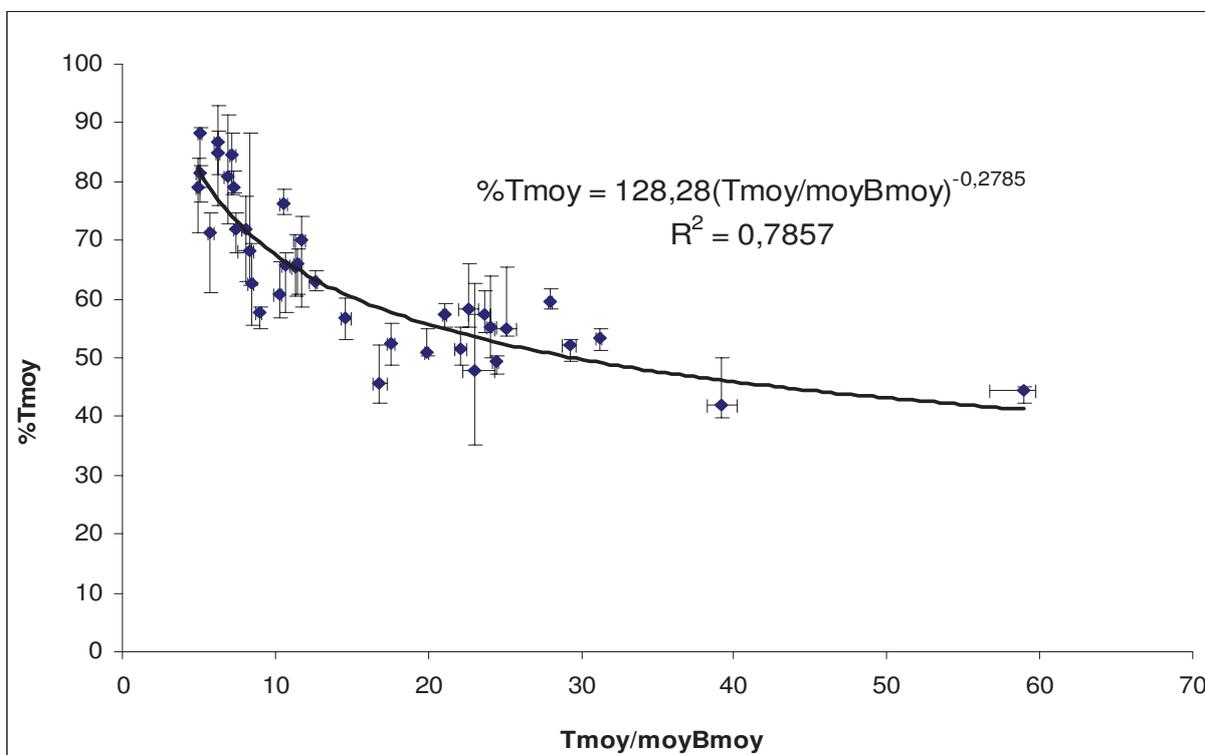


Figure 4 Annexe H : « %Tmoy » en fonction de « Tmoy/moyBmoy ».

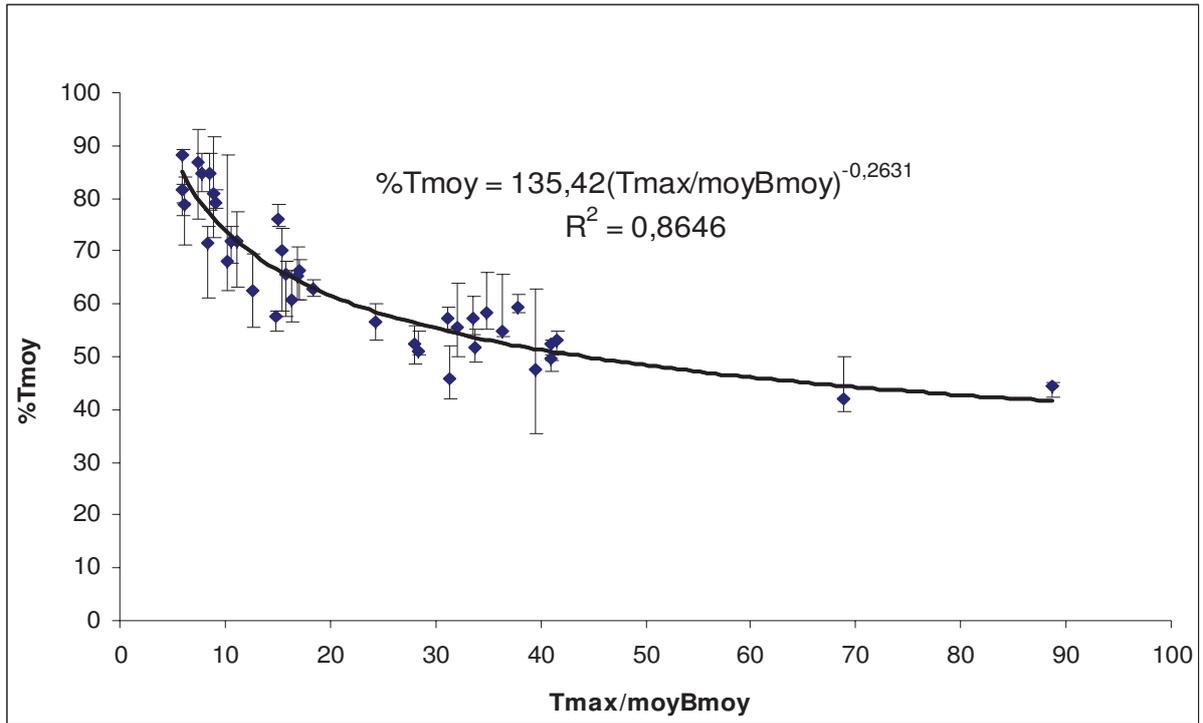


Figure 5 Annexe H : « %Tmoy » en fonction de « Tmax/moyBmoy ».

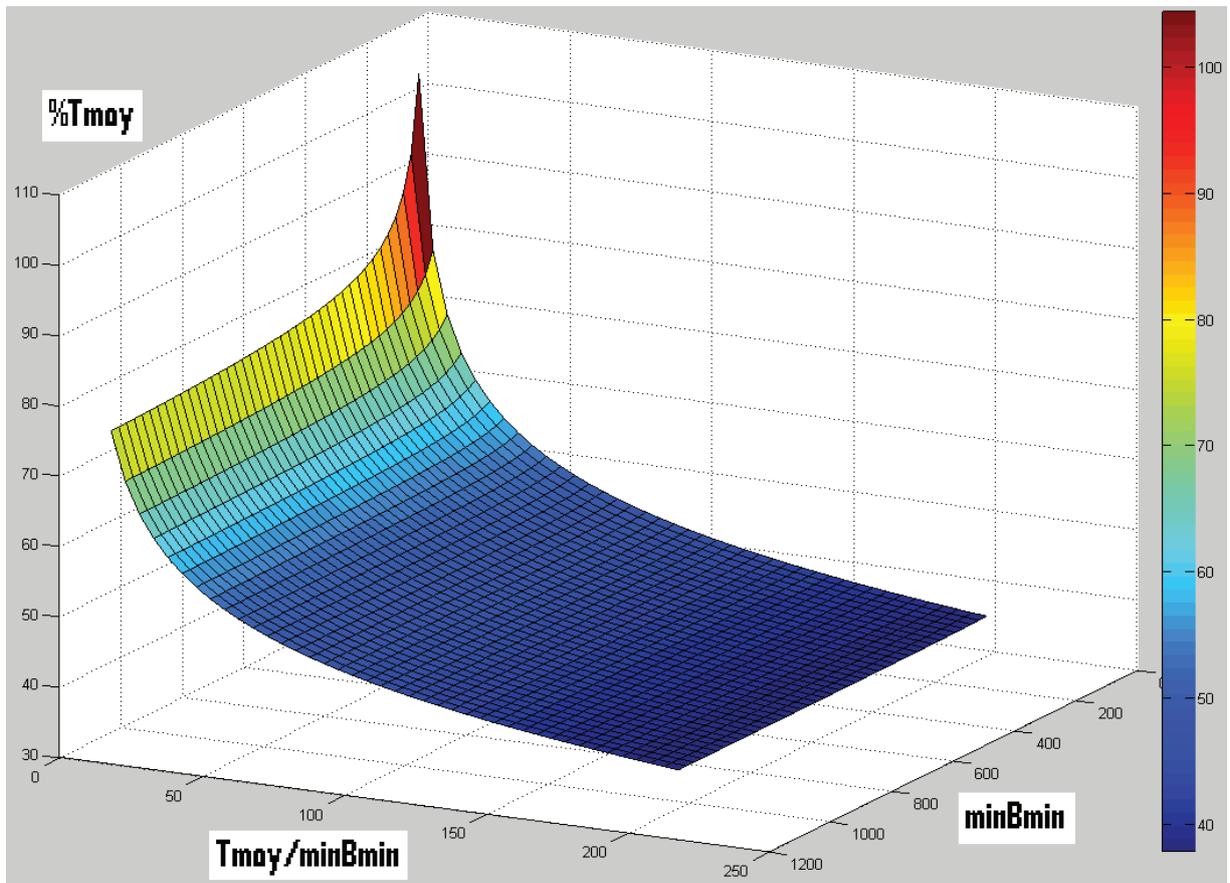


Figure 6 Annexe H : « %Tmoy » en fonction de « Tmoy/minBmin » et « minBmin ».

## Annexe I: Une autre relation à partir des mesures histologiques des patients

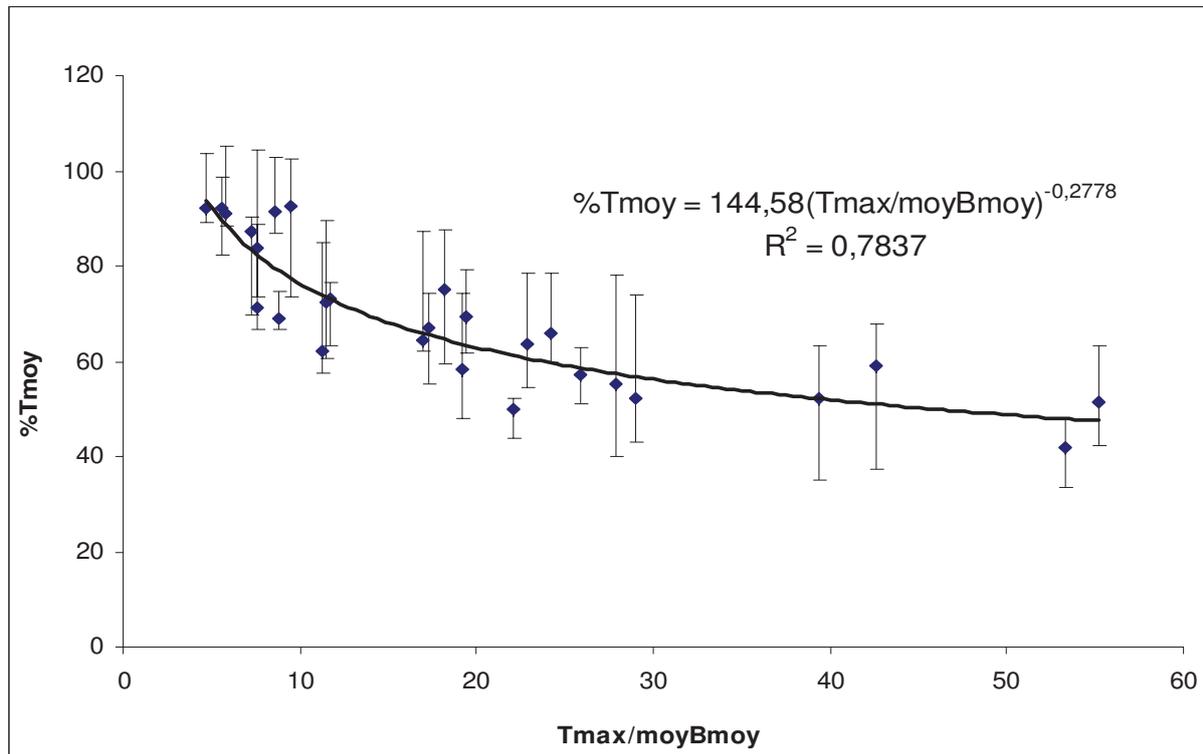


Figure 1 Annexe I : « %Tmoy » en fonction de « Tmax/moyBmoy ».

## Annexe J: Mesures histologiques

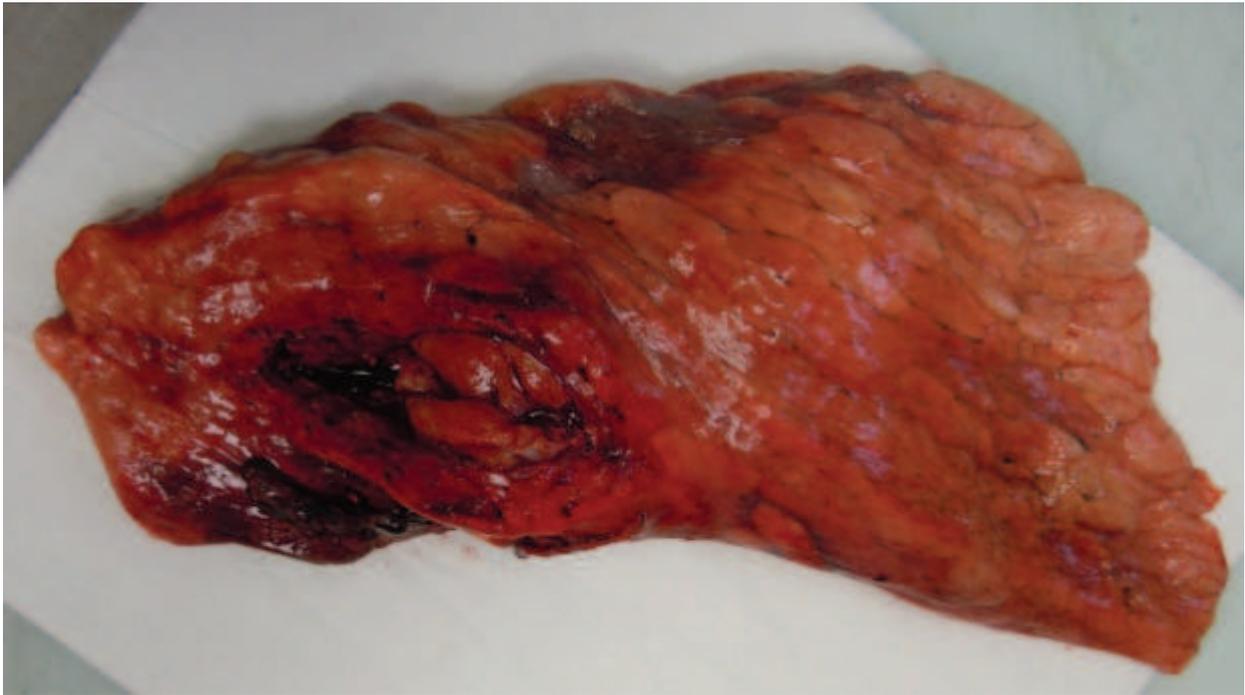


Figure 1 Annexe J : Pièce opératoire à l'état frais.

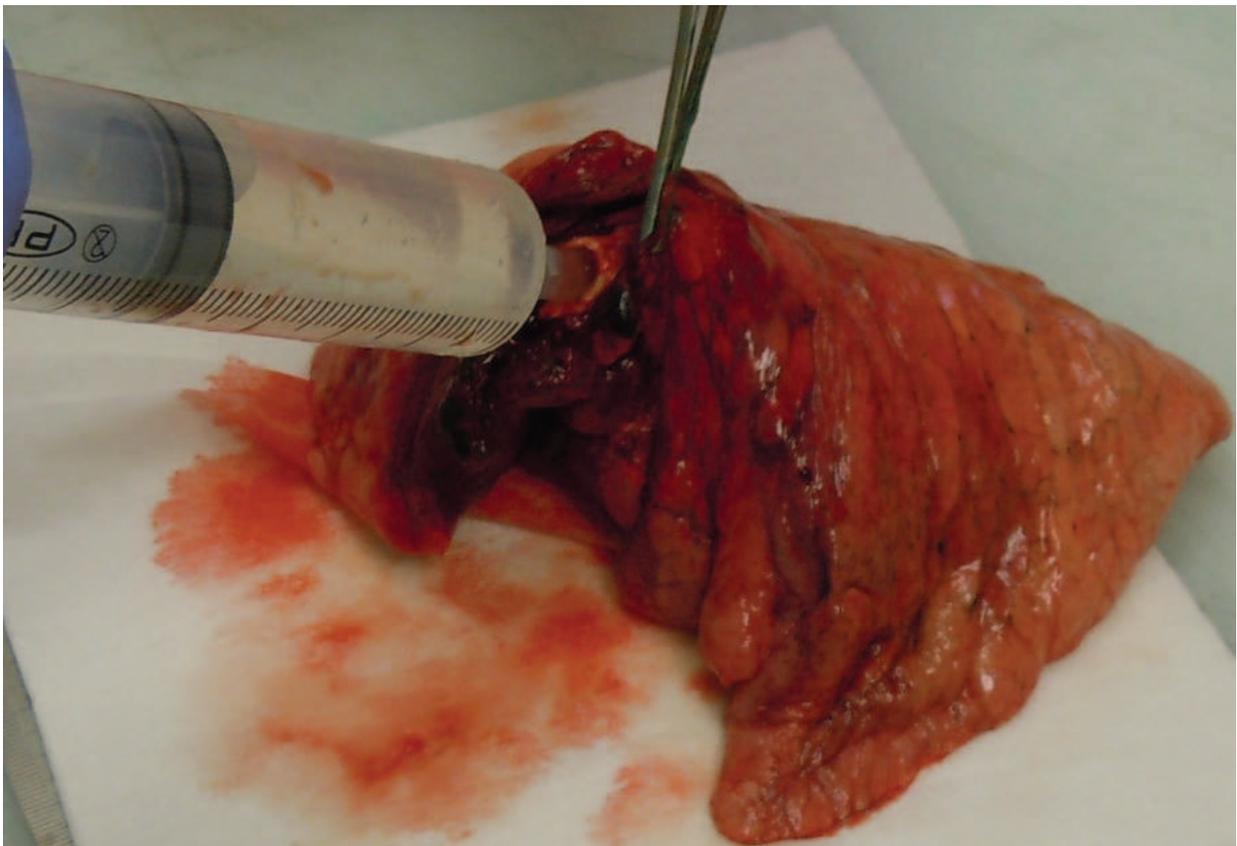


Figure 2 Annexe J : Injection du formol-aldéhyde dans les voies bronchiques pour restituer le volume pulmonaire.



Figure 3 Annexe J : Pièce après 24 heures de l'injection du formol-aldéhyde.



Figure 4 Annexe J : Pièce coupée.

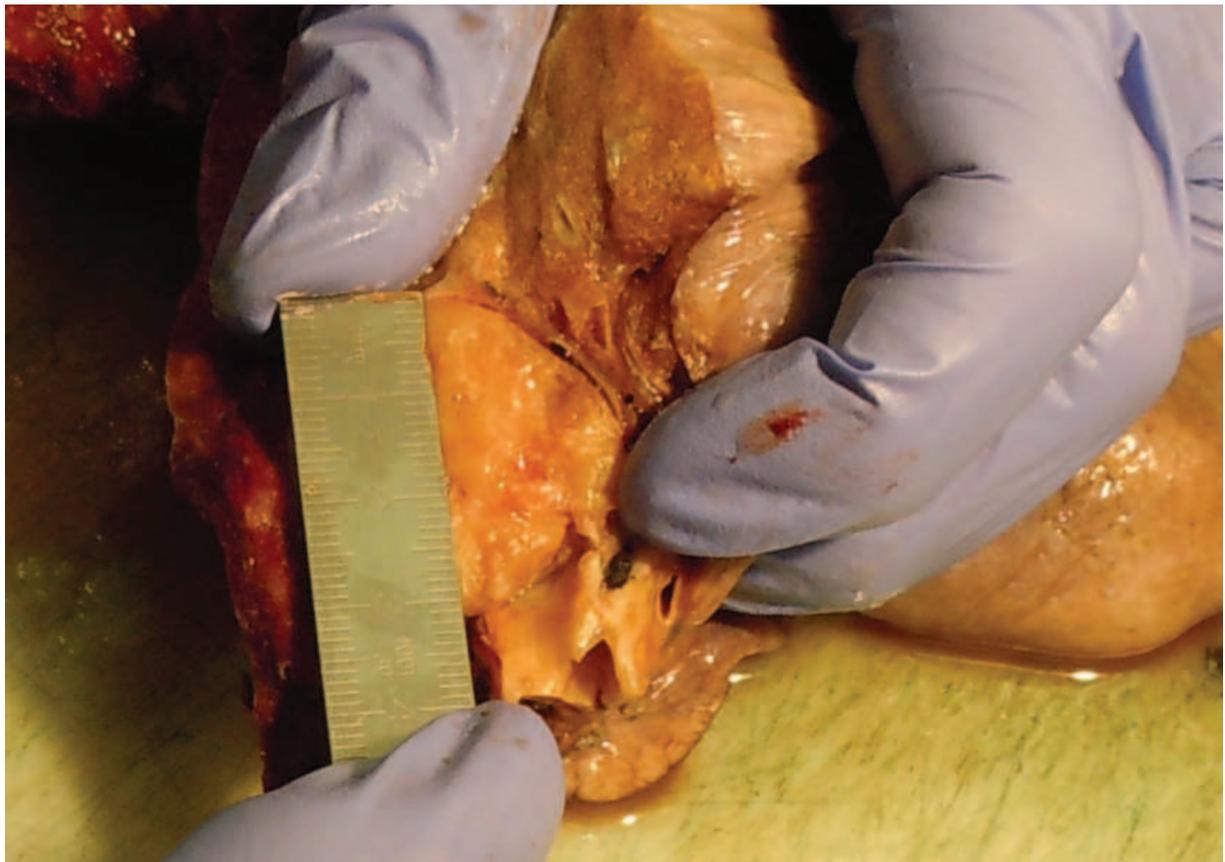


Figure 5 Annexe J : Mesure de la tumeur.