HAL
open science

Extraction et analyse de biomarqueurs issus des imageries TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie

Sylvain Reuzé

To cite this version:

Sylvain Reuzé. Extraction et analyse de biomarqueurs issus des imageries TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie. Cancer. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS341 . tel-02314262

HAL Id: tel-02314262

https://theses.hal.science/tel-02314262v1

Submitted on 12 Oct 2019

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.

université PARIS-SACLAY

NNT : 2018SACLS341

Thèse de doctorat

UNIVERSITÉ PARIS SUD
Comprendre le monde, construire l'avenir

Extraction et analyse de biomarqueurs issus des imageries TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à Gustave Roussy

École doctorale n°582 Cancérologie : biologie – médecine – santé
Spécialité de doctorat : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 11 octobre 2018, par

Sylvain Reuzé

Composition du Jury :

Irène Buvat Directrice de Recherche, CNRS (UMR1023), Orsay	Présidente
Isabelle Gardin Physicienne médicale, Centre Henri Becquerel (EA4108), Rouen	Rapporteuse
Pr. Philippe Maingon PU-PH, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris	Rapporteur
Arnaud Dieudonné Physicien médical, Hôpital Beaujon, Paris	Examinateur
Erwann Rault Physicien médical, Centre Oscar Lambret, Lille	Examinateur
Pr. Pierre-Yves Salaün PU-PH, Université de Bretagne Occidentale, CHRU de Brest	Examinateur
Pr. Éric Deutsch PU-PH, Université Paris-Sud, Gustave Roussy (INSERM U1030), Villejuif	Directeur de thèse
Charlotte Robert MCU, Université Paris-Sud, Gustave Roussy (INSERM U1030), Villejuif	Co-Directrice de thèse

Remerciements

Ces lignes rédigées quelques semaines après la fin de cette thèse marquent la fin d'une aventure d'un peu plus de trois ans à Gustave Roussy. Au cours de cette période, j'ai eu l'occasion et la chance de côtoyer de nombreuses personnes ayant contribué de près ou de loin à ce travail, par leur expertise scientifique ou leur soutien moral.

Mes premiers remerciements s'adressent à Éric Deutsch et Charlotte Robert qui m'ont permis d'intégrer le laboratoire U1030 et le département de Radiothérapie de Gustave Roussy. Éric, merci de m'avoir donné cette opportunité d'intégrer l'équipe radiomique à ses débuts, et d'avoir dirigé cette thèse. Charlotte, je t'adresse de chaleureux remerciements pour ton encadrement, ton aide précieuse pour mener à bien ce projet, et la confiance que tu m'as accordée dès le Master.

Mes chaleureux remerciements s'adressent également à Irène Buvat pour avoir accepté d'examiner ce travail, mais aussi pour les nombreux conseils prodigués (et que je n'ai malheureusement pas toujours eu la possibilité d'appliquer comme je l'aurais souhaité...), ainsi que la relecture attentive de mes articles y-compris pendant les fêtes de fin d'année. Je suis sûr que nous aurons à nouveau l'occasion de collaborer par la suite dans le cadre de ma nouvelle vie en entreprise, et je m'en réjouis par avance.

Merci à mes rapporteurs, Isabelle Gardin et Philippe Maingon, pour avoir accepté d'évaluer ce manuscrit et m'avoir fait part de leurs conseils. Merci à mes examinateurs, Arnaud Dieudonné, Erwann Rault, Pierre-Yves Salaün d'avoir participé à mon jury de thèse et alimenté la discussion qui a suivi ma présentation. J'avais en ce jour de soutenance une pensée spéciale pour l'équipe de Pierre-Yves Salaün au CHRU de Brest (David, Dominique et les manips !), dans laquelle j'ai vécu ma toute première expérience en physique médicale il y a un peu plus de 5 ans !

Merci Fanny, de m'avoir supporté pendant mes premiers mois de thèse où je découvrais complètement la thématique et durant lesquels tu m'as énormément appris, pour ton soutien sans faille durant ces trois ans même à distance, tes conseils d'experte et aussi pour m'avoir servi de guide à San Diego pour mon tout premier oral sous le soleil de Californie, qui restera gravé dans ma mémoire. Nous nous recroiserons sûrement lors des prochains congrès de médecine nucléaire !

Merci aux différents médecins seniors qui ont activement participé à mes projets et qui ont toujours su trouver un moment pour venir m'aider. Samy, un grand merci pour tous ces moments passés ensemble à

avancer sur de beaux projets. Tu m'as appris énormément, tu m'as fait confiance dès le début et je te souhaite de réaliser une belle thèse. C'est toujours un grand plaisir d'échanger avec toi et j'espère que nous pourrons continuer à collaborer. Cyrus, merci pour ta sympathie, ton esprit scientifique débordant d'idées, ton aide sur les différents projets qui ont abouti à de belles communications, ce fut un honneur de travailler avec toi (et de participer à la session curiethérapie gynéco — ou plutôt « session Gustave Roussy » de l'ESTRO 2018 !). Enfin Myriam, merci pour ton aide sur les différents projets initiés au cours de cette dernière année qui n'auraient pu se réaliser sans notre collaboration ; et je crois que cela n'est pas fini et que nous avons encore de beaux articles à rédiger !

Marie, tu es sans aucun doute l'une des personnes les plus importantes que j'ai pu rencontrer ici. Un immense merci pour ton amitié, ta bonne humeur (pas trop tôt le matin !), ton soutien précieux dès ton arrivée, tous ces bons moments passés ensemble à l'IGR et en-dehors. Tu m'as permis de garder le cap pendant les moments difficiles (et tu sais qu'il y en a eu beaucoup !), j'ai toujours pu compter sur toi. C'est avec tristesse que je vois nos routes professionnelles se séparer, mais je sais que notre amitié perdurera quel que soit le point du globe où tu poseras tes valises !!

Emilie, quel bonheur de t'avoir accueillie dans le bureau ! Merci pour ta bonne humeur communicative qui va me manquer... Mais pas de panique, tout va bien se passer pour toi j'en suis sûr !!

Merci aux stagiaires de la radiomics team pour votre travail remarquable, et tous les bons moments partagés : Anne-Sophie, Jade, Alexandre, Anthony, Tanguy (et aussi tous les autres stagiaires qui se sont succédé pendant ces quelques années), vous avez su faire preuve de patience et de ténacité pour avancer sur des projets pas toujours évidents !

Merci à tous les internes et jeunes médecins avec qui j'ai pu collaborer : Alexandre, Alix, Antoine, Clémence, Elaine, François, Kevin, Marc, Pierre, Roger, Romain, Sophie, Tami, pour votre enthousiasme et votre motivation à travailler sur cette thématique qui ont abouti à un grand nombre de communications. Au-delà du fait que vous m'avez beaucoup appris, sans vous et votre travail minutieux nous n'aurions pas pu faire tout cela !

Marcel, un grand merci pour ton aide, les soirées de manips au 8ème, toutes les discussions passionnantes que nous avons pu avoir. D'un bout à l'autre de ma thèse tu as répondu à mes questions et tu as été présent lors de mes présentations. Parmi l'équipe de physique médicale, j'ai aussi une pensée émue pour Jean-Pierre. Nous étions matinaux tous les deux, je garderai toujours en mémoire ta bonne humeur qui

faisait plaisir à voir chaque matin, lorsque tu passais me dire bonjour avec ton café, jusqu'au dernier...

Merci aux différents collègues un peu partout avec qui j'ai eu la chance de collaborer : Christophe pour ta disponibilité et ta réactivité impressionnante à répondre à nos questions sur LIFEx (et je sais que je t'ai donné du fil à retordre !), Wassim pour la manip sur la TEP d'Antony (on a fini par y arriver avec ce fantôme !) ainsi que les équipes de Toulouse et de Lille.

Merci aux anciens doctorants de l'IGR qui ont poursuivi leur route vers d'autres horizons et m'ont apporté leur sympathie et leurs conseils avisés. Élodie, bon courage pour tes nouvelles fonctions sur ton petit coin de paradis, Jérémi et Mohamad j'espère que vous allez vous plaire dans vos nouvelles vies côté clinique !

Merci à Valérie et toute l'équipe de la MISS pour les moments merveilleux que nous avons passés ensemble ! C'est avec une grande tristesse que cette belle page se tourne pour moi, j'espère que l'on se reverra très vite...

Merci à tous mes amis qui m'ont soutenu moralement pendant cette thèse, qui m'ont notamment permis de continuer à vivre mes passions et avec qui j'ai passé des moments extraordinaires.
Ma chère Mathilde, que de bons moments passés ensemble à Paris, à Roscoff, à Quiberon (!!!) ou ailleurs, tu m'as apporté un soutien précieux. Courage, tu es sur la dernière ligne droite de ce marathon et j'attends avec impatience ce moment où tu brilleras comme toujours sur la ligne d'arrivée !
Jean-Baptiste, merci pour toutes les soirées, sorties photos au sol ou en avion, pour m'avoir fait découvrir l'autre côté de la console de l'IRM de Bicêtre, je ne suis pas sûr d'avoir encore tout compris aux neurosciences mais j'espère que ta soutenance m'éclaircira un peu sur le sujet !
François, que de beaux vols partagés, merci infiniment pour m'avoir permis de partager ces belles aventures aéronautiques et de m'avoir soutenu dans mes idées parfois un peu farfelues… et ce n'est pas fini !
Et bien sûr une pensée particulière pour Audrey, Anastasia, Laura, Léonard, Lucie, les 232, et tous ceux que j'oublie, pour votre amitié très précieuse, et tous les bons moments que nous avons pu passer ensemble.

Enfin, merci à ma famille de m'avoir apporté le soutien moral et affectif durant ces années qui n'auront pas été les plus simples, mais qui clôturent un chapitre de ma vie avant d'en démarrer un nouveau qui sera je l'espère couronné de succès !

Titre : Extraction et analyse de biomarqueurs issus des imageries TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie

Mots clés : Hétérogénéité biologique, TEP, IRM, radiomique, radiothérapie, planification de traitement

Résumé :
Au-delà des techniques conventionnelles de diagnostic et de suivi du cancer, l'analyse radiomique a pour objectif de permettre une médecine plus personnalisée dans le domaine de la radiothérapie, en proposant une caractérisation non invasive de l'hétérogénéité tumorale. Basée sur l'extraction de paramètres quantitatifs avancés (histogrammes des intensités, texture, forme) issus de l'imagerie multimodale, cette technique a notamment prouvé son intérêt pour définir des signatures prédictives de la réponse aux traitements. Dans le cadre de cette thèse, des signatures de la récidive des cancers du col utérin ont notamment été développées, à partir de l'analyse radiomique seule ou en combinaison avec des biomarqueurs conventionnels, apportant des perspectives majeures dans la stratification des patients pouvant aboutir à une adaptation spécifique de la dosimétrie.
En parallèle de ces études cliniques, différentes barrières méthodologiques ont été soulevées, notamment liées à la grande variabilité des protocoles et technologies d'acquisition des images, qui entraîne un biais majeur dans les études radiomiques multicentriques. Ces biais ont été évalués grâce à des images de fantômes et des images multicentriques de patients pour l'imagerie TEP, et deux méthodes de correction de l'effet de stratification ont été proposées. En IRM, une méthode de standardisation des images par harmonisation des histogrammes a été évaluée dans les tumeurs cérébrales.
Pour aller plus loin dans la caractérisation de l'hétérogénéité intra-tumorale et permettre la mise en œuvre d'une radiothérapie personnalisée, une méthode d'analyse locale de la texture a été développée. Adaptée particulièrement aux images IRM de tumeurs cérébrales, ses capacités à différencier des sous-régions de radionécrose ou de récidive tumorale ont été évaluées. Dans ce but, les cartes paramétriques d'hétérogénéité ont été proposées à des experts comme des séquences IRM additionnelles.
À l'issue de ce travail, une validation dans des centres extérieurs des modèles développés, ainsi que la mise en place d'essais cliniques intégrant ces méthodes pour personnaliser les traitements seront des étapes majeures dans l'intégration de l'analyse radiomique en routine clinique.

université PARIS-SACLAY | ÉCOLE DOCTORALE Cancérologie, biologie, médecine, santé (CBMS)

GUSTAVE ROUSSY CANCER CAMPUS GRAND PARIS

Title: Extraction and analysis of biomarkers derived from PET and MRI for improved treatment planning in radiotherapy

Keywords: Biological heterogeneity, PET, MRI, radiomics, radiotherapy, treatment planning

Abstract:

Beyond the conventional techniques of diagnosis and follow-up of cancer, radiomic analysis could allow to personalize radiotherapy treatments, by proposing a non-invasive characterization of tumor heterogeneity. Based on the extraction of advanced quantitative parameters (histograms of intensities, texture, shape) from multimodal imaging, this technique has notably proved its interest in determining predictive signatures of treatment response. During this thesis, signatures of cervical cancer recurrence have been developed, based on radiomic analysis alone or in combination with conventional biomarkers, providing major perspectives in the stratification of patients that can lead to dosimetric treatment plan adaptation.

However, various methodological barriers were raised, notably related to the great variability of the protocols and technologies of image acquisition, which leads to major biases in multicentric radiomic studies. These biases were assessed using phantom acquisitions and multicenter patient images for PET imaging, and two methods enabling a correction of the stratification effect were proposed. In MRI, a method of standardization of images by harmonization of histograms has been evaluated in brain tumors.

To go further in the characterization of intra-tumor heterogeneity and to allow the implementation of a personalized radiotherapy, a method for local texture analysis has been developed. Specifically adapted to brain MRI, its ability to differentiate sub-regions of radionecrosis or tumor recurrence was evaluated. For this purpose, parametric heterogeneity maps have been proposed to experts as additional MRI sequences.

In the future, validation of the predictive models in external centers, as well as the establishment of clinical trials integrating these methods to personalize radiotherapy treatments, will be mandatory steps for the integration of radiomic in the clinical routine.

Table des matières

Introduction 5
1 La radiothérapie guidée par l'image 8
1.1 Place de l'imagerie en oncologie 8
1.1.1 Imagerie IRM 8
1.1.2 Imagerie TEP 18
1.1.3 Imagerie multimodale 22
1.2 La radiothérapie 24
1.2.1 Principe de la radiothérapie 24
1.2.2 Utilisation de l'imagerie en radiothérapie 29
1.2.3 Mise en œuvre en clinique 35
2 Caractérisation de l'hétérogénéité tumorale 41
2.1 Hétérogénéité biologique en oncologie 41
2.1.1 L'oncogénèse 41
2.1.2 Mécanismes fondamentaux de l'oncogénèse 41
2.1.3 Hétérogénéité tumorale 43
2.2 Analyse radiomique 44
2.2.1 Introduction et objectifs 44
2.2.2 Processus d'analyse radiomique 46
2.2.3 État de l'art en analyse radiomique 62
3 Influence des protocoles d'imagerie et d'analyse radiomique sur les index radiomiques 65
3.1 État de l'art 65
3.1.1 Variabilité des index radiomiques TEP – Revue de la littérature 65
3.1.2 Variabilité des index radiomiques IRM dans la littérature 72
3.2 Mise en évidence de l'effet machine et méthodes de correction en TEP 77
3.2.1 Étude sur patients 77
3.2.2 Étude sur fantômes 82
3.2.3 Méthodes de correction de l'effet de stratification 93
3.3 Mise en évidence de l'effet machine en IRM 107
3.3.1 Matériel et méthodes 107
3.3.2 Résultats 109
4 Application clinique : récidive des cancers du col utérin 114

4.1 Analyse radiomique sur les images TEP pré-traitement 114
4.1.1 Détermination d'une signature de la récidive loco-régionale par analyse de texture 115
4.1.2 Association entre radiomique et neutrophilie 122
4.1.3 Association entre la fixation de la moelle hématopoïétique et la réponse au traitement 129
4.1.4 Diversité des biomarqueurs TEP pour prédire la réponse au traitement 130
4.2 Imagerie IRM per-curiethérapie 131
4.2.1 Méthodologie 131
4.2.2 Résultats 133
4.2.3 Discussion 141
5 Quantification de l'hétérogénéité tumorale locale 144
5.1 Introduction et objectifs 144
5.1.1 Texture globale et texture locale 144
5.1.2 État de l'art 145
5.2 Méthodologie 148
5.2.1 Acquisition des images 148
5.2.2 Pré-traitement des images 149
5.2.3 Calcul des index issus de la matrice de co-occurrence par approche locale 149
5.2.4 Génération des cartes paramétriques 151
5.2.5 Conversion des cartes paramétriques au format DICOM 152
5.2.6 Analyse des cartes paramétriques 153
5.3 Applications cliniques sur les tumeurs cérébrales 153
5.3.1 Contexte : radionécrose vs. progression tumorale 153
5.3.2 Matériel et méthodes 155
5.3.3 Résultats préliminaires 156
5.3.4 Perspectives : biopsie guidée par l'image 158
6 Perspectives d'intégration dans un workflow de radiothérapie 160
6.1 Intégration des outils radiomiques dans les logiciels cliniques 160
6.1.1 PACS 161
6.1.2 Olea Sphere® : imagerie diagnostique 161
6.1.3 RayStation® : planification de traitement en radiothérapie 163
6.2 Implication des analyses radiomiques dans la routine clinique 163
Conclusion et perspectives 166
Bibliographie 170
Annexe 1 : Index radiomiques calculés par le logiciel LIFEx 194
Annexe 2 : Liste des publications 198

Introduction

Avec plus de 450000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2018 en France, le cancer est un véritable problème de santé publique (1). Les objectifs majeurs de la recherche en cancérologie visent à améliorer les traitements afin de mieux guérir, ou au moins allonger l'espérance de vie des patients en limitant les effets secondaires. C'est notamment l'objectif de la médecine personnalisée, permettant de cibler les anomalies biologiques propres à chaque individu (2). Cette technique nécessite une caractérisation précise de chacune des tumeurs. Dans un contexte clinique, une biopsie est généralement réalisée avant le début du traitement afin de caractériser d'un point de vue biologique la lésion tumorale. Il est possible d'identifier ses caractéristiques moléculaires, voire même son profil génomique. Il s'agit cependant d'une technique invasive, soumise à des contraintes particulières et ne permettant pas de caractériser une tumeur dans son intégralité. Ainsi, la description de la tumeur se limite au point de prélèvement et l'hétérogénéité intra-tumorale peut être prise en compte de manière incomplète.

En parallèle de la biopsie, l'imagerie médicale a fait l'objet d'avancées majeures durant les dernières décennies. Devenues des outils incontournables dans la prise en charge du patient, les différentes modalités d'imagerie comme la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positons (TEP) permettent une caractérisation anatomique, fonctionnelle et métabolique des lésions, et ce de façon non invasive et répétable. Les travaux de recherche actuellement menés en imagerie ont pour but d'améliorer la résolution spatiale des imageurs ou encore le rapport signal-sur-bruit des images reconstruites. Les avancées en électronique et en informatique permettent notamment de développer des algorithmes de reconstruction plus performants et rapides, prenant part à la démocratisation de ces techniques dans les centres hospitaliers.

Ces dernières années, l'intelligence artificielle a fait son entrée dans le monde de la médecine (3). L'objectif est d'offrir des outils de diagnostic plus rapides, plus performants, plus précis, ou encore d'optimiser les traitements dans le but de repousser les limites de la cancérologie. En complément de l'analyse visuelle des images, l'intelligence artificielle utilisée en imagerie médicale permettrait d'augmenter la reproductibilité du diagnostic, et d'optimiser la charge de travail des radiologues (4, 5).

En imagerie médicale, les algorithmes d'aide au diagnostic peuvent notamment se baser sur l'analyse « radiomique ». Cette technique, permettant d'extraire de toute modalité d'imagerie des paramètres quantitatifs décrivant l'intensité, la texture ou la forme d'une tumeur, a suggéré une capacité à différencier des types histologiques de cancers, des stades tumoraux, ou encore à différencier à partir de l'imagerie diagnostique la probabilité de survie ou le risque de rechute des patients (6–9).

Dans le cadre de cette thèse, au croisement entre l'imagerie médicale et la radiothérapie, l'objectif a été de mettre en place une méthodologie d'analyse radiomique sur deux types de cancers au recrutement important à Gustave Roussy : les cancers localement avancés du col de l'utérus, et les tumeurs cérébrales (glioblastomes et métastases cérébrales). Pour ces deux localisations, la mise en place de techniques de radiothérapie personnalisées serait une avancée majeure pour la prise en charge des patients.

Dans le chapitre 1, nous verrons quelle est la place de l'imagerie en oncologie en nous focalisant sur les imageries IRM et TEP, puis comment ces modalités peuvent être utilisées pour guider la radiothérapie dans le cadre de la routine clinique.

Dans le chapitre 2, nous développerons tout d'abord les processus biologiques entraînant l'oncogénèse, puis les différents types d'hétérogénéité tumorale. Nous verrons ensuite comment caractériser l'hétérogénéité tumorale à partir d'images médicales, par la méthodologie radiomique.

Dans le chapitre 3, nous nous focaliserons sur un problème majeur de l'analyse radiomique, soulevé par de nombreuses équipes dans la littérature : le manque d'harmonisation des protocoles d'acquisition, mais aussi la grande variété technologique entre les imageurs, qui entraîne des modifications de la qualité image qui sont visibles sur les résultats des analyses radiomiques. La dépendance des index radiomiques au type de machine utilisée, ou aux paramètres d'acquisition et de reconstruction, limite fortement la propagation des modèles et leur application à des données multicentriques. Nous avons développé des méthodes de correction des images permettant de limiter la dépendance des index radiomiques. Ces méthodes seront décrites et évaluées sur des cohortes multicentriques.

Dans le chapitre 4, nous verrons une application clinique de l'analyse radiomique pour prédire la

récidive des cancers du col utérin localement avancés, traités par radio-chimiothérapie puis curiethérapie. Différentes études ont été menées et ont fait l'objet de publications, en utilisant tout d'abord l'analyse radiomique du volume tumoral sur l'imagerie TEP pré-traitement, puis combinée à des marqueurs biologiques et enfin l'analyse de la fixation TEP de la moelle. Une dernière étude radiomique a été menée sur des images IRM de planification de traitement en curiethérapie.

Dans le chapitre 5, nous verrons comment dépasser les limites de la radiomique dite « globale », décrivant la tumeur comme une entité globale, en réalisant des analyses de texture locale. Cette analyse locale réalisée dans des sous-régions de la tumeur permet d'avoir un regard plus précis sur l'hétérogénéité intra-tumorale. Une application majeure de cette technique concerne les tumeurs cérébrales pour lesquelles la biopsie est une opération complexe. Nous verrons comment les cartes paramétriques de texture, telles des séquences IRM additionnelles, guident le radiologue pour établir un diagnostic en apportant une information complémentaire à l'imagerie anatomique et fonctionnelle.

Enfin, le chapitre 6 propose une description du potentiel de la radiomique comme un outil aidant à la prise en charge des patients en radiothérapie. Nous verrons quelles sont les étapes à franchir avant une intégration en routine d'outils d'analyse radiomique pour personnaliser les traitements.

En conclusion, nous ferons le bilan des résultats obtenus et verrons quelles sont les perspectives de l'analyse radiomique dans un contexte où l'intelligence artificielle est de plus en plus innovante, notamment grâce à des techniques avancées telles que l'apprentissage profond.

1 La radiothérapie guidée par l'image

Dans ce chapitre, nous allons introduire les différentes techniques d'imagerie et de radiothérapie en détaillant les phénomènes physiques sous-jacents, mais aussi les applications cliniques en oncologie en nous focalisant sur les cancers du col de l'utérus et les tumeurs cérébrales.

1.1 Place de l'imagerie en oncologie

Les avancées récentes en imagerie médicale ont permis de rendre l'évaluation radiologique plus précise et reproductible. Au-delà de l'imagerie aux rayons X (radiologie conventionnelle, TDM), les modalités d'imagerie fonctionnelle comme l'IRM, ou à la fois métabolique et fonctionnelle comme la TEP ont apporté un nouveau potentiel en oncologie : il est maintenant possible de visualiser des processus biologiques au sein de la tumeur (10). L'utilisation de l'imagerie multimodale est en plein essor, à la fois pour un diagnostic plus précis, mais aussi pour évaluer la réponse à un traitement.

1.1.1 Imagerie IRM

1.1.1.1 Principes fondamentaux de l'IRM

1.1.1.1.1 Phénomène de résonance magnétique nucléaire

L'IRM est une technique d'imagerie médicale basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire. La résonance magnétique s'applique aux noyaux possédant un moment magnétique intrinsèque ou spin comme l'hydrogène ^{1}H, le fluor ^{19}F, le phosphore ^{31}P, le sodium ^{23}Na, l'azote ^{15}N ou le carbone ^{13}C. Du fait d'une plus forte abondance, le proton, noyau de l'atome d'hydrogène, est généralement étudié en IRM. Différents travaux de recherche sur l'IRM in vivo basée sur d'autres isotopes ont cependant été publiés (11–15).

En l'absence de champ magnétique, les spins des protons sont orientés aléatoirement (Figure 1A). Lorsque l'on applique un champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$ constant (de 1,5T à 7T sur les machines IRM cliniques), les spins se répartissent aléatoirement autour de 2 cônes de précession. L'aimantation résultante est alors alignée dans la direction de $\overrightarrow{B_0}$ (Figure 1B), dans un sens parallèle ou antiparallèle. La fréquence de précession angulaire de chaque spin autour de l'axe du champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$ est égale à ω_0, dite fréquence de Larmor (Équation 1) où γ est le rapport gyromagnétique du noyau. γ_{1H} vaut 267,513 10^{-6} rad s^{-1} T^{-1} pour le noyau de l'hydrogène.

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 \qquad \text{Équation 1}$$

Le sens d'orientation des spins correspond à deux niveaux d'énergie distincts appelés *spin up* (Équation 2) et *spin down* (Équation 3), dont la probabilité de remplissage est définie par la statistique de Maxwell-Boltzmann, reliant les populations de spins *up* et *down*, respectivement N_{up} et N_{down} (Équation 4). Ce phénomène est qualifié de levée de dégénérescence.

$$E_{up} = -\frac{\gamma \hbar B_0}{2} \qquad \text{Équation 2}$$

$$E_{down} = \frac{\gamma \hbar B_0}{2} \qquad \text{Équation 3}$$

$$\frac{N_{up}}{N_{down}} = e^{-\frac{\gamma \hbar B_0}{kT}} \qquad \text{Équation 4}$$

Dans les conditions usuelles de température, l'écart entre les deux populations N_{up} et N_{down} est d'environ 3 par million en faveur de la direction de B_0. Il en résulte donc une aimantation macroscopique $\overrightarrow{M_z}$ orientée dans le sens de $\overrightarrow{B_0}$. La norme de $\overrightarrow{M_z}$ définit le signal maximal pouvant être obtenu en IRM. Ce paramètre étant directement proportionnel à B_0, l'augmentation du champ magnétique permet d'augmenter le signal disponible dans un volume donné, d'améliorer la résolution spatiale ou encore diminuer le temps d'acquisition.

Pour écarter l'aimantation $\overrightarrow{M}$ de son état d'équilibre sous $\overrightarrow{B_0}$, une onde radiofréquence est émise à la fréquence de Larmor entraînant l'apparition d'un champ magnétique $\overrightarrow{B_1}$ orthogonale à $\overrightarrow{B_0}$. Cette onde provoque deux phénomènes distincts (Figure 1C). L'énergie apportée fait basculer des spins d'un état *up* à un état *down*, entraînant une diminution de l'aimantation longitudinale, tandis que l'impulsion radiofréquence apporte une cohérence de phase dans la population des spins, faisant apparaître une aimantation transversale. Il s'agit du phénomène de résonance.

Lorsque l'onde radiofréquence disparaît, on observe un retour à l'équilibre des spins ou relaxation. Il s'effectue par un phénomène de précession amortie à la fréquence de Larmor, régi par les équations de Bloch (Équation 5) :

$$\begin{cases} \dfrac{dM_x(t)}{dt} = \gamma\left[\vec{M}(t) \wedge \vec{B}(t)\right]_x - \dfrac{M_x(t)}{T1} \\ \dfrac{dM_y(t)}{dt} = \gamma\left[\vec{M}(t) \wedge \vec{B}(t)\right]_y - \dfrac{M_y(t)}{T2} \\ \dfrac{dM_z(t)}{dt} = \gamma\left[\vec{M}(t) \wedge \vec{B}(t)\right]_z - \dfrac{M_z(t) - M_0}{T1} \end{cases} \qquad \text{Équation 5}$$

En résolvant les équations de Bloch, on observe que la composante longitudinale de l'aimantation, M_z, croît vers sa valeur initiale selon une loi exponentielle de temps caractéristique T1 (Équation 6) tandis que la composante transversale M_{xy} diminue selon une loi exponentielle de temps caractéristique T2 (Équation 7, Figure 1D). Il s'agit respectivement des temps de relaxation longitudinale et transversale.

$$M_z(t) = M_0\left(1 - e^{-\frac{t}{T1}}\right) \qquad \text{Équation 6}$$

$$M_{xy}(t) = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T2}} \qquad \text{Équation 7}$$

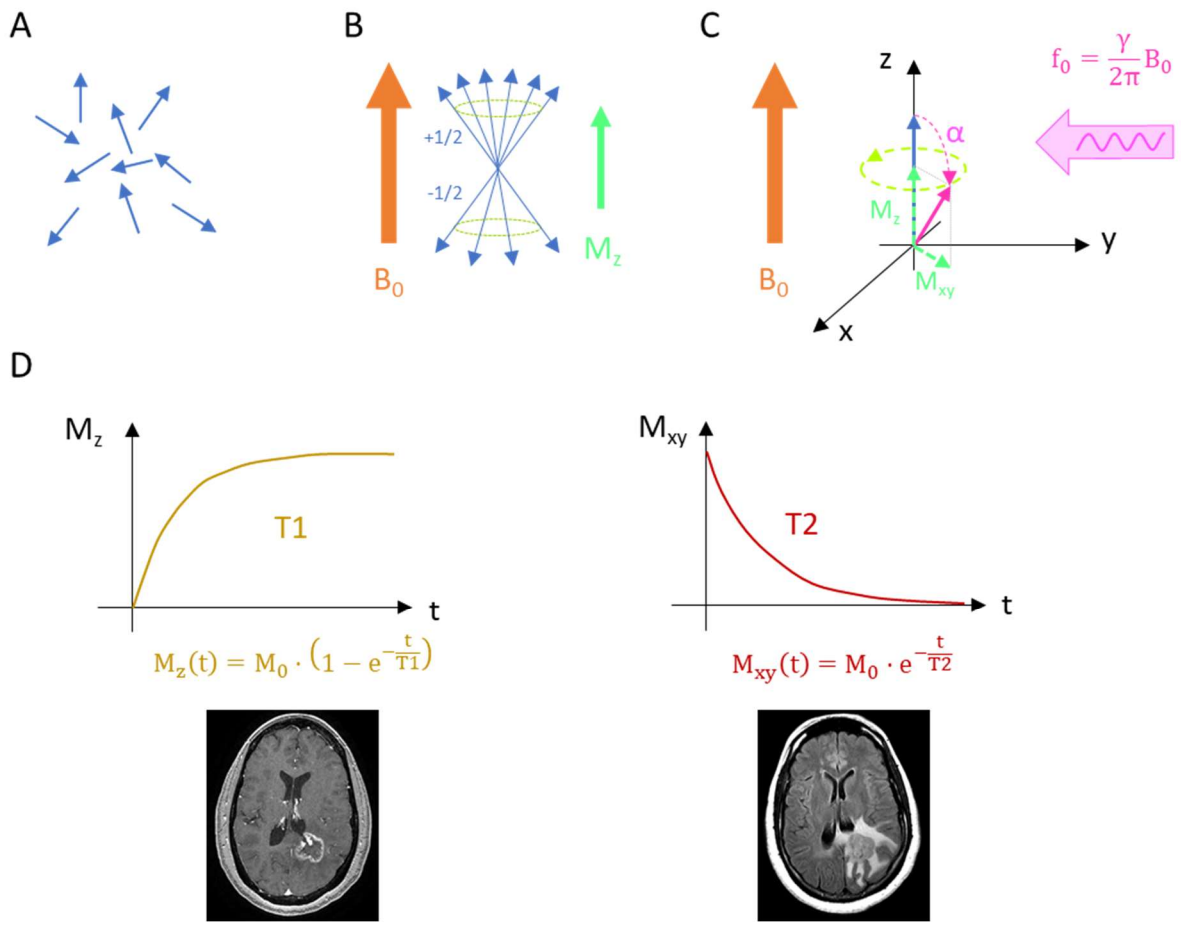


Figure 1 : Principe physique de l'IRM. A : à l'état initial, les spins sont orientés de manière désordonnée. B : l'application d'un champ magnétique constant $\overrightarrow{B_0}$ entraîne une répartition aléatoire des spins autour de deux cônes de précession dont l'aimantation résultante est orientée selon B_0. A température ambiante, l'orientation des spins est en faveur de l'état parallèle, créant une aimantation longitudinale M_z. C : en présence d'une onde radiofréquence f_0, M_z diminue et une aimantaion transversale M_{xy} apparaît. D : les composantes M_z et M_{xy} mesurées lors du retour à l'équilibre des spins représentent respectivement les signaux T1 et T2 de l'IRM.

Les temps de relaxation caractéristiques de différents tissus biologiques sont résumés dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Temps de relaxation T1 et T2 caractéristiques de différents milieux

	T1 (en ms)	**T2 (en ms)**
Eau	3000	3000
Substance grise	810	100
Substance blanche	680	90
Foie	420	45
Graisse	240	85

1.1.1.1.2 Mesure du signal de précession libre

La mesure du signal en résonance magnétique nucléaire est effectuée de façon indirecte, grâce au signal de précession libre (FID : *free impulsion decay*), généré par la composante transverse de l'aimantation. Pour cela, un écho est émis à un délai T_E après l'excitation radiofréquence afin de forcer les spins à revenir en phase, et ainsi collecter un signal d'intensité maximale. L'acquisition du signal s'effectue à ce temps T_E (temps d'écho). La séquence composée de l'impulsion radiofréquence puis de l'écho est répétée périodiquement avec un délai T_R (temps de répétition). Le temps d'écho fixe la pondération en T2, tandis que le temps de répétition fixe la pondération en T1.

En résumé :

- un T_R court (< 500 ms) et un T_E court (< 30 ms) donnent une image pondérée T1
- un T_R long (> 1500 ms) et un T_E long (> 90 ms) donnent une image pondérée T2
- un T_R long (> 1500 ms) et un T_E court (< 30 ms) donnent une image pondérée en densité de protons

1.1.1.1.3 Sélection du plan de coupe

La détection du signal sur l'ensemble du volume est effectuée par une antenne réceptrice selon la loi de Faraday. La collimation de l'onde radiofréquence étant impossible, la localisation de l'origine du signal repose sur l'encodage de l'espace par des gradients de champ magnétique. Ces gradients permettent de moduler l'intensité de B_0 d'environ 50 mT/m selon les trois directions de l'espace. La sélection d'une coupe consiste à appliquer l'onde radiofréquence en présence d'un gradient de champ magnétique orthogonal à cette coupe, de telle sorte que seuls les spins situés sur la coupe sélectionnée soient à la fréquence de résonance. Seules les aimantations excitées à la fréquence de Larmor sont alors basculées dans le plan transverse. L'amplitude du gradient de sélection de coupe ainsi que la bande passante de l'impulsion d'excitation permettent de choisir l'épaisseur de coupe, tandis que la fréquence de l'impulsion permet de choisir la position de coupe.

1.1.1.1.4 Codage spatial en 2D

Un gradient de codage de phase est appliqué durant une courte durée dans une direction du plan. Il induit un décalage des phases, qui persiste à son interruption, entrainant une précession de tous les protons à la même fréquence mais à des phases différentes. Les protons situés sur la même ligne perpendiculaire au gradient possèdent une phase identique. Pour construire le signal, les acquisitions sont répétées avec un codage en phase différent.

Un gradient de codage par la fréquence est appliqué dans la même direction que le codage en phase, au cours de la lecture du signal. Ce gradient permet de modifier la fréquence de précession pendant la durée de son application. Un spectre est alors acquis, dans lequel chaque fréquence correspond à la relaxation des protons à une abscisse donnée. Une transformée de Fourier inverse permet de retrouver un signal spatial à partir de ce codage en fréquence.

1.1.1.1.5 Codage spatial en 3D

Pour acquérir une séquence dite « 3D », le signal peut être codé dans les trois directions de l'espace. L'excitation sélectionne une coupe large dans laquelle on applique deux gradients de codage de phase, et un gradient de codage en fréquence. Ces séquences sont plus longues du fait du double codage de phase.

1.1.1.1.6 Apport de l'injection d'agents de contraste

Différents agents de contraste peuvent être injectés afin de faciliter la visualisation de certaines structures sur les images. En IRM, depuis 1984 (16), on utilise principalement des chélates de gadolinium, agents de contraste paramagnétiques à distribution extracellulaire non spécifique. Le choix du Gadolinium comme agent de contraste est lié à son moment magnétique élevé et à sa grande stabilité malgré la présence de sept électrons non appariés sur l'ion Gd^{3+} (17). Ce produit de contraste est injecté par voie intraveineuse et peut être utilisé sur l'ensemble du corps humain.

Grâce à ses propriétés paramagnétiques, le gadolinium présent dans l'eau diminue les temps de relaxation T1 et T2 des protons après leur stimulation par un champ magnétique et permet d'améliorer le contraste des images obtenues. La première indication d'utilisation des complexes de gadolinium a été la mise en évidence de la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Les modifications de la barrière provoquées par exemple par un glioblastome permettaient le transport du produit de contraste dans le tissu cérébral et par conséquent une meilleure caractérisation des lésions. De nos jours, les chélates de gadolinium sont utilisés principalement pour le diagnostic des tumeurs cérébrales, des tumeurs de la moelle épinière, des os, des parties molles et du foie.

Au-delà du Gadolinium, d'autres agents de contraste ont été évalués dans une proportion beaucoup plus réduite (17). On distingue les agents paramagnétiques comme le Dysprosium (Dy^{3+}), le Manganèse (Mn^{2+}) des particules super-paramagnétiques comme l'oxyde de fer. Les agents paramagnétiques à base de chélates de manganèse ont la propriété d'augmenter l'intensité du signal T1 et peuvent être utilisés pour la détection de lésions hépatiques grâce à leur fixation spécifique sur les hépatocytes (18). Les agents à base d'oxyde de fer permettent de réduire l'intensité du signal T2 dans les tissus qui l'absorbent. Enfin, de nouvelles nanoparticules théranostiques consistant en une

matrice de polysiloxane liée par covalence à des chélates de gadolinium ont récemment été développées. Elles sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques visant à montrer leur effet radiosensibilisant en plus d'une visualisation possible de la distribution du produit dans la tumeur par IRM (19).

1.1.1.1.7 Quantification par spectroscopie IRM

La spectroscopie IRM permet une caractérisation métabolique des tissus en recueillant le signal des molécules du milieu. Les différences de fréquence de résonance locale des protons de ces molécules permettent d'identifier leur présence dans un milieu. Dans le cas des tumeurs cérébrales, différents métabolites observables en spectroscopie clinique ont une importance particulière : le N-Acétyl Aspartate (NAA), qui est un marqueur neuronal, la Créatine (Cr), qui est un index de cellularité, ou la Choline (Cho), qui augmente avec la prolifération cellulaire (20).

1.1.1.2 Applications cliniques en oncologie

1.1.1.2.1 Tumeurs cérébrales

L'émergence de nouvelles thérapies entraîne le besoin d'évaluer de manière plus précise les tumeurs cérébrales avant, pendant et après le traitement, et ce, de la manière la moins invasive possible. Dans ce contexte, la place de l'IRM en neurologie est très importante à la fois pour le diagnostic, le pronostic et l'évaluation de la réponse au traitement (21, 22).

La barrière hémato-encéphalique empêche le passage de substances circulant dans le système vasculaire vers le cerveau. Un produit de contraste injecté au patient reste donc normalement dans le réseau capillaire cérébral. La perméabilité de la paroi des tumeurs cérébrales va permettre l'échappement du produit de contraste. L'accumulation du produit au sein de la tumeur va entraîner un hypersignal en pondération T1, facilitant sa visualisation.

Au-delà des séquences anatomiques conventionnelles (pondérée en T1, pondérée en T2, Figure 2A, B, C) permettant une localisation précise de la tumeur, et une bonne catégorisation des lésions par analyse de la prise de contraste, différentes séquences additionnelles peuvent être acquises pour extraire des métriques quantitatives plus performantes pour distinguer les différents types de tumeurs.

La séquence T2* est obtenue avec un T_E long, un angle de bascule réduit et un T_R long afin de réduire l'influence du T1. Cette séquence permet de mettre en évidence le sang et les calcifications,

en raison des propriétés de susceptibilité de ces éléments. Elle est utilisée principalement pour la recherche de saignements intracérébraux.

L'imagerie de diffusion (Figure 2D) permet de caractériser le mouvement des molécules d'eau dans les tissus. Une carte de coefficient apparent de diffusion (ADC, Figure 2E) peut être extraite de cette séquence (23). Il est ainsi possible de quantifier la mobilité des molécules d'eau dans un tissu. Lorsque celle-ci est faible, il y a une restriction de la diffusion des molécules d'eau et le coefficient de diffusion (*i.e.* la valeur d'ADC) est faible. A l'inverse, des molécules d'eau très mobiles entraînent un coefficient de diffusion élevé. En oncologie, la diffusion des molécules d'eau dépend de la cellularité du milieu. Plus la cellularité est élevée (cas d'un tissu cancéreux), plus la diffusion des molécules d'eau est faible et plus le signal ADC sera faible.

Contrairement à la séquence pondérée en T1 injectée qui n'évalue que les troubles de la perméabilité capillaire (rupture de la barrière hémato-encéphalique) pouvant également être retrouvée dans des pathologies non cancéreuses, l'imagerie de perfusion (Figure 2G) permet d'évaluer la vascularisation cérébrale en rapport avec la néo-angiogenèse tumorale. Les séquences de perfusion permettent de suivre de manière dynamique le premier passage d'un agent de contraste, dans la plupart des cas, des chélates de gadolinium. Les hétérogénéités du champ magnétique faisant suite au passage de l'agent de contraste dans le système vasculaire entraînent une diminution des temps de relaxation T2 et T2* (24). On parle de séquences DSC (*Dynamic Susceptibility Contrast*) pour des séquences pondérées en T2 ou T2*, et de séquences DCE (*Dynamic Contrast Enhanced*) pour des séquences pondérées en T1. Cette acquisition dynamique permet d'extraire la courbe de l'intensité du signal en fonction du temps, représentative du débit sanguin. Parmi les paramètres pouvant être extraits de cette courbe, on peut citer le CBV (*Cerebral Blood Volume*), défini comme le volume de sang dans une quantité donnée de tissu cérébral. Le CBV est calculé à partir de l'aire sous la courbe de la modification du signal fonction du temps. Le CBV absolu ne peut être calculé que dans certaines conditions pharmacocinétiques : il ne doit pas y avoir de recirculation de l'agent de contraste, ni de perméabilité capillaire. On peut également calculer le CBV relatif, nommé rCBV (*relative Cerebral Blood Volume*), qui correspond à la normalisation du volume sanguin cérébral dans une région d'intérêt tumorale par le volume sanguin cérébral dans une zone saine de référence (respectivement en rouge et en jaune sur la Figure 2G). De cette façon, il est possible de détecter les altérations pathologiques de la vascularisation comme une plus grande perméabilité et un volume sanguin intravasculaire plus important en raison de l'angiogenèse

tumorale. La perfusion cérébrale peut par exemple être utilisée pour différencier les métastases cérébrales, les gliomes et les lymphomes (25, 26).

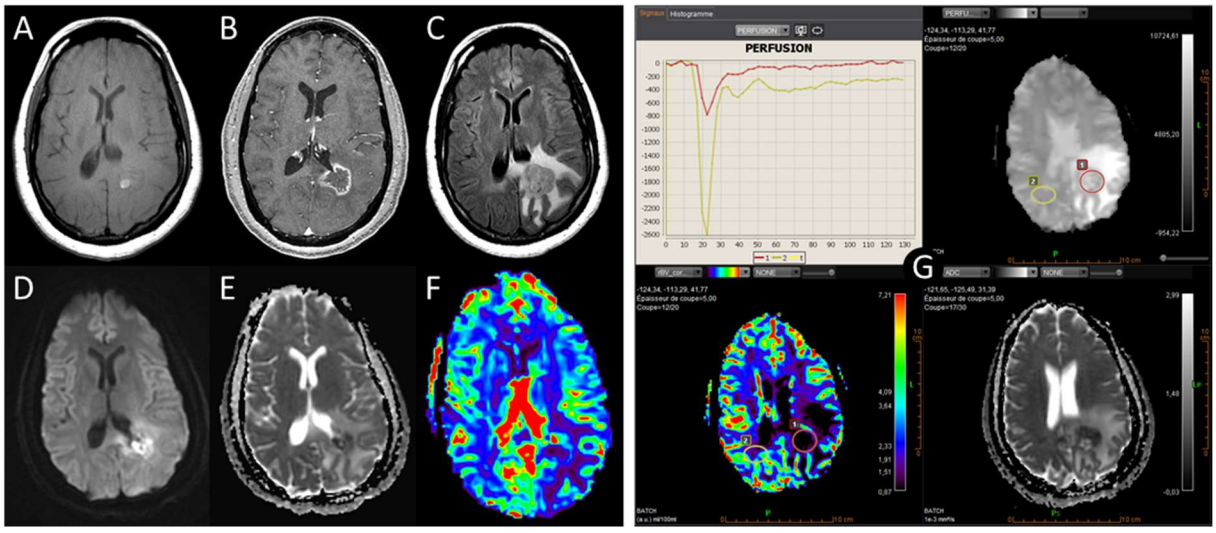


Figure 2 : Séquences IRM acquises dans un protocole de suivi de traitement pour une métastase cérébrale de cancer bronchique. A : pondération T1, B : pondération T1-Gd, C : pondération T2-FLAIR, D : Diffusion, E : ADC, F : CBV, G : module d'analyse de perfusion dans le logiciel Olea Sphere® (de gauche à droite et de haut en bas : courbes de perfusion cérébrale pour la région tumorale en rouge, zone de contrôle en jaune ; séquence DCE à un temps donné ; carte CBV ; carte ADC)

La spectroscopie IRM pré-traitement peut également être utilisée pour prédire la réponse au traitement dans les glioblastomes, avec notamment une étude de Deviers *et al.* soulignant l'association entre un rapport Lactate/N-acetyl-aspartate (LNR) supérieur à 0,4 et un risque élevé de rechute tumorale post-traitement (27). Dans cette étude réalisée sur 14 patients, il a été montré que 71% des voxels avec un LNR ≥ 0,4 avant radiothérapie présentent une prise de contraste en post-traitement contre 10% avec LNR < 0,4. Une étude multicentrique de phase II a permis de montrer sur une cohorte de 17 patients l'apport de la spectroscopie dans la prédiction de la survie globale à 1 an avec notamment le rapport N-acetyl-aspartate/Choline présentant une AUC de 0,83 dans la tumeur et de 0,95 dans la région péritumorale (28).

1.1.1.2.2 Tumeurs gynécologiques

L'IRM est également une modalité de référence pour les localisations abdomino-pelviennes du fait de son excellent contraste dans les tissus mous. Dans le cas des tumeurs gynécologiques, les images sont généralement acquises dans les plans transverse et sagittal. La séquence T2 TSE (*Turbo Spin Echo*, séquence d'écho de spin accélérée) est généralement la plus utilisée pour évaluer la tumeur

primitive (29). Pour ce faire, un gel vaginal est injecté afin de visualiser plus facilement les lésions du col utérin, visibles en blanc sur la Figure 3D. Les séquences T1 avec suppression du signal de la graisse (FS pour *fatsat*) permettent de faciliter la détection des carcinoses péritonéales. Enfin, l'imagerie de diffusion permet de mieux distinguer la tumeur, en hypersignal, et améliore la stadification (30).

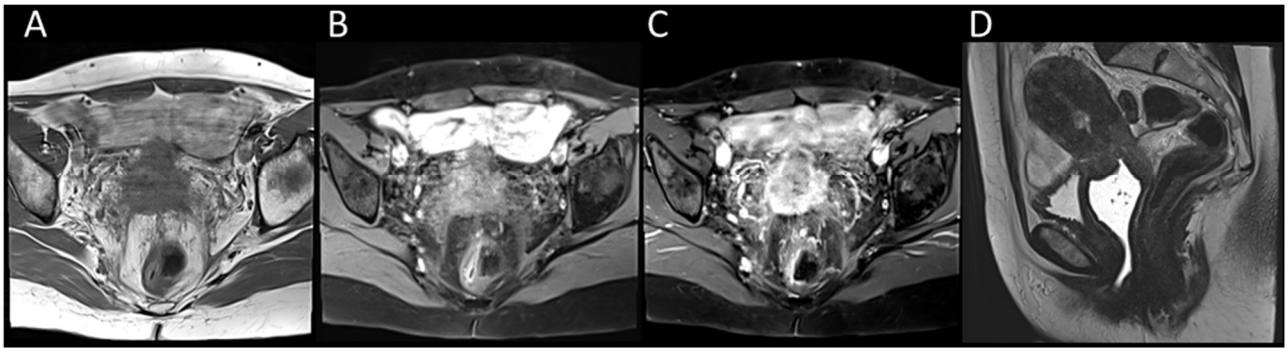


Figure 3 : Séquences usuelles en imagerie des cancers du col utérin (A : pondération T1 TSE, B : pondération T1 TSE FS, C : pondération T1 TSE FS avec injection de gadolinium, D : pondération T2, coupe sagittale)

Les caractéristiques de l'imagerie IRM en termes de résolution spatiale et de contraste rendent cette modalité particulièrement intéressante pour la planification de traitement en curiethérapie. Le GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie de l'European Society for Radiotherapy and Oncology) a publié des recommandations en faveur de l'usage de l'IRM pour la délinéation des volumes-cibles en curiethérapie guidée par l'image, d'un point de vue clinique (31, 32) ou méthodologique (33, 34).

La Figure 4 présente une image réalisée pour la planification de traitement en curiethérapie, montrant la présence de différents dispositifs implantables : sonde urinaire, moule personnalisé, et cathéters.

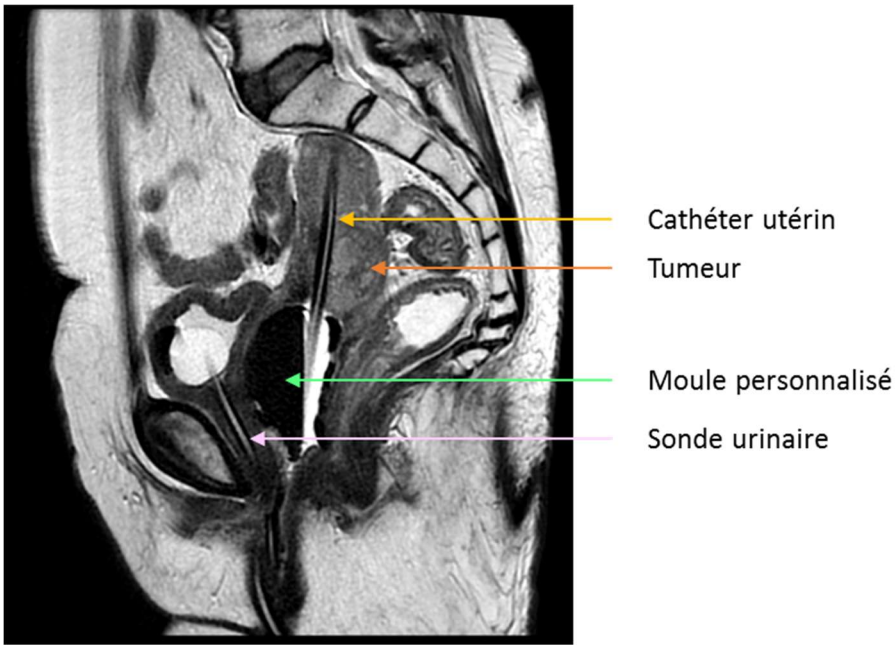


Figure 4 : Séquence pondérée en T2 Propeller (technique de réduction des artefacts de mouvement) utilisée pour la planification de traitement en curiethérapie, en présence du moule personnalisé et de cathéters permettant de visualiser le trajet possible de la source radioactive

1.1.2 Imagerie TEP

En complément de l'imagerie IRM, la TEP est une technique de médecine nucléaire permettant une imagerie fonctionnelle et moléculaire.

1.1.2.1 Principes de l'imagerie TEP

1.1.2.1.1 Bases physiques

L'imagerie TEP est basée sur la détection de photons émis lors d'un phénomène d'annihilation entre un positon émis par un élément radioactif émetteur β^+ et les électrons du milieu (Figure 5).

Le radiotraceur injecté au patient dans le cadre d'un examen de médecine nucléaire combine deux éléments principaux : un vecteur biologique intervenant dans le métabolisme d'un tissu (par exemple un analogue du glucose), et un marqueur radioactif émetteur β^+ associé au vecteur par couplage chimique. Le radiotraceur le plus utilisé en imagerie TEP est le ^{18}F-FDG (2-désoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-glucose), de période 110 min. Selon l'élément radioactif utilisé, le parcours moyen du positon dans l'eau est compris entre 0,6 mm (^{18}F) et 5 mm (^{76}Br).

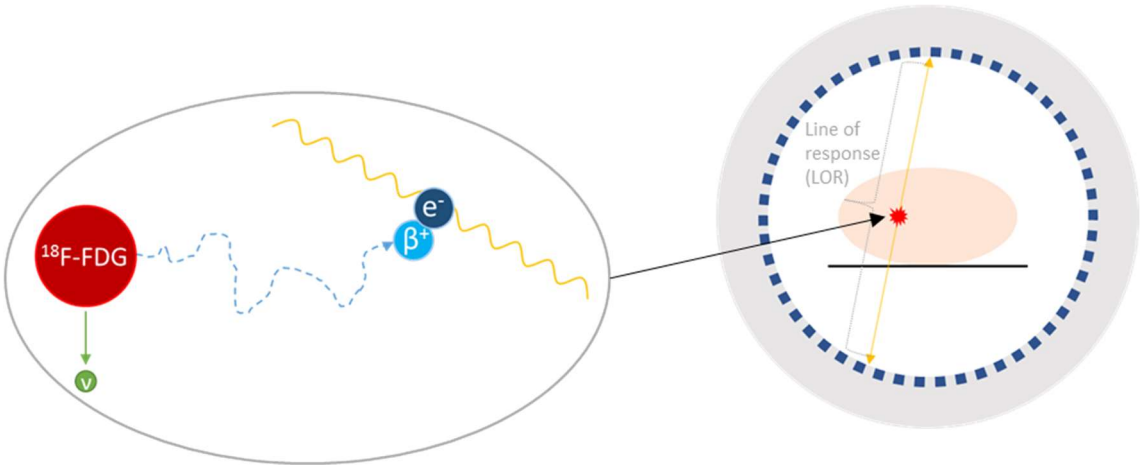


Figure 5 : Principe physique de la TEP au ^{18}F-FDG : réaction d'annihilation et émission de 2 photons de 511 keV en sens opposés (à gauche) ; détection de ces photons par la couronne de détecteurs de l'imageur TEP (à droite).

1.1.2.1.2 Système de détection

La détection des photons gamma émis en sens opposés est effectuée par une couronne de détecteurs à scintillation (Figure 5). Un système de collimation électronique permet alors d'identifier les photons appariés, ou en coïncidence, formant une ligne de réponse (LOR pour *line of response*). Pour cela, une fenêtre de coïncidences de largeur temporelle 2τ est ouverte à l'arrivée d'un photon sur le détecteur. Un second photon sera apparié au premier si son temps d'arrivée par rapport au premier est inférieur à 2τ. Le stockage des coïncidences détectées est réalisé sous forme de sinogramme, puis une étape de reconstruction permet d'obtenir les images.

1.1.2.1.3 Avancées majeures en imagerie TEP

En parallèle de l'amélioration des performances des détecteurs et de l'électronique associée, deux avancées majeures ont permis d'augmenter significativement la qualité des images TEP. La mesure de la différence des temps d'arrivée des deux photons formant une coïncidence donne une information sur la localisation de l'annihilation sur la ligne de réponse. Cette technologie dite « temps de vol » (TOF pour *Time Of Flight*, Figure 6A) améliore la qualité des images TEP par un meilleur rapport contraste sur bruit et permet un temps d'acquisition plus réduit (35, 36). La modélisation de la fonction d'étalement ponctuel (PSF : *point spread function*, Figure 6B) dans l'algorithme de reconstruction permet également d'améliorer la résolution spatiale et le rapport contraste sur bruit grâce à la modélisation des phénomènes dégradant la résolution spatiale tels que la taille non nulle des cristaux ou la diffusion inter-cristaux dans la matrice de reconstruction (37).

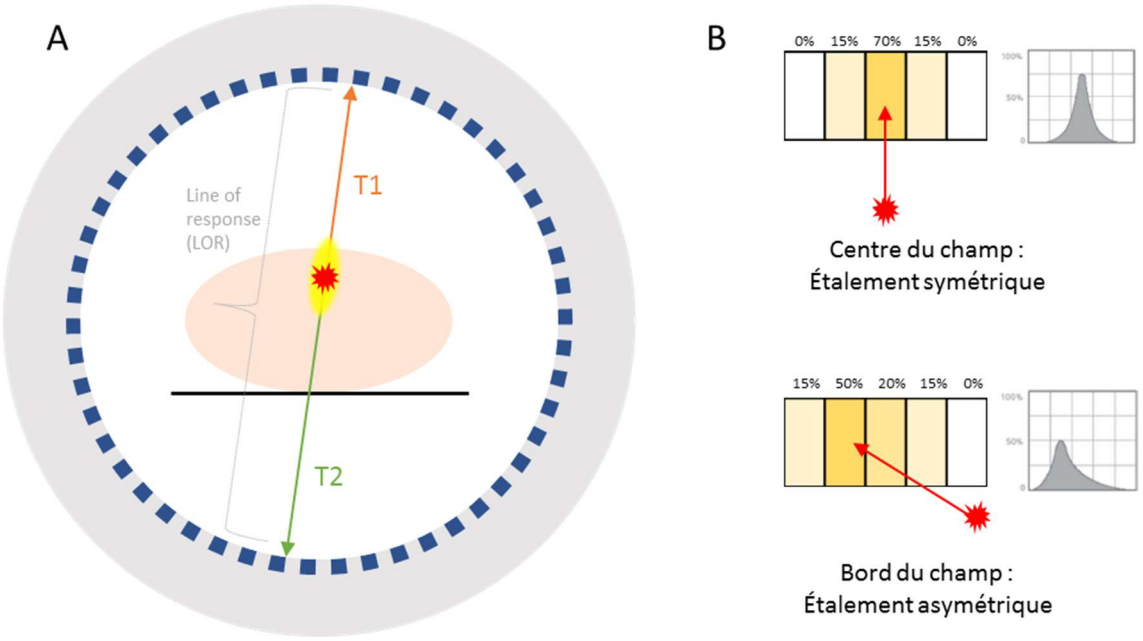


Figure 6 : Avancées technologiques en TEP. A : la technologie temps de vol (TOF) permet de réduire la zone d'incertitude sur la localisation du lieu d'émission des photons (en jaune) grâce à une connaissance de la différence des temps d'arrivée |T1-T2| des deux photons sur les détecteurs. B : la correction de PSF permet de prendre en compte les phénomènes dégradant la résolution spatiale tels que la taille non nulle des cristaux ou la diffusion inter-cristaux dans la matrice de reconstruction.

Une autre avancée en imagerie TEP a été introduite récemment par Philips Healthcare sur la machine TEP-TDM Vereos avec le remplacement des photomultiplicateurs traditionnels par des photomultiplicateurs à base de silicium ou SiPM (38, 39). La limite majeure des photomultiplicateurs traditionnels réside dans leurs performances de comptage, leur encombrement et leur résolution temporelle. La technologie DPC (*digital photon counting*) proposée ici permet le comptage direct des photons lumineux produits par le scintillateur par les photodiodes à avalanche, conduisant à un signal directement numérique. Cette technologie permet ainsi une minimisation du bruit et d'obtenir de meilleures résolutions spatiale, temporelle et énergétique sur tout le champ d'acquisition.

1.1.2.2 Applications cliniques en oncologie

1.1.2.2.1 Bases de la quantification en TEP : les outils du médecin nucléaire

L'imagerie TEP est une imagerie quantitative. En routine clinique, la fixation du radiotraceur dans un tissu est caractérisée par le SUV (*Standardized Uptake Value*, Équation 8) :

$$\mathrm{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité } \left[\frac{\mathrm{kBq}}{\mathrm{mL}}\right]}{\text{dose injectée présente au moment de l'examen } [\mathrm{kBq}] \Big/ \text{poids du patient } [\mathrm{g}]} \qquad \text{Équation 8}$$

La conversion des images en SUV permet donc de les rendre comparables d'un sujet à l'autre quelle que soit l'activité injectée et le poids du patient. Différentes métriques peuvent être calculées à partir de la cartographie des valeurs de SUV (Figure 7) : le SUV_{max}, qui est la valeur maximale de la fixation dans la région d'intérêt ; le SUV_{peak} qui représente la moyenne des valeurs de SUV dans une sphère (fixée à 1 mL dans tout ce travail) telle que cette moyenne soit maximale au sein de la région d'intérêt considérée (40) ; le SUV_{mean} qui représente la fixation moyenne dans la région d'intérêt.

Une étude réalisée en 2011 sur 128 services de médecine nucléaire a montré que 90% des centres reportent généralement des valeurs de SUV dans les comptes-rendus médicaux, et 10% ne reportent pas de résultats quantitatifs (41). Parmi les sites incluant la mesure et le report du SUV, 91% reportent le SUV_{max}, et 12% reportent le SUV_{min}. 91% des centres reportant le SUV l'utilisent pour suivre la réponse au traitement, et 35% l'utilisent pour statuer sur le caractère malin ou bénin d'une lésion.

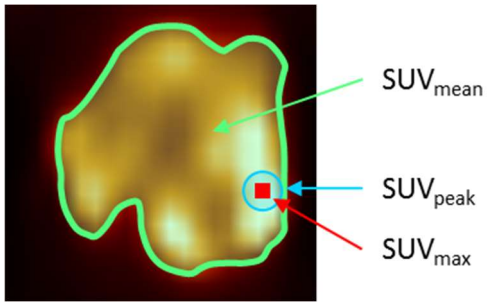


Figure 7 : Métriques usuelles dérivées du SUV

Deux paramètres volumiques peuvent également être extraits : le volume métabolique (MTV :

Metabolic Tumor Volume) et la glycolyse totale (TLG : *Total Lesion Glycolysis*) qui est égale au produit du MTV par le SUV_{mean}.

1.1.2.2.2 Tumeurs cérébrales

L'intérêt de la TEP au ^{18}F-FDG est limité en neurologie du fait du signal très élevé dans la totalité du cerveau (21).

Cependant, différents traceurs basés sur des amino-acides radiomarqués ont été récemment développés pour évaluer les tumeurs cérébrales, caractérisées par un taux de prolifération cellulaire plus élevé que le tissu sain (42–44) : ^{11}C-methionine, ^{18}F-fluorothymidine (FLT), ^{18}F-fluoro-ethyl-tyrosine (FET), et ^{18}F-dihydroxyphenylalanine (DOPA). La TEP-FET a notamment montré des performances meilleures que l'IRM pour le diagnostic des gliomes en progression, avec une spécificité de 93 à 100% pour la TEP contre 9 à 50% pour l'IRM (45, 46). Ce radiotraceur a également montré une précision diagnostique de plus de 90% pour la distinction de la pseudo-progression de la progression dans le cadre des traitements de glioblastomes par le protocole Stupp (47). Enfin, des traceurs de l'hypoxie tels que le ^{18}F-fluoromisonidazole (FMISO) ont montré leur intérêt pour la stadification et la prédiction de la réponse au traitement dans les tumeurs cérébrales (43, 48, 49).

1.1.2.2.3 Tumeurs gynécologiques

La TEP au ^{18}F-FDG est une technique importante pour l'évaluation initiale des cancers du col de l'utérus, particulièrement pour déterminer le statut ganglionnaire (50, 51). Le SUV_{max} pré-traitement a prouvé son intérêt pour prédire la survie sans progression et la survie globale (52, 53). Le volume métabolique a également été décrit comme facteur pronostique pour évaluer la survie des patientes traitées par chirurgie (54).

1.1.3 Imagerie multimodale

Il existe une forte complémentarité entre l'imagerie fonctionnelle, qui permet de mettre en évidence un métabolisme anormal au sein d'un tissu mais avec une mauvaise résolution spatiale, et l'imagerie anatomique (TDM, IRM) qui permet une localisation anatomique précise de cette anomalie. Dans ce contexte, le premier imageur hybride TEP-TDM a été développé par Townsend *et al.* (55, 56) en 2000 et, plus récemment, des systèmes hybrides TEP-IRM ont été introduits sur le marché afin d'améliorer la précision du diagnostic (57). Le potentiel de la TEP-IRM pour le suivi des tumeurs cérébrales a été démontré dans différentes études, utilisant des traceurs tels que la FET ou la Méthionine (58, 59). Aucune étude n'a montré la supériorité de l'imagerie hybride par rapport à des examens séparés en neuro-oncologie.

La combinaison d'une imagerie métabolique, fonctionnelle et anatomique au sein d'un même examen permet cependant de limiter les erreurs de recalage liées aux modifications anatomiques ou physiologiques et de réduire la dose au patient en comparaison avec le TEP-TDM, particulièrement en gynécologie (60, 61). La combinaison de marqueurs TEP et IRM (respectivement le SUV tumoral et la valeur d'ADC en IRM de diffusion) a montré un fort potentiel diagnostique dans différents types de cancers, renforcé par l'acquisition simultanée (62–64). L'utilisation de marqueurs de l'hypoxie comme le FMISO a également permis de prouver la faisabilité d'une évaluation de l'hypoxie, de la perfusion et de la microstructure en un seul examen, mettant en évidence des sous-régions tumorales pouvant permettre une adaptation de la radiothérapie (65).

La Figure 8 présente deux exemples d'utilisation de la TEP-IRM dans le cadre du suivi des patients traités par radiothérapie à Gustave Roussy.

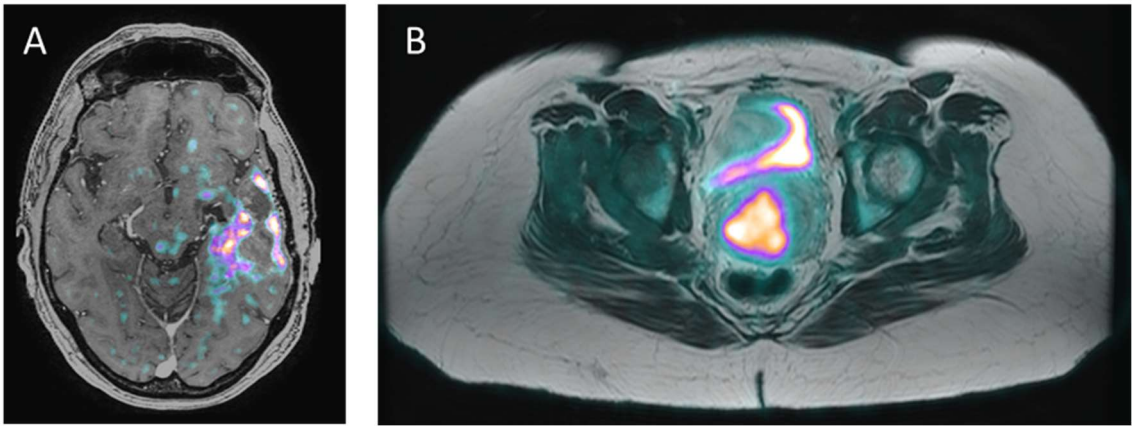


Figure 8 : Applications de la TEP-IRM à Gustave Roussy. A : Image TEP FDOPA superposée à une séquence IRM 3D T1 FSPGR Gd (écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle) pour un patient atteint d'un glioblastome en rechute ; B : Image TEP FDG superposée à une séquence IRM T2 pour une patiente atteinte d'un carcinome épidermoïde du col utérin, stade FIGO IB2

Au cours de ce travail de thèse, la totalité des études a été effectuée sur des images TEP et IRM acquises de façon séparée sur des imageurs différents.

1.2 La radiothérapie

Avec la chimiothérapie et la chirurgie, la radiothérapie est aujourd'hui l'une des trois techniques principalement utilisées pour le traitement du cancer. D'après l'Institut National du Cancer (INCa 2016[1]), environ 395000 patients ont bénéficié d'une chirurgie, 309000 d'une chimiothérapie et 204000 d'une radiothérapie pour le traitement d'un cancer en France en 2015. Alors que les travaux menés par Marie Curie sur la radioactivité au début du XXème siècle ont permis de poser les bases de l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine, la radiothérapie a connu un véritable essor à la fin du XXème siècle grâce au développement des accélérateurs linéaires comme sources de radiations, mais aussi grâce à une utilisation accrue des modalités d'imagerie médicale de haute précision comme la TDM et l'IRM. Actuellement, de nombreux travaux sont en cours pour améliorer la précision et l'efficacité des traitements par radiothérapie tout en limitant au maximum les effets secondaires.

1.2.1 Principe de la radiothérapie

1.2.1.1 Bases physiques

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional du cancer, basée sur l'utilisation de rayonnements ionisants pour détruire les cellules tumorales. Les photons et les électrons sont les particules les plus utilisées dans ce but.

Les photons, particules indirectement ionisantes, déposent de l'énergie grâce à différentes interactions dont les probabilités d'occurrence sont définies par l'énergie du photon incident et le numéro atomique du milieu traversé. L'effet photoélectrique est favorisé lorsque l'énergie du faisceau de photons incident ($h\nu$) est faible et égale ou légèrement supérieure aux énergies de liaison des électrons du milieu (E_B). Ceux-ci sont alors éjectés sous forme de photoélectrons d'énergie cinétique $E_c = h\nu - E_B$. La diffusion Compton consiste en l'interaction d'un photon avec un électron libre ou faiblement lié au noyau. Le photon incident est alors diffusé avec une énergie $h\nu' < h\nu$ tandis que l'électron est éjecté selon la loi de conservation de la quantité de mouvement. Enfin, la création de paires se produit lorsqu'un photon de haute énergie (> 1,02 MeV) interagit au voisinage du noyau ; le photon disparaît et une paire électron-positon est produite, avec une énergie cinétique $E_c = h\nu - 2m_ec^2$.

Les électrons, particules directement ionisantes, transfèrent principalement de l'énergie à la matière

[1] http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=181

grâce à des collisions au cours de leur parcours (interactions électron-électron). À travers ces collisions, ils perdent de l'énergie cinétique et changent de direction (diffusion). Les électrons peuvent également être à l'origine de la production de photons X de freinage (« Bremsstrahlung ») dans le cas d'interactions électron-noyau. Les différentes interactions subies par les photons et les électrons au cours de leur trajet dans la matière entraînent potentiellement la création d'électrons secondaires.

1.2.1.2 Aspect radiobiologique

La combinaison des dépôts d'énergie de la particule primaire, dans le cas des particules directement ionisantes, et des électrons secondaires engendre des effets délétères sur les noyaux cellulaires et particulièrement sur l'ADN. Le transfert d'énergie linéique (TEL) permet de décrire la qualité d'un faisceau en se focalisant sur l'absorption d'énergie par le milieu au passage d'une particule chargée par unité de longueur. Les faisceaux d'électrons sont caractérisés par un TEL faible tandis que les particules lourdes (alpha, protons) ont un TEL élevé. Lorsque les cellules sont exposées à des rayonnements ionisants, les interactions physiques surviennent dans un premier temps (~10^{-15} s). Des radicaux libres sont ensuite produits (~10^{-15} s) par radiolyse de l'eau. Ces radicaux, de type $OH^{\bullet}$ ou $H^{\bullet}$, sont diffusés de manière inhomogène, dépendant principalement du TEL et de la présence d'oxygène. Des lésions à l'ADN résultent de l'ensemble de ces étapes, de façon directe ou indirecte. On peut en effet observer des cassures simples ou doubles brins de l'ADN. Différents mécanismes de réparation de l'ADN sont possibles, en fonction du type de délétion. Lorsque la réparation est fidèle, l'effet de l'irradiation est nul. Lorsqu'il y a absence de réparation, la mort de la cellule survient. On peut également observer une réparation erronée, entraînant une mutation, c'est-à-dire une modification du patrimoine génétique.

Les différents rayonnements sont caractérisés par différents pouvoirs de pénétration dans la matière, ce qui permet de choisir la stratégie thérapeutique optimale en fonction du type de cancer à traiter. On distingue alors trois grands types de radiothérapie selon le type de source utilisée : la radiothérapie externe, la curiethérapie et la radiothérapie interne. Le reste de ce travail n'abordera que la radiothérapie externe et la curiethérapie.

1.2.1.3 Accélérateurs linéaires et techniques de radiothérapie externe

La radiothérapie externe est basée sur la délivrance de rayonnements ionisants focalisés vers un volume cible repéré dans l'espace grâce à des techniques d'imagerie médicale.

La majorité des traitements de radiothérapie externe est effectuée à l'aide de faisceaux de photons ou d'électrons produits par un accélérateur linéaire (Figure 9). Dans les deux cas, une tension de 4 à 25 MV est appliquée aux extrémités d'une section accélératrice afin d'obtenir un faisceau d'électrons d'une énergie donnée. Pour les accélérateurs ayant une section d'accélération d'encombrement important, le faisceau d'électrons est ensuite dévié à 270° grâce à un champ magnétique.

En cas d'irradiation en mode « photons », une cible est additionnellement utilisée. Elle permet la production de photons par rayonnement de freinage. Un cône égalisateur peut ensuite être utilisé pour uniformiser la fluence en sortie du faisceau. Différents cônes égalisateurs, correspondant aux différentes tensions d'accélération, peuvent dans ce but être placés sur un barillet rotatif. Différents systèmes de collimation (mâchoires, collimateur multi-lames ou MLC) permettent finalement de modifier la forme du faisceau de traitement pour l'adapter au volume à irradier.

En cas d'irradiation en mode « électrons », la cible et le cône égalisateur sont enlevés du chemin du faisceau. Le faisceau traverse alors un diffuseur permettant de l'élargir, puis un applicateur sur lequel est positionné un cache personnalisé est placé à proximité de la surface du patient.

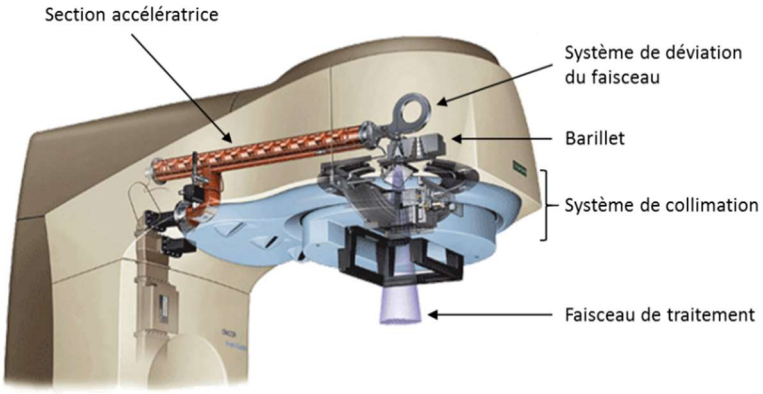


Figure 9 : Schéma d'un accélérateur linéaire

La technique de traitement la plus basique est la radiothérapie conformationnelle 3D dans laquelle différentes angulations de faisceau sont sélectionnées afin d'épargner au maximum les tissus sains entourant la tumeur (Figure 10A). Dans cette technique, la forme de chaque champ d'irradiation est adaptée précisément au volume cible à l'aide d'un collimateur multi-lames et la fluence est maintenue constante tout le temps de l'irradiation.

Lors d'un traitement par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), le débit de dose délivré par chacun des faisceaux est modulé au cours de l'irradiation grâce à des mouvements du collimateur multi-lames. Cette technique permet d'assurer une meilleure conformation au volume-cible, notamment dans le cas de tumeurs présentant une structure complexe.

L'arcthérapie (VMAT : *volumetric modulated arc-therapy*) permet de diminuer le temps de traitement mais aussi d'améliorer la couverture dosimétrique du volume cible en effectuant un mouvement de rotation du bras de l'accélérateur au cours de l'irradiation. Plusieurs arcs peuvent être utilisés au cours d'une même séance.

L'arcthérapie peut aussi être effectuée de manière hélicoïdale à l'aide d'un équipement de tomothérapie (Figure 10B). L'appareil de tomothérapie intègre un accélérateur linéaire de 6 MV équipé d'un collimateur multi-lames, en rotation autour du patient. La particularité de cette technique est la possibilité d'irradier des volumes de grande taille grâce à la translation continue de la table de traitement.

Enfin, la radiothérapie stéréotaxique (ou radiochirurgie) est dédiée à l'irradiation de volumes de petites tailles et est caractérisée par la délivrance de doses très élevées (> 2 Gy par fraction). Par exemple, le Cyberknife (Figure 10C), accélérateur linéaire miniaturisé de 6 MV installé sur un robot à 6 degrés de liberté, permet ainsi d'irradier des volumes de moins de 5 cm avec une précision millimétrique.

Figure 10: Différents accélérateurs de radiothérapie. A : accélérateur linéaire conventionnel ; B : appareil de tomothérapie hélicoïdale ; C : appareil de radiothérapie stéréotaxique type « Cyberknife »

1.2.1.4 Techniques de curiethérapie

La curiethérapie est une technique de radiothérapie consistant à placer une source radioactive scellée à l'intérieur des tissus ou à leur contact. Il s'agit d'un traitement ciblé, délivrant peu de dose à distance.

La curiethérapie peut être interstitielle (source à l'intérieur du volume cible, par exemple pour le cancer du sein ou de la prostate), endocavitaire (source positionnée dans une cavité naturelle, exemple des tumeurs gynécologiques), intraluminale (source positionnée dans la lumière d'un tube, exemple de l'œsophage) ou de contact (sources en contact avec la peau pour des tumeurs superficielles). On distingue plusieurs sous-types de traitements par curiethérapie en fonction du débit des doses délivrées (Tableau 2) : bas débit (LDR : *low dose rate*), haut débit (HDR : *high dose rate*), bas débit de dose pulsé (PDR : *pulsed dose rate*).

Tableau 2 : Types de curiethérapie, isotopes et applications associés

	Bas débit	**Haut débit**	**Bas débit de dose pulsé**
Débit de dose	0,4 à 2 (Gy/h)	12 (Gy/h)	0,4 à 2 (Gy/h)
Principe	Sources laissées en place de façon continue pendant plusieurs jours, ou de façon définitive sous forme de grains (cas de la prostate traitée par ^{125}I)	Une source radioactive de petite taille se déplace pas à pas à l'intérieur d'un cathéter au contact du tissu à irradier. Traitement durant quelques minutes, répété entre 2 et 10 fois, une ou plusieurs fois par semaine	Une source radioactive de petite taille se déplace pas à pas à l'intérieur d'un cathéter au contact du tissu à irradier. Chaque pulse dure de 5 à 45 min et un pulse est délivré toutes les heures
Isotopes (demi-vies)	Césium 131 (10 j) Iode 125 (60 j)	Iridium 192 (74 j) Cobalt 60 (5,3 ans)	Iridium 192 (74 j)
Applications	Prostate (implants permanents) ORL Gynécologie	Gynécologie Bronches Œsophage Prostate Sarcomes Pédiatrie Sein Peau	Gynécologie Sein Bronches Œsophage Rectum

1.2.2 Utilisation de l'imagerie en radiothérapie

Le développement des techniques d'imagerie a permis des avancées considérables dans les traitements par radiothérapie. L'imagerie est actuellement utilisée à chaque étape du traitement : en pré-traitement (planification), avant et durant chaque séance (positionnement et suivi des cibles mobiles) et permet également d'adapter le traitement au fil des séances (radiothérapie adaptative). Ces différentes étapes sont détaillées dans les paragraphes qui suivent.

1.2.2.1 Planification

Au cours de la planification du traitement par radiothérapie, l'imagerie permet de visualiser la position des différents organes incluant le volume-cible à irradier, et ainsi d'adapter la distribution de dose pour cibler le plus précisément possible la lésion tout en épargnant au maximum les organes à risque.

Au cours de la planification de traitement, différents volumes-cibles sont ainsi définis (66–68) :

- Le GTV (*Gross Tumor Volume*) correspond à la tumeur et ses extensions visibles grâce aux différentes modalités d'imagerie anatomiques. On considère que le GTV correspond à la sous-région tumorale contenant la plus grande densité de cellules tumorales. Une imagerie de haute résolution est nécessaire pour permettre une définition précise des contours de ce volume.
- Le CTV (*Clinical Target Volume*) est un volume anatomoclinique incluant le GTV auquel une marge permettant d'inclure les zones de forte probabilité d'extension tumorale, non visibles sur l'imagerie, est ajoutée. Cette marge est évaluée à partir de séries de biopsies rétrospectives ou d'examens post-mortem.
- Le PTV (*Planning Target Volume*) est un volume géométrique introduit pour assurer une bonne couverture dosimétrique du CTV. Il est construit à partir de marges appliquées au CTV. Ces marges tiennent compte à la fois des variations de taille, forme et position du CTV par rapport aux repères anatomiques (marges internes) et des incertitudes de planification, positionnement du patient et de précision de l'irradiation (marges de positionnement) (69).

Un exemple présentant ces trois volumes-cibles principaux est présenté sur la Figure 11.

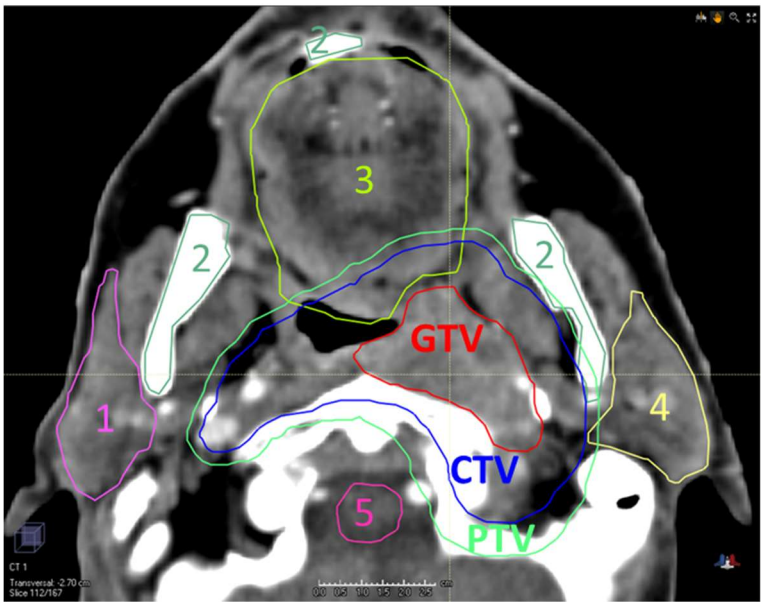


Figure 11 : Exemples de volumes-cibles délinéés à partir d'une image TDM pour un carcinome épidermoïde rhynopharyngé. Quelques organes à risque (1 : parotide droite, 2 : mandibule, 3 : cavité buccale, 4 : parotide gauche, 5 : tronc cérébral) sont également représentés.

À cette étape, différentes modalités d'imagerie sont disponibles et peuvent être utilisées séparément ou en combinaison en fonction du type de cancer (70).

La technique d'imagerie de référence en radiothérapie est le TDM. Cette technique rapide, largement disponible et caractérisée par une résolution spatiale millimétrique, fournit des informations sur la densité électronique des tissus à l'échelle du voxel, nécessaire à la prise en compte des hétérogénéités pour le calcul de la dose. Cependant, il s'agit d'une technique irradiante, dotée d'un faible contraste pour les tissus mous et rendant délicate l'évaluation des extensions tumorales à visée de segmentation, ce qui entraîne une large variabilité inter- et intra-observateurs prouvée dans de nombreux types de cancers (71–76).

L'imagerie IRM est de plus en plus utilisée pour la délinéation des volumes en radiothérapie. La grande diversité des séquences disponibles permet en effet d'adapter les acquisitions à la région considérée, et notamment d'obtenir un contraste élevé dans les régions contenant des tissus mous (pelvis, crâne). Son intérêt clinique a été prouvé dans la littérature avec notamment des volumes-cible plus petits que lors d'une segmentation réalisée à partir du TDM seul, ainsi qu'une plus faible variabilité inter-observateurs (77–79).

L'imagerie TEP est enfin parfois utilisée pour faciliter la délinéation des volumes, en

combinaison avec une imagerie TDM (80). L'apport d'une information métabolique pour la segmentation des tumeurs du poumon (81), de la tête et du cou (82) ou encore dans certaines localisations abdominales (83) a prouvé un intérêt clinique important pour permettre une délinéation plus précise des volumes à traiter, réduire la variabilité inter-observateurs et encourager l'irradiation sélective des ganglions.

1.2.2.2 Positionnement

La probabilité de contrôle tumoral par radiothérapie est fortement liée à la dose délivrée au volume-cible, elle-même limitée par les dommages potentiels aux organes sains environnants. Les progrès de la radiothérapie moderne permettent aujourd'hui d'effectuer des irradiations à de fortes doses, avec des faisceaux millimétriques. Pour assurer la concordance entre la dose planifiée et la dose réellement délivrée tout au long d'un schéma de traitement, les accélérateurs de radiothérapie sont aujourd'hui équipés d'imageurs embarqués. On parle alors de radiothérapie guidée par l'image, ou IGRT (*image-guided radiotherapy*) (84).

Différentes modalités d'imagerie peuvent être utilisées dans ce but. Les accélérateurs conventionnels disposent le plus souvent d'imageurs à rayons X permettant une imagerie planaire, ou tri-dimensionnelle (3D) de type cone-beam (CBCT : *cone-beam computed tomography*). Une imagerie à l'aide de faisceaux de photons d'énergie comparable au faisceau de traitement est également possible grâce à l'imageur portal d'un accélérateur conventionnel (EPID : *electronic portal imaging device*) ou sur les machines de tomothérapie, dans lesquelles un détecteur courbe permet l'acquisition de différentes projections par rotation de l'ensemble source-détecteur autour du patient.

Des techniques d'imagerie de repositionnement non irradiantes ont également été développées, utilisant par exemple l'IRM embarquée (85) ou des systèmes de détection de surface par imagerie optique (86). Ces techniques ont fait l'objet d'une mise en service récente dans les centres de radiothérapie.

1.2.2.3 Radiothérapie adaptative

Avec le développement de la radiothérapie guidée par l'image et notamment de l'imagerie de positionnement permettant de visualiser les variations anatomiques survenant en cours de traitement, il s'est avéré nécessaire de mettre en place des stratégies d'adaptation de la dose délivrée à ces changements (87).

1.2.2.3.1 Replanification hors ligne

La radiothérapie adaptative différée consiste en l'adaptation du plan de traitement entre les séances, en l'absence du patient, pour corriger des variations systématiques ou progressives. On parle alors de replanification hors-ligne qui peut être basée sur une imagerie anatomique (88) ou moléculaire (89) réalisée soit de façon routinière à un instant du traitement fixé en amont, soit à la suite d'une variation anatomique significative. Un exemple de replanification hors-ligne après 17 fractions dans les cancers localement avancés du nasopharynx a été proposé par Chitapanarux *et al.* (90). Dans cette étude, un nouveau TDM puis une nouvelle dosimétrie étaient réalisés après 17 fractions, afin d'appliquer un nouveau plan de traitement à partir de la 20ème fraction. Le nouveau plan délivrait une dose plus importante et permettait une meilleure homogénéité de la dose délivrée aux volumes-cibles, tout en réduisant la dose aux organes à risque chez plus de 70% des patients.

1.2.2.3.2 Replanification en ligne

La radiothérapie adaptative en temps réel ou en ligne permet une modification du plan de traitement au cours de la séance, soit avant l'irradiation, soit durant l'irradiation, à partir des images acquises par les imageurs embarqués des accélérateurs (91, 92). La première étape de ce processus consiste en un recalage déformable entre une imagerie acquise en ligne au cours de la séance (type CBCT ou IRM), et l'imagerie de planification de traitement ainsi que des contours des volumes-cibles et organes à risques. Une optimisation du plan de traitement à partir des nouveaux volumes issus de l'imagerie quotidienne est réalisée, suivie d'un contrôle de qualité automatisé basé sur les fichiers de journalisation de l'accélérateur (fichiers *log*) et éventuellement des données acquises par l'EPID. Le nouveau plan est délivré si les résultats de ce contrôle de qualité accéléré sont conformes aux tolérances fixées en amont. Les principaux travaux menés sur cette technique concernent l'optimisation du workflow et notamment l'accélération des différentes étapes, nécessairement réalisées en présence du patient (91). Cette méthode permet de corriger les erreurs systématiques et aléatoires.

1.2.2.3.3 Technique "plan-of-the-day"

La radiothérapie adaptative combinée (plan du jour) nécessite finalement une planification multiple, tenant compte de modifications *a priori* des volumes. Le choix du plan est alors réalisé en temps réel à chaque séance, en présence du patient, à partir de l'imagerie de positionnement. Cette technique est particulièrement intéressante pour des volumes susceptibles de varier fortement à cause de processus physiologiques comme le remplissage de la vessie ou du rectum dans le cas des cancers pelviens. Dans l'étude de Buschmann *et al.* sur le cancer du col (93), deux acquisitions

TDM sont réalisées pour la planification : une acquisition vessie vide, et une acquisition vessie pleine. Ces deux imageries sont utilisées pour réaliser un plan de traitement avec vessie vide, et un plan de traitement avec vessie pleine. Un troisième plan de traitement robuste à tout mouvement, basé sur des volumes aux marges étendues, est réalisé au cas où aucun des deux plans précédents ne serait utilisable lors d'une séance. Le choix du plan de traitement optimal est réalisé à chaque séance grâce à l'imagerie CBCT de repositionnement, recalée de façon rigide sur l'imagerie TDM de planification grâce aux structures osseuses. Neuf patientes ont été inclues dans cette étude montrant une couverture dosimétrique au volume-cible équivalente entre la radiothérapie adaptive et un traitement conventionnel. La dose aux organes à risque était significativement réduite notamment pour la vessie et le rectum.

1.2.2.4 Nouveaux développements en radiothérapie guidée par l'image : technologie IRM-Linac

L'utilisation de plus en plus importante de l'IRM lors de l'étape de planification de traitement a conduit au développement d'accélérateurs de radiothérapie hybrides. Différents systèmes « IRM-Linac » (85, 94, 95) ont ainsi été proposés permettant de réaliser un repositionnement du patient à chaque séance de traitement (Figure 12).

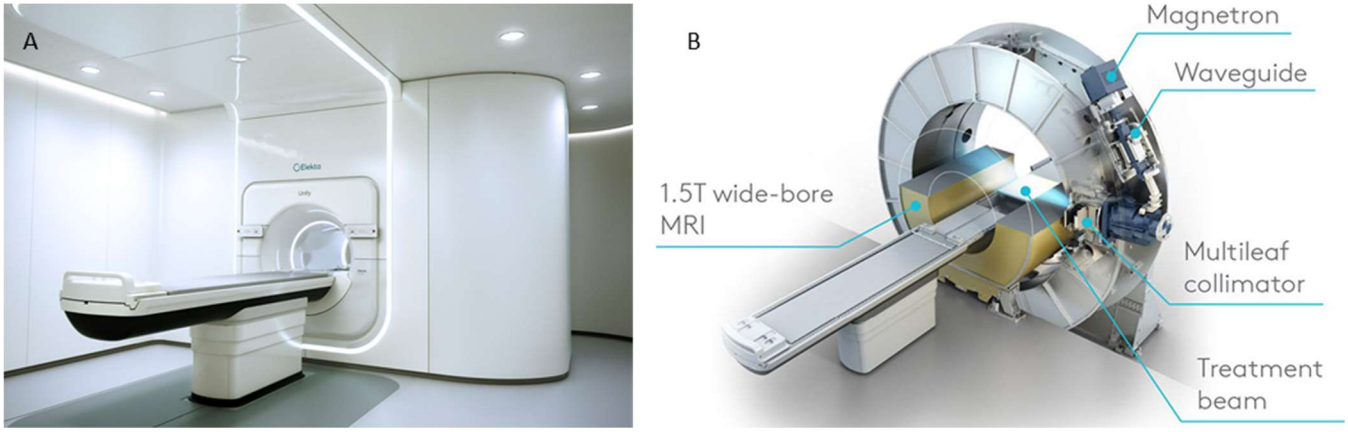


Figure 12 : Système IRM-Linac Elekta Unity (A) avec schéma de principe (B)[2]

L'utilisation d'IRM à bas champ (0,35 T) comme proposé sur la machine MRIdian® (ViewRay Technologies, Inc, Cleveland, Ohio) permet de réaliser des images en temps réel au cours de l'irradiation. Le potentiel de cette technique est majeur dans le cadre du suivi des tumeurs mobiles (96, 97), mais pourrait aussi permettre une adaptation du plan de traitement à chaque séance à partir des images IRM acquises.

[2] https://www.medgadget.com/2017/05/elekta-introduces-unity-the-first-high-field-mr-linac-system.html

1.2.2.5 Escalade de dose basée sur l'imagerie

Contrairement à la radiothérapie conventionnelle pour laquelle l'objectif est d'irradier le volume cible défini de la façon la plus homogène possible, la technique d'escalade de dose fait le postulat qu'un ajustement des doses délivrées à l'agressivité des sous-régions tumorales permettrait d'améliorer le contrôle local de la maladie.

1.2.2.5.1 Le BTV : Biological Target Volume

Notamment, selon cette hypothèse, il peut être intéressant de délivrer une dose plus importante aux sous-régions tumorales les plus agressives, identifiées grâce à l'imagerie (98). Ces sous-régions sont généralement identifiées à partir d'une modalité d'imagerie fonctionnelle comme la TEP. On définit alors un volume cible biologique appelé BTV (*Biological Target Volume*), venant en complément et non en remplacement d'un GTV défini sur l'imagerie anatomique (99, 100).

Le FDG est le radiotraceur le plus souvent utilisé pour la délinéation du BTV en imagerie TEP. Cependant, différents traceurs plus spécifiques de certains mécanismes biologiques ont aussi montré leur potentiel. Par exemple, le ^{18}F-Fluoromisonidazol (MISO), ciblant les régions hypoxiques, pourrait aider à l'identification des régions radiorésistantes de la tumeur (101) et permettre une escalade de dose dans les cancers ORL avec une augmentation significative du contrôle tumoral tout en limitant les complications aux tissus sains (102). Enfin, Lelandais *et al.* (103) ont proposé une méthode de fusion d'images TEP multi-traceurs (FDG, FLT et MISO) pour une définition plus précise du BTV dans le but d'augmenter le fractionnement dans les régions à forte prolifération cellulaire (FLT+) et augmenter la dose dans les zones hypoxiques (MISO+) (103).

1.2.2.5.2 Concept de dose painting

Au-delà du concept de BTV, qui conduit à une escalade de dose dans une sous-région du volume-cible, deux méthodes de dose painting, basées sur l'imagerie TEP, ont été décrites dans la littérature afin de permettre une plus grande adaptation spatiale de la dose délivrée (104) :

(i) *Dose painting by numbers* (DPBN) : la dose dans chaque voxel est déterminée en fonction de la fixation quantifiée sur l'image TEP (Figure 13A) ;

(ii) *Dose painting by contours* (DPBC) : des doses homogènes sont délivrées dans des sous-régions de la tumeur segmentées semi-automatiquement en utilisant des seuils spécifiques (Figure 13B).

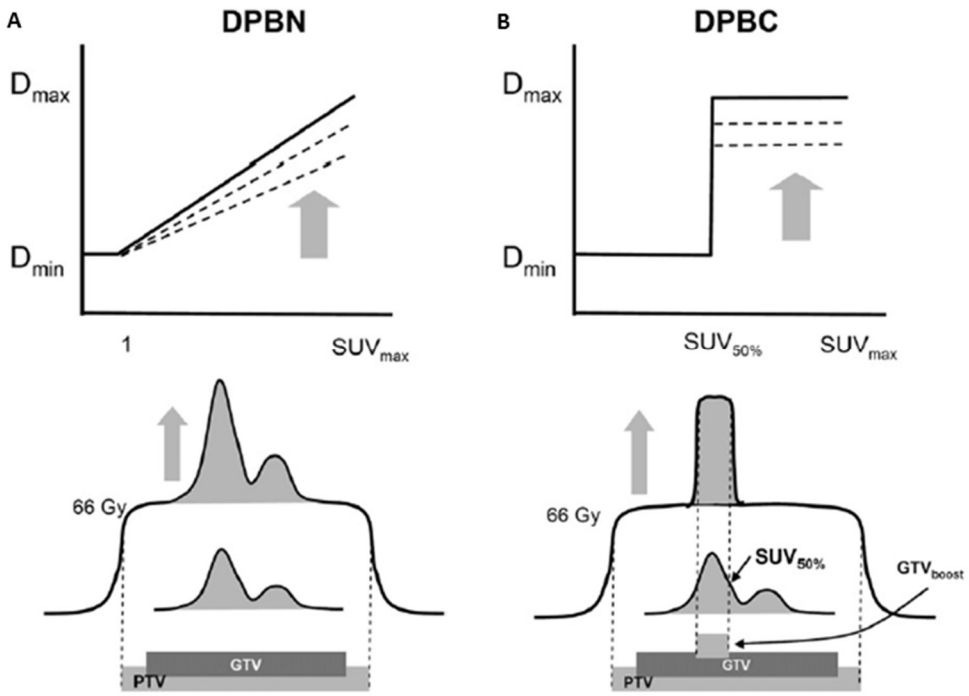


Figure 13 : Illustration des deux concepts de dose painting. DPBN (A) : la dose délivrée est ajustée voxel à voxel à partir d'une fonction, ici linéaire ; DPBC (B) : la sous-région dans laquelle la dose délivrée est augmentée est déterminée à partir d'un seuil, ici 50% de la fixation maximale (SUV_{max}), permettant de définir le BTV (105)

La faisabilité d'implémentation du DPBN a été évaluée en IMRT, VMAT, tomothérapie et protonthérapie dans différentes études (106–108). Cependant, les validations de l'intérêt clinique sont à ce jour peu nombreuses (109).

1.2.3 Mise en œuvre en clinique

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur les tumeurs cérébrales de grade 4 (glioblastomes) et les cancers localement avancés du col utérin.

1.2.3.1 Tumeurs cérébrales de grade 4

Les glioblastomes multiformes (GBM) sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et les plus agressives chez l'adulte. Aucun progrès notable n'a été observé depuis plus de dix ans pour le traitement de ces tumeurs.

Le traitement conventionnel des glioblastomes combine la chirurgie, la radiothérapie externe et la chimiothérapie selon un protocole publié par Stupp *et al.* (110), présenté sur la Figure 14. Les GBM sont des tumeurs infiltrantes et la détermination des frontières de la tumeur est complexe. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'une IRM pondérée en T1 avec

injection de gadolinium pour la délinéation du GTV (Figure 15). Les séquences T2 FLAIR sont également utilisées pour déterminer les œdèmes péri-tumoraux et interviennent potentiellement pour la définition du CTV. Le protocole standard de radiothérapie externe recommande une dose totale homogène de 60 Gy au PTV en 30 fractions de 2 Gy chacune.

Les GBM sont intrinsèquement radiorésistants, et des récidives sont observées dans plus de 81% des cas dans le champ d'irradiation (111). La grande hétérogénéité de ces tumeurs a été démontrée par des méthodes d'imagerie avancées, les parties les plus agressives étant souvent observées au-delà de la prise de contraste en T1-Gd (112).

La chimiothérapie concomitante par temozolomide est effectuée à une dose de 75 mg/m² quotidienne, 7 jours par semaine pendant toute la durée de la radiothérapie avec une limite maximale de 49 jours. Après une pause de 4 semaines, 6 cycles de 5 injections quotidiennes (150–200 mg/m²) sont délivrés avec un intervalle inter-cycle de 4 semaines. Des séquences IRM sont acquises tous les trois mois à l'issue du traitement dans un objectif de suivi du patient.

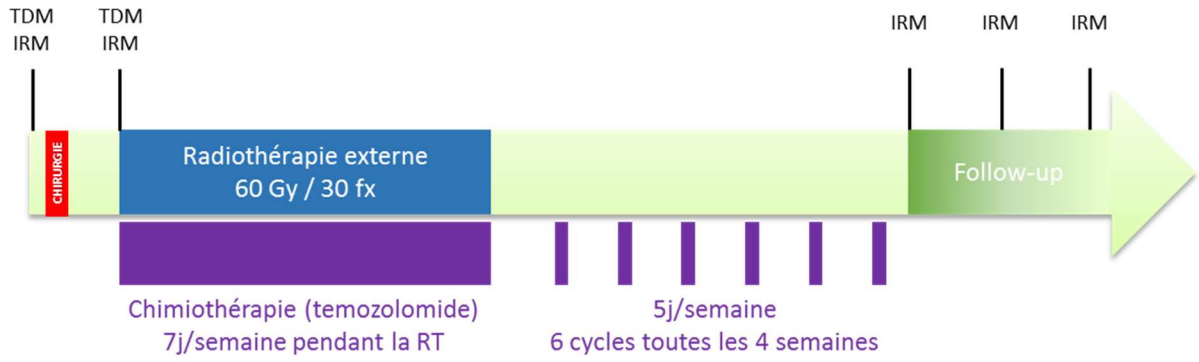


Figure 14 : Protocole Stupp pour le traitement des glioblastomes (110)

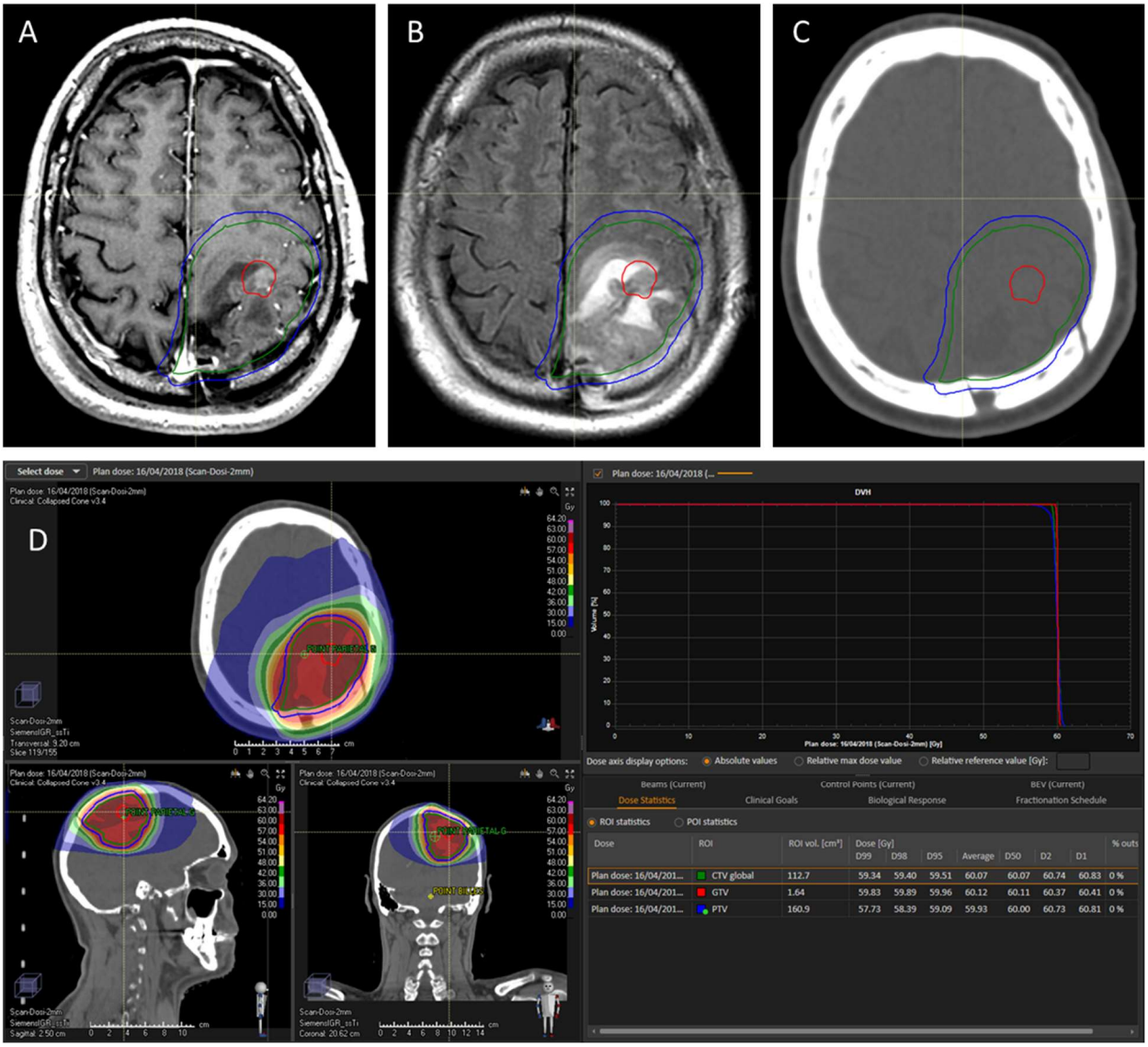


Figure 15 : Dosimétrie à l'aide du logiciel RayStation® (Raysearch) pour un patient atteint d'un glioblastome traité selon le protocole Stupp. Les GTV, CTV et PTV sont représentés respectivement en rouge, vert et bleu sur des images IRM pondérées en T1 FSPGR (A), T2 FLAIR (B) et TDM (C). Les isodoses sont représentées, avec en rouge les fortes doses et en bleu les faibles doses (D).

1.2.3.2 Cancers du col utérin

Le cancer du col utérin était le 4ème cancer le plus courant chez la femme dans le monde en 2012 d'après l'organisation mondiale de la santé. Dépendant de la taille tumorale, de l'envahissement et du statut ganglionnaire, la classification FIGO, mise en place par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, est la plus largement utilisée. La survie à 5 ans est fortement dépendante du stade FIGO, allant de 93% pour une tumeur de stade Ia à 15% pour une tumeur de stade IVb (113). Le traitement conventionnel des cancers localement avancés du col utérin (du stade FIGO Ib au stade IVb), selon les recommandations du groupe européen de curiethérapie

gynécologique du GEC-ESTRO, consiste en la combinaison de radiothérapie externe, chimiothérapie concomitante et curiethérapie. Le schéma de traitement conventionnel est présenté sur la Figure 16.

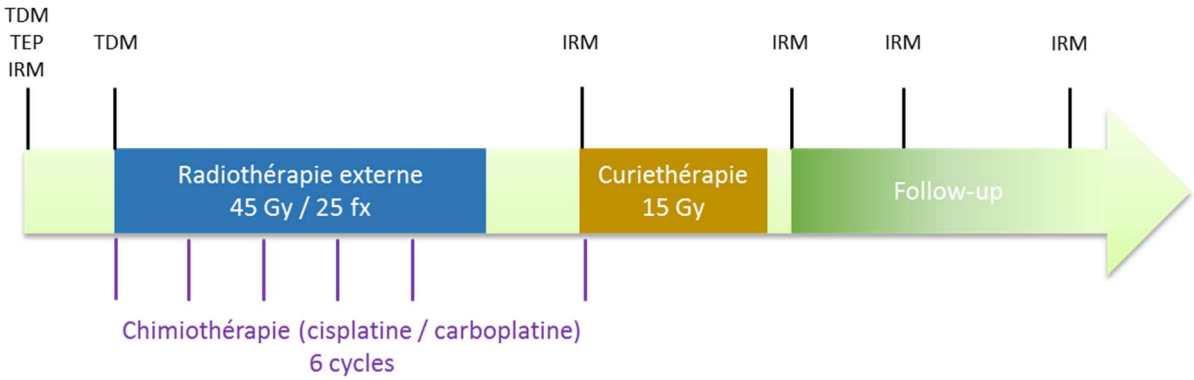


Figure 16 : Protocole de traitement des cancers du col utérin localement avancés (114)

La planification du traitement par radiothérapie externe est effectuée à partir de l'imagerie TDM. Une dose totale de 45 Gy est prescrite (1,8 Gy par fraction, 5 jours par semaine). Cette dose, qui était auparavant délivrée par technique de radiothérapie conformationnelle par des photons de haute énergie (18–20 MV), est aujourd'hui délivrée par IMRT ou Tomothérapie. Le CTV centro-pelvien inclut le col, l'utérus, les annexes utérines et la partie supérieure du vagin. Une marge systématique de 10 mm est ajoutée pour obtenir le PTV. Le CTV ganglionnaire contient les aires ganglionnaires en fonction des résultats du TEP-TDM, de l'IRM et du curage lombo-aortique de stadification. Le PTV ganglionnaire est créé en ajoutant une marge de 7 mm (114).
Les différents volumes sont représentés sur la Figure 17.

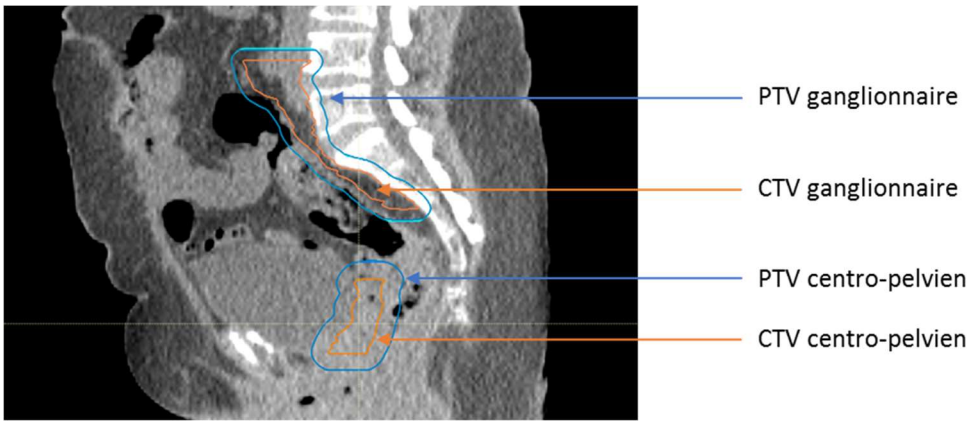


Figure 17 : Volumes-cibles ganglionnaire et centro-pelvien délinéés pour le traitement des cancers du col localement avancés par radiothérapie externe.

La Figure 18 présente une planification de traitement en arcthérapie pour une tumeur du col utérin.

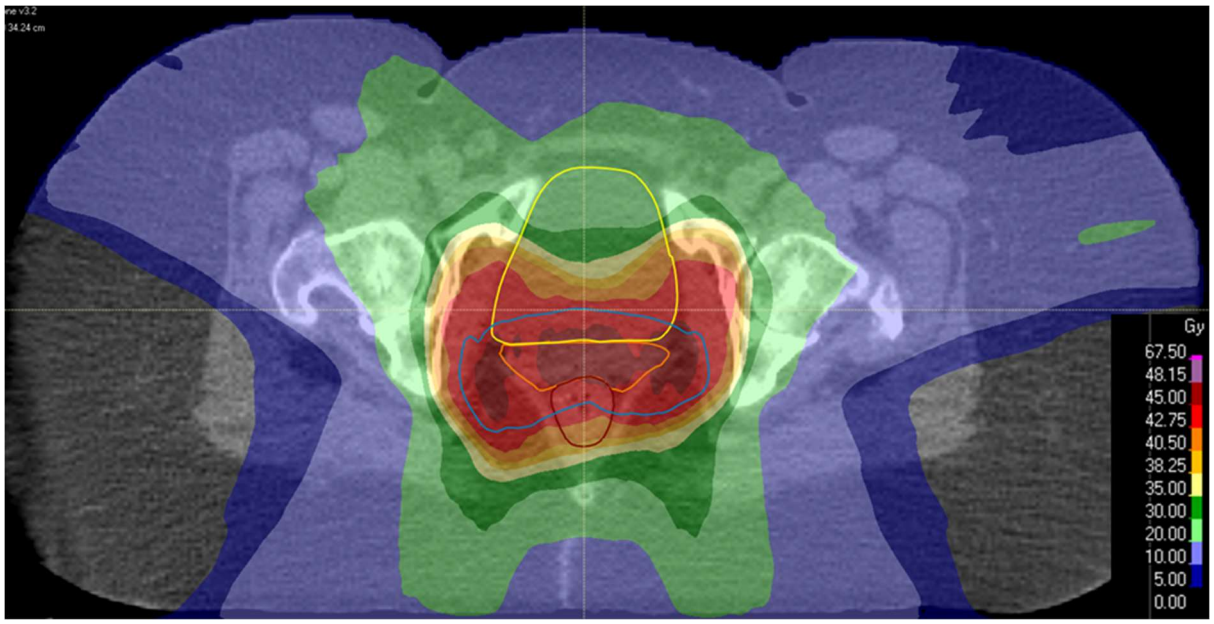


Figure 18 : Exemple de planification de traitement réalisée à l'aide du logiciel RayStation® (Raysearch) pour une patiente atteinte d'une tumeur du col utérin, traitée en VMAT. Les plages de couleurs représentent les doses délivrées attendues. Les différents volumes présentés sont la vessie (en jaune), le CTV (en orange), le PTV (en bleu) et le rectum (en rouge).

Le protocole standard de chimiothérapie concomitante consiste en l'administration de cisplatine, (40 mg/m²) de façon hebdomadaire avec 5 cycles délivrés au cours de la radiothérapie externe, et un cycle durant la curiethérapie. Le carboplatine peut être utilisé en remplacement du cisplatine en cas de défaillance rénale (114).

Une escalade de dose par curiethérapie PDR est systématiquement réalisée à l'issue de la radiothérapie externe à Gustave Roussy (115). Après l'implantation d'un moule vaginal personnalisé (116), une IRM pelvienne en pondération T2 est acquise afin d'effectuer la délinéation. En cas de contre-indication à la réalisation d'une IRM, la délinéation est effectuée sur une imagerie TDM avec injection de produit de contraste. Deux volumes-cibles sont délinéés (Figure 19) : le volume-cible à risque intermédiaire (CTV-IR) et le volume-cible à haut risque (CTV-HR). En complément de la radiothérapie externe, une dose minimale de 15 Gy est délivrée au CTV-IR et une dose minimale de 37,5 Gy est délivrée au CTV-HR (117).

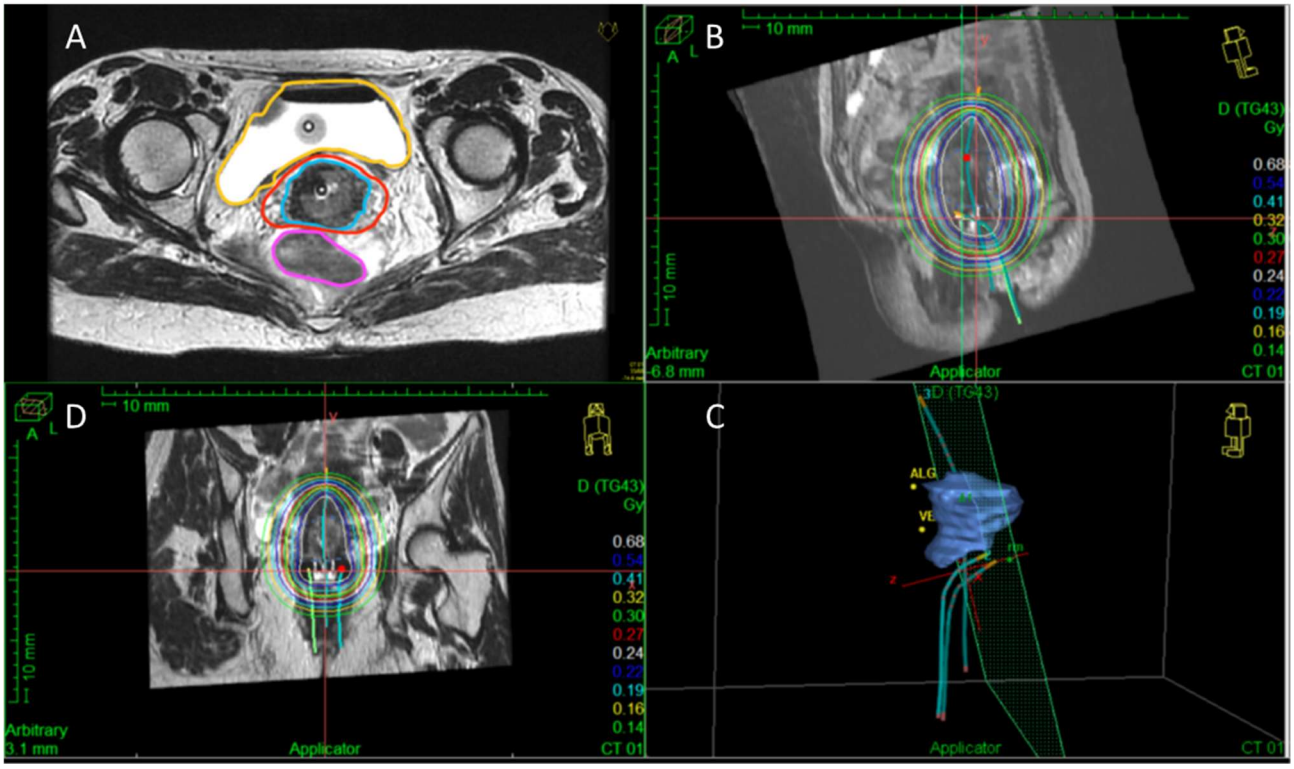


Figure 19 : Exemple de planification d'un traitement par curiethérapie PDR réalisée sur le logiciel Oncentra® (Elekta) à partir de l'IRM pondérée en T2 (séquence FSE), en présence du moule vaginal pour une patiente de 53 ans atteinte d'un carcinome épidermoïde du col (stade FIGO IIb). A : coupe IRM axiale pondérée en T2 (séquence FSE) avec les contours de la vessie (orange), CTV-HR (bleu), CTV-IR (rouge), rectum (rose) ; B, C : coupes sagittale et coronale avec visualisation des isodoses et repérage des cathéters de traitement ; D : visualisation 3D de la position des cathéters et du CTV-HR dans un plan sagittal.

Le suivi des patientes est effectué principalement par imagerie IRM et examen clinique. En cas de rémission complète, les patientes sont suivies tous les 3–4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant les 2 ans suivants, puis annuellement par la suite. En cas de suspicion de progression tumorale, l'IRM est répétée quelques semaines plus tard et une biopsie est réalisée. Dans tous les cas, au moins une IRM annuelle est réalisée (114).

Les résultats de l'étude prospective EMBRACE II récemment publiés par les membres du groupe gynécologique du GEC-ESTRO résument les résultats cliniques obtenus avec cette méthode, proposent des lignes directrices pour le traitement et soulignent les obstacles à surmonter : (i) le contrôle local dans les cancers avancés, (ii) la morbidité liée au traitement et la qualité de vie, (iii) la gestion des rechutes métastatiques, (iv) la sélection des patientes pour un traitement systémique additionnel (118).

2 Caractérisation de l'hétérogénéité tumorale

Dans ce second chapitre, nous allons décrire les différents phénomènes permettant l'oncogénèse et développer le concept d'hétérogénéité tumorale multi-échelles. Ensuite, nous introduirons le concept d'analyse radiomique et la méthodologie permettant de réaliser ce type d'analyse. Enfin, un état de l'art résumera les principaux travaux publiés en analyse radiomique.

2.1 Hétérogénéité biologique en oncologie

2.1.1 L'oncogénèse

Le cancer est une maladie caractérisée par un ensemble d'altérations progressives au niveau chromosomique, génétique ou épigénétique aboutissant à la formation d'une tumeur. L'oncogénèse est l'ensemble des événements qui conduisent à la transformation d'un tissu sain en un tissu cancéreux. Ce mécanisme peut être lié à plusieurs facteurs, notamment le vieillissement, des facteurs extérieurs (virus, rayonnements ionisants, produits chimiques) ou encore des anomalies génétiques.

2.1.2 Mécanismes fondamentaux de l'oncogénèse

Les 10 mécanismes fondamentaux de l'oncogénèse ont été identifiés par Hanahan et Weinberg (119, 120). Tout d'abord au nombre de six incluant la survie, la prolifération et la dissémination des cellules cancéreuses en 2000, leur nombre a été porté à dix en 2011 suite à des travaux de recherche sur le système immunitaire, l'inflammation et le génome (Figure 20).

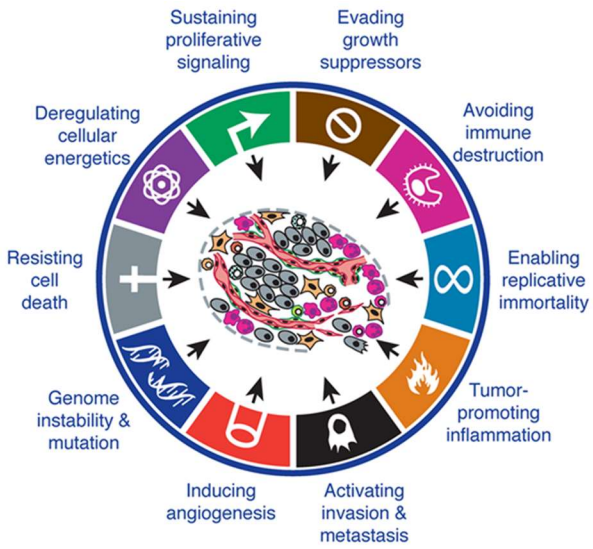


Figure 20 : Dix mécanismes fondamentaux de l'oncogénèse (119).

Maintien des signaux de prolifération : Contrairement aux cellules non pathologiques, les cellules cancéreuses peuvent acquérir une capacité à maintenir des signaux de prolifération. Ainsi, elles peuvent produire des facteurs de croissance et se stimuler par des communications autocrines. Elles peuvent également stimuler les cellules normales du stroma associé à la tumeur pour que celles-ci libèrent des facteurs de croissance. Enfin, l'augmentation du nombre de récepteurs aux facteurs prolifératifs à la surface de la cellule la rend hypersensible.

Échappement aux signaux antiprolifératifs : Les cellules cancéreuses ont la capacité de faire échouer les systèmes de contrôle de la prolifération. Les deux principales protéines inhibitrices de la prolifération cellulaire sont la protéine RB, associée au rétinoblastome, et la protéine p53, toutes deux impliquées dans les phénomènes de prolifération, senescence et apoptose. La perte des voies de signalisation RB ou p53 augmente la capacité proliférative des cellules tumorales.

Résistance à la mort cellulaire : La perte de p53 entraîne également une résistance à l'apoptose. Les cellules cancéreuses ont donc la capacité d'échapper à la mort cellulaire programmée. Dans ce but, elles peuvent augmenter l'expression des régulateurs anti-apoptotiques, ou inhiber des facteurs pro-apoptotiques.

Prolifération illimitée : Les cellules cancéreuses ont un potentiel de réplication illimité, leur permettant de former les tumeurs. La télomérase, enzyme qui ajoute des segments d'ADN au niveau des télomères, est ainsi présente dans la plupart des cellules immortelles dont les cellules cancéreuses, mais très rare dans des cellules normales.

Angiogénèse : La tumeur a la capacité de créer un système vasculaire nécessaire à sa progression : il s'agit d'un phénomène d'induction de l'angiogénèse.

Capacité d'invasion et de création de métastases : La tumeur primitive cherche continuellement à se vasculariser, mais sa croissance a la particularité d'endommager son réseau vasculaire. Une partie des cellules tumorales peut donc pénétrer dans le système sanguin. L'invasion locale avec intravasation de cellules cancéreuses dans les systèmes vasculaire et lymphatique forme des amas de cellules cancéreuses circulant dans le corps humain. Ces micro-lésions vont aboutir à la production de métastases à distance dans d'autres organes.

Instabilité du génome et des mutations : Les cellules non pathologiques possèdent un système de réparation de l'ADN qui permet de limiter le taux de mutations spontanées. Les mutations présentes dans les cellules cancéreuses sont liées à l'altération des processus de maintenance du génome et des systèmes de surveillance.

Inflammation : La présence de cellules immunitaires infiltrées dans la tumeur a des effets positifs sur la progression tumorale. Les cellules inflammatoires produisent des molécules actives dans le microenvironnement et peuvent relâcher des substances comme des radicaux libres, extrêmement mutagènes pour les cellules.

Métabolisme énergétique : Les cellules cancéreuses ont une capacité à reprogrammer leur métabolisme du glucose et la production d'énergie en limitant leur métabolisme énergétique en grande partie à la glycolyse.

Échappement au système immunitaire : Le système immunitaire permet de limiter la formation et la progression tumorale. En désactivant les molécules produites par les cellules du système immunitaire afin de les détruire, les cellules cancéreuses peuvent proliférer.

2.1.3 Hétérogénéité tumorale

Le caractère multi-échelles de l'hétérogénéité dans le cancer est un phénomène bien connu et largement décrit dans la littérature comme un paramètre déterminant de la survie des patients (121). On distingue différents types d'hétérogénéité tumorale (122) :

- Intra-tumorale : hétérogénéité entre les cellules d'une même tumeur. En particulier, chaque cellule présente un caryotype différent (123), une expression génétique différente (124) et des différences au sein du génome (125) acquises au cours de la division cellulaire. Ainsi, il existe un risque important de sous-caractérisation des propriétés génomiques d'une tumeur lorsque l'analyse n'est effectuée que sur un seul point de biopsie.
- Inter-métastatique : hétérogénéité entre les différentes métastases chez un même patient. Par exemple, des altérations génétiques différentes peuvent être observées entre les métastases provenant du même cancer primitif chez un même patient (126).
- Intra-métastatique : hétérogénéité entre les cellules d'une même métastase. De la même façon que l'hétérogénéité intra-tumorale, les cellules d'une même métastase se différencient au cours du processus de division.
- Inter-patient : hétérogénéité entre les tumeurs de différents patients.

Une meilleure compréhension des phénomènes sous-jacents à l'hétérogénéité tumorale est cruciale pour améliorer la prise en charge du cancer (127–129). Par ailleurs, différents biomarqueurs ont été identifiés, permettant de quantifier l'hétérogénéité tumorale à partir de données issues de biopsies, mais aussi de l'imagerie médicale. En effet, malgré l'excellente résolution spatiale offerte par la biopsie permettant d'analyser un tissu à l'échelle cellulaire, l'analyse réalisée est limitée au point de prélèvement et son caractère invasif réduit les possibilités de caractérisation de certaines tumeurs. Au contraire, l'imagerie médicale, non invasive, offre avec une résolution spatiale moins bonne une vision de la tumeur dans son ensemble, de façon non-invasive, ce qui lui permet d'être répétée plusieurs fois au cours de la maladie des patients.

2.2 Analyse radiomique

2.2.1 Introduction et objectifs

La pratique radiologique courante en oncologie est majoritairement qualitative, basée sur une évaluation visuelle des tumeurs en termes de distribution des intensités (hétérogène, homogène) ou de forme (spiculée, non spiculée).

À ce jour, l'évaluation radiologique quantitative des tumeurs est sommaire et est effectuée grâce à des outils tels que le critère RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Ce critère ne s'applique qu'aux tumeurs solides et est basé sur la mesure du plus grand diamètre de la lésion, à l'aide d'images TDM ou IRM (130). Grâce à des seuils prédéfinis, le critère RECIST permet de statuer entre réponse au traitement, stabilité et progression pour différents types de tumeurs. Il a permis une standardisation dans la lecture et l'interprétation des images, mais a montré des limites dans l'évaluation de certains organes et traitements. Notamment, il semble probable que le seuil de réponse ou de progression soit différent en fonction des types de traitement et de cancer (131). Depuis plusieurs années, des travaux sont en cours pour développer des critères d'évaluation de l'évolution tumorale basés sur des paramètres plus avancés des images qu'elles soient anatomiques, métaboliques ou fonctionnelles.
Au-delà des approches monodimensionnelles comme le critère RECIST, des mesures bidimensionnelles ont été introduites comme le critère WHO (132). Cependant, ces critères, basés uniquement sur la taille tumorale et son évolution au cours du temps, permettent une évaluation simple et rapide mais potentiellement insuffisante de l'évolution de la maladie (133).

La radiomique est une technique d'analyse quantitative avancée d'images médicales, introduite tout

d'abord pour décoder l'activité génomique des tumeurs (134, 135), puis appliquée à un grand nombre de pathologies et à différentes modalités d'imagerie. Le terme *Radiomics* a été introduit par Gillies *et al.* en 2010 puis repris par Lambin *et al.* en 2012 (8, 136). La radiomique a montré dans la littérature son potentiel pour guider le traitement des patients en oncologie (7, 9), par la classification des tumeurs par stade, histologie ou profil moléculaire (137–140), ou encore pour prédire la réponse au traitement (141–143). Cette technique a également été proposée pour guider la radiothérapie (144, 145). Utilisée en parallèle ou complément de biomarqueurs conventionnels issus de la biopsie ainsi que de données cliniques, la radiomique est actuellement un sujet de recherche majeur pour le développement de la médecine personnalisée (Figure 21).

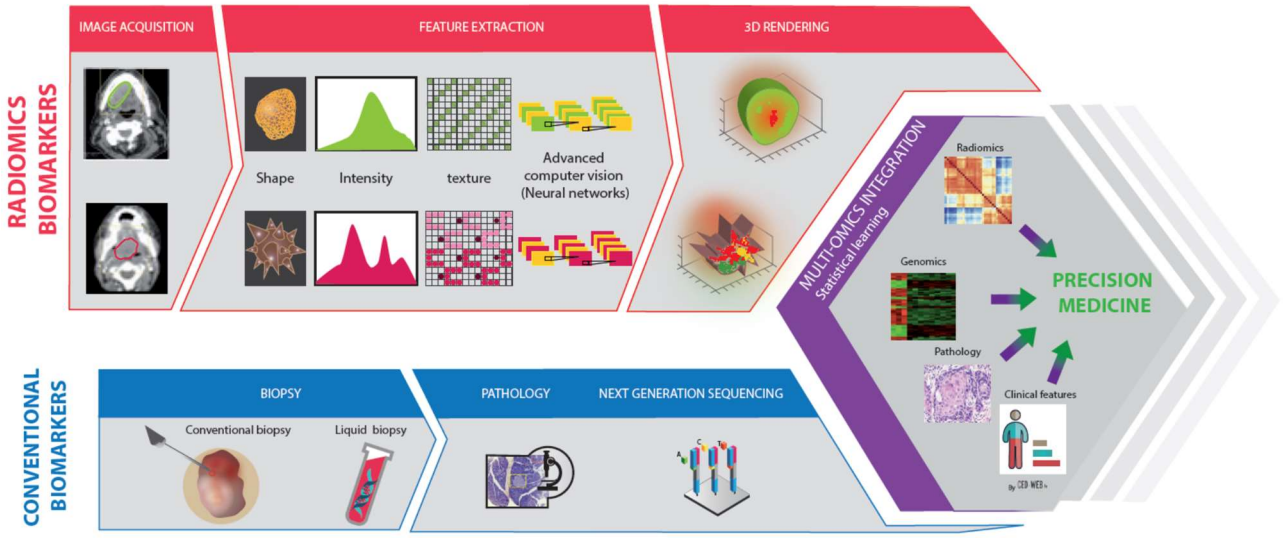


Figure 21 : Intégration de la radiomique pour la médecine personnalisée (7).

2.2.2 Processus d'analyse radiomique

Le processus conventionnel d'analyse radiomique, composé de cinq étapes principales, est présenté sur la Figure 22.

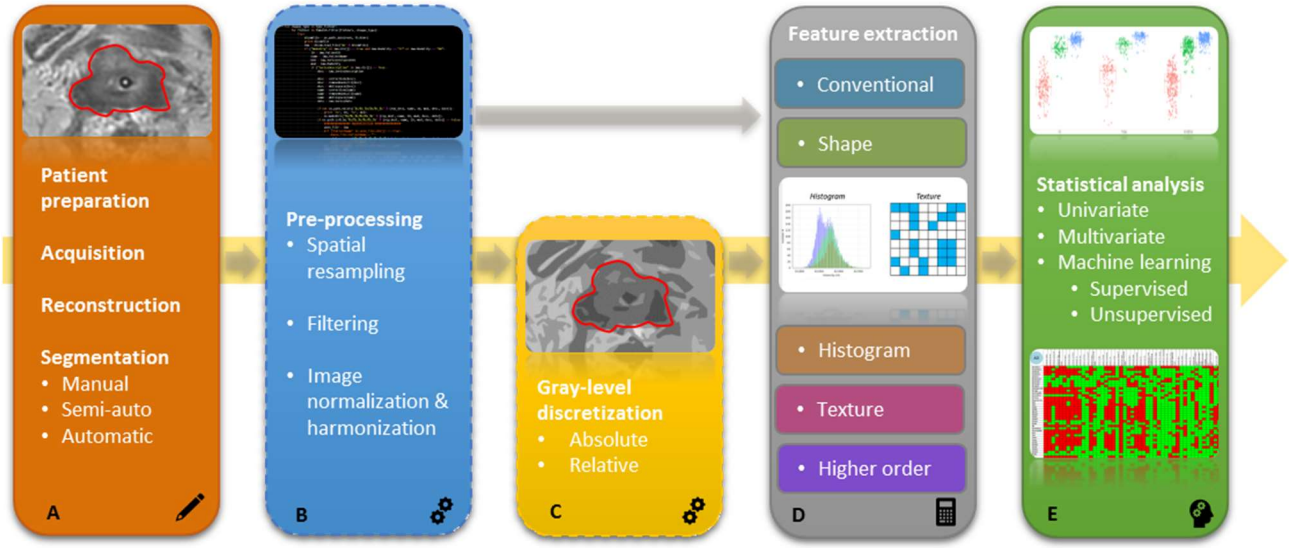


Figure 22 : Processus d'analyse radiomique.

2.2.2.1 Acquisition des données d'imagerie

Les données d'imagerie sont acquises dans le service concerné et font l'objet de procédures institutionnelles. Les images sont exportées classiquement au format DICOM (*Digital Image and COmmunication in Medicine*) vers le système d'archivage institutionnel (PACS, *Picture Archiving and Communication System*).

2.2.2.2 Segmentation des volumes d'intérêt

L'utilisation croissante de l'imagerie TEP pour améliorer la segmentation en radiothérapie et définir des régions d'escalade de dose nécessite l'établissement d'un consensus sur la délinéation. Les méthodes automatiques semblent inappropriées pour faire la distinction entre les hyperfixations associées aux tissus pathologiques, et celles liées à l'inflammation (146). Différentes méthodes manuelles et semi-automatiques de délinéation en imagerie TEP ont donc été décrites et sont référencées dans le Tableau 3 (147–160).

De nombreuses méthodes de segmentation sont également disponibles en imagerie anatomique TDM ou IRM. La pratique courante en radiothérapie est une segmentation manuelle basée sur des

recommandations internationales, malgré une variabilité importante entre les opérateurs (161). L'un des challenges majeurs en radiothérapie concerne donc la mise en place de méthodes automatisées de délinéation réduisant cette variabilité (162).

Tableau 3 : Description de différentes méthodes de segmentation utilisées en imagerie TEP (6)

Class	Algorithm	Principle	Limitations	References
Manual	No algorithm - Observer	Visually performed by the observer, with pencil or brush tools.	- Time consuming - High inter- and intra-observer variability	
Threshold-based	Fixed threshold	All voxels above a given intensity level are assigned to the volume of interest, all voxels below are assigned to the background. This level can be defined as: (i) a percentage of the SUV_{max} or SUV_{peak} in the VOI (Volume Of Interest) (*e.g.* all values with SUV > 40% SUV_{max}) Or (ii) a SUV value (*e.g.* all values with SUV > 2.5)	- Partial volume effect can affect the detection of lesion boundaries - Dependence to image properties, scanner type, acquisition and reconstruction parameters, noise - Overestimation of lesion boundaries, particularly for small lesions - Lack of consensus on the optimal threshold value for each cancer type	Foster *et al.* 2015 (147)
	Adaptive threshold	A threshold-based contour is adapted using image quality metrics (*e.g.* source-to-background ratio, mean background intensity, estimated mean lesion intensity or full-width at half-maximum of the scanner).	- Analytic expression tuned for a specific scanner, reconstruction parameters and sometimes patient properties - Inaccurate for complex lesions - Uncertainty on the optimal thresholding level	Foster *et al.* 2015 (147)

	Iterative threshold	Based on calibrated threshold-volume curves obtained for varying signal-to-background (S/B) ratio evaluated by phantom measurements. The S/B ratios of the lesions are estimated from PET images and their volumes are iteratively calculated using calibrated curves.	- Needs realization of phantom acquisitions to extract S/B threshold-volume curves for each specific scanner, acquisition parameters and reconstruction algorithm - S/B threshold-volume curves strongly depend on noise - S/B threshold-volume curves are calculated for spherical volumes, whereas tumors are generally irregularly shaped - Limited by spatial resolution, implicit activity distribution, edge detection and volume model of the lesion - Asymmetric activity distribution leads to underestimated volume	Drever *et al.* 2007 (148)
Region-based	Region growing	The algorithm starts at a given local seed, based on the mean and standard deviation of the intensities within this initialization area. A homogeneity descriptor is used to iteratively evaluate the difference of homogeneity resulting from the inclusion of a new voxel and the statistics of the region already selected.	- Requires input from the user - Heterogeneity of the region may affect the segmentation results - Leakage phenomenon due to partial volume effect and low resolution	Adams *et al.* 1994 (149)

	Graph-based	Graph-cut	Graph in which the nodes are the voxels of the image, and the edges represent the strength of similarity between the nodes. Edges are optimally cut by minimizing an energy function.	- Lack of robustness, particularly for noisy images	Bağci *et al.* 2011 (150)
		Random walk	Starting from a small number of voxels corresponding to a seed, the algorithm calculates the probability for a constrained random walker starting from each unlabeled voxel to reach the seed.	- Difficulties to handle multi-focal uptake regions distributed in a large area - Human incorporation may still be necessary in some cases	Grady 2006 (151) Onoma *et al.* 2006 (152)
Boundary-based	Active contours (snakes)	An initial contour around the object is deformed by calculating an energy function.		- Complex (estimation of energy function)	Kass *et al.* 1988 (153)
	Gradient-based	The intensity gradient vector is computed for each voxel and used to form a new image corresponding to the gradient magnitudes. The contour is defined as the area delimited by the highest gradient magnitudes (*i.e.* the most abrupt changes in PET intensity values).		- Boundaries may be smoothed and sometimes disconnected due to the low resolution of the PET and the resulting partial volume effect - The effect of noise is amplified by gradient calculation voxel	Geets *et al.* 2007 (154)

Stochastic and learning-based methods	Gaussian mixture model	Assumes that any distribution of intensities on the PET image can be approximated by a summation of Gaussian densities. These densities can be separated using an expectation maximization algorithm.	- Requires input from the user at the initial stages of its implementation	Aristophanous *et al.* 2007 (155)
	Fuzzy Locally Adaptive Bayesian method (FLAB)	Unsupervised statistical method that considers the image as having three hard tissue classes and a finite level of fuzzy levels that includes mixtures of the hard tissue classes.	- A ROI identification step is necessary - ROI identification may be difficult in heterogeneous cases or with high uptake regions - A significant number of background voxels are necessary for accurate modeling of tissue classes	Hatt *et al.* 2009, 2010 (156, 157)
	Classification method	Partitioning of a feature space derived from the image by using data with known labels (supervised method). The most usual feature is image intensity. Texture analysis may also be used. Examples: artificial neural networks, k-nearest neighbors, template matching, support vector machines.	- Generally, do not incorporate spatial information - Manual interaction is needed to obtain training data (time consuming and labor intensive) - High computational complexity	Pham *et al.* 2000 (158)
	Clustering method	In contrary to classification, clustering approaches can take spatial information into account but without the use of training data (unsupervised method). Examples: c-means, fuzzy c-means, expectation-maximization algorithm.	- Noise sensitive - Difficulties to integrate spatial information due to the uncertainty of data	Ma *et al.* 2008 (159)

2.2.2.3 Pré-traitement des images

Différents traitements peuvent être appliqués aux images, dans un but de standardisation ou pour répondre à une question spécifique. On peut par exemple, à cette étape, ré-échantillonner spatialement les images en modifiant la taille de la grille de voxels ou filtrer les images. Différentes méthodes d'harmonisation des images sont présentées dans le chapitre 3.

2.2.2.4 Discrétisation des niveaux de gris

Pour réduire l'impact du bruit présent dans les images sur les analyses ultérieures et la taille des matrices de texture, les valeurs d'intensité peuvent être discrétisées selon une taille de niveau fixée entre des bornes d'intensité fixées (méthode absolue, Équation 9), ou selon un nombre de niveaux fixé entre le minimum et le maximum des intensités mesurées dans le volume d'intérêt (méthode relative, Équation 10 (163) ou Équation 11 (164, 165)) comme présenté sur la Figure 23. Même si ces formules sont les plus couramment utilisées, d'autres méthodes telles que l'algorithme de clustering de Max-Lloyd (166) ou l'égalisation d'histogramme (167) ont également été décrites dans la littérature.

$$\mathrm{AD}(x) = \mathrm{round}\left(D \times \frac{I(x) - a}{b - a}\right) \qquad \text{Équation 9}$$

$$\mathrm{RD}_1(x) = \mathrm{round}\left(D \times \frac{I(x) - I_{min}}{I_{max} - I_{min}}\right) \qquad \text{Équation 10}$$

$$\mathrm{RD}_2(x) = \mathrm{round}\left(D \times \frac{I(x) - I_{min}}{I_{max} - I_{min} + 1}\right) \qquad \text{Équation 11}$$

Dans les équations 9, 10 et 11, AD(x) et RD(x) sont les valeurs d'intensité discrétisées correspondant au voxel x pour les méthodes respectivement absolue et relative. I(x) correspond à l'intensité originale dans le voxel x avant discrétisation, I_{min} et I_{max} correspondent respectivement aux valeurs minimale et maximale de l'intensité dans le volume d'intérêt, D est le nombre de niveaux de gris choisi (ou *bins*) et a et b sont les valeurs minimale et maximale d'intensité utilisées comme bornes dans la méthode de discrétisation absolue.

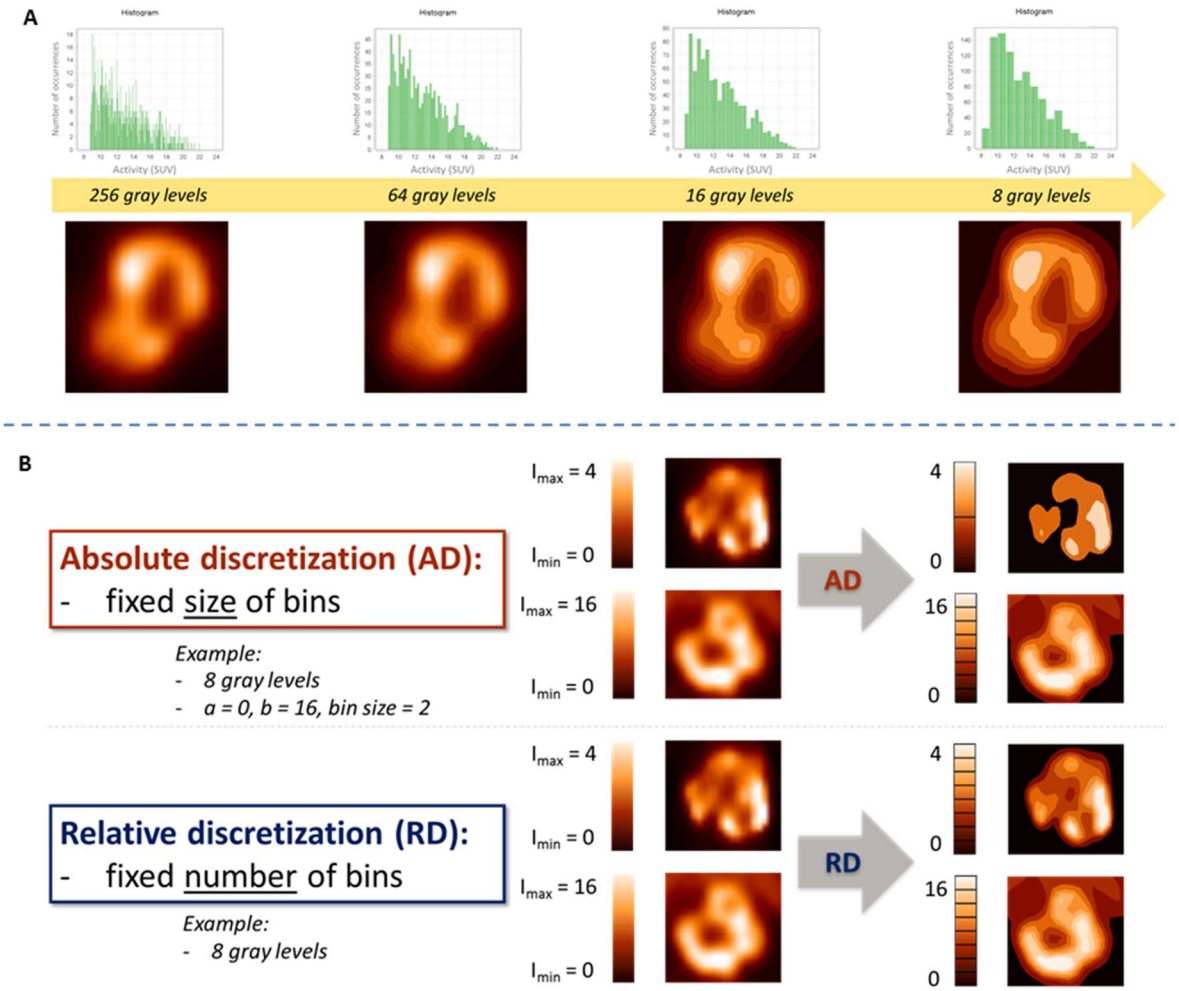


Figure 23 : Illustration de l'étape de discrétisation des niveaux de gris. A : Impact d'une discrétisation en 256, 64, 16, 8 niveaux de gris sur une image TEP de cancer du col utérin ; B : Comparaison des méthodes de discrétisation pour une tumeur du col utérin. AD : discrétisation absolue (largeur de pas fixe entre deux bornes fixes), RD : discrétisation relative (nombre de pas fixé entre les intensités minimale et maximale dans le volume d'intérêt) (6).

2.2.2.5 Index radiomiques

Les index radiomiques quantifient différentes informations. Un grand nombre d'index référencés dans la littérature ont été décrits dans le rapport de l'*Image Biomarker Standardisation Initiative* (168).

2.2.2.5.1 Index d'intensité et du premier ordre

Les index d'intensité et index du premier ordre décrivent la distribution des intensités de niveaux de gris dans un volume d'intérêt. Parmi les index conventionnels caractérisant l'intensité, on peut citer la valeur minimale, la valeur maximale, la valeur moyenne ou encore l'écart-type des intensités dans un volume d'intérêt. La Figure 24 illustre quelques grandeurs usuelles issues de l'histogramme

pour une image TEP d'un cancer du col utérin.

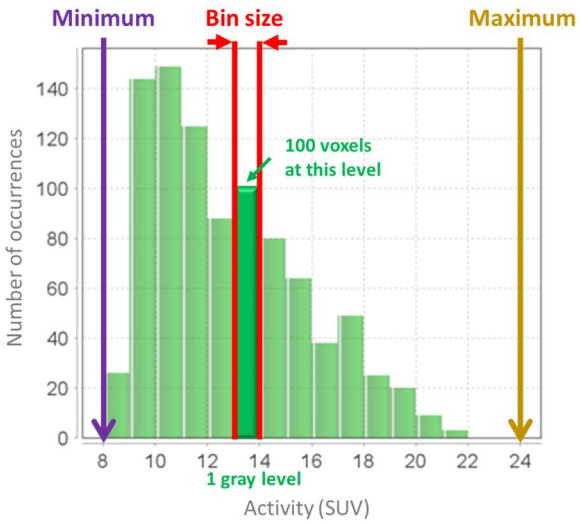


Figure 24 : Histogramme des intensités extrait d'une image TEP de tumeur du col utérin, présentant les valeurs minimale et maximale des intensités (6).

Les index du 1er ordre sont des métriques décrivant l'allure de l'histogramme des intensités, telles que l'aplatissement ou la dissymétrie (Figure 25). Aucune notion spatiale n'est reflétée par ces index. Différents arrangements spatiaux de niveaux de gris, correspondant au même histogramme, peuvent donc entraîner des valeurs d'index identiques (169).

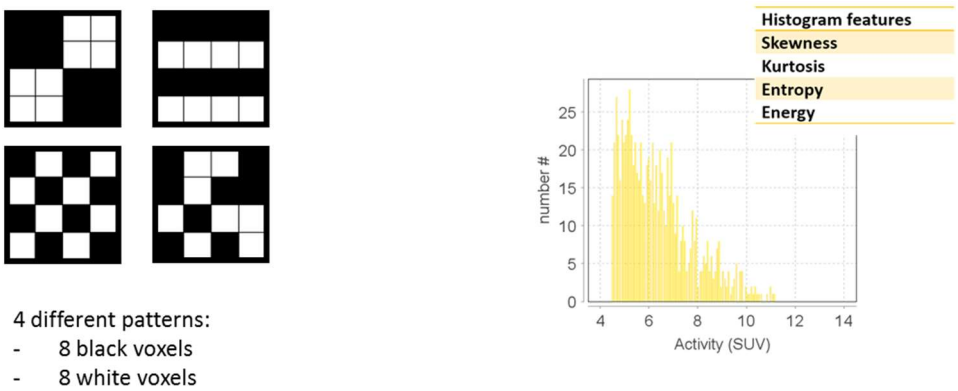


Figure 25 : Les index du 1er ordre reflètent uniquement la distribution des intensités, sans tenir compte de la répartition spatiale des voxels. Pour différentes régions possédant le même nombre de pixels noirs et blancs, mais à des positions différentes, l'histogramme est identique. Les valeurs des index dérivés de l'histogramme sont donc égales (6).

2.2.2.5.2 Texture et index d'ordres 2, 3 et supérieurs

Les index dérivés des matrices de texture sont des candidats idéals pour décrire l'hétérogénéité tumorale. Ils peuvent être calculés à partir des images originales (index du 2ème ou 3ème ordre), ou d'images transformées (index d'ordres supérieurs). Contrairement aux index basés sur l'histogramme, ils reflètent l'arrangement spatial des intensités des voxels. Les transformations usuelles utilisées pour les index d'ordres supérieurs sont les filtres de Laws comme la transformation Laplacian of Gaussian (LoG) mettant en évidence les bords, ou encore les décompositions en ondelettes révélant les transitions nettes dans le spectre des fréquences (170, 171).

Quatre matrices sont généralement calculées pour extraire les index de texture (Figure 26) :

(i) La matrice de co-occurrence (GLCM : Gray Level Co-occurrence Matrix) représente la probabilité d'observer un couple de valeurs dans des voxels à une distance donnée, et dans une direction donnée (172) ;

(ii) La matrice de longueur des séries homogènes (GLRLM : Gray Level Run-Length Matrix) mesure le nombre de voxels consécutifs avec la même valeur, alignés dans une direction donnée pour chaque valeur d'intensité (173) ;

(iii) La matrice des tailles de zones homogènes (GLSZM : Gray Level Size-Zone Matrix) mesure le nombre de voxels voisins de même intensité, pour chaque valeur d'intensité (174) ;

(iv) La matrice de différence des niveaux de gris (NGDLM : Neighborhood Gray-Level Difference Matrix) mesure la différence des intensités entre des voxels voisins (175).

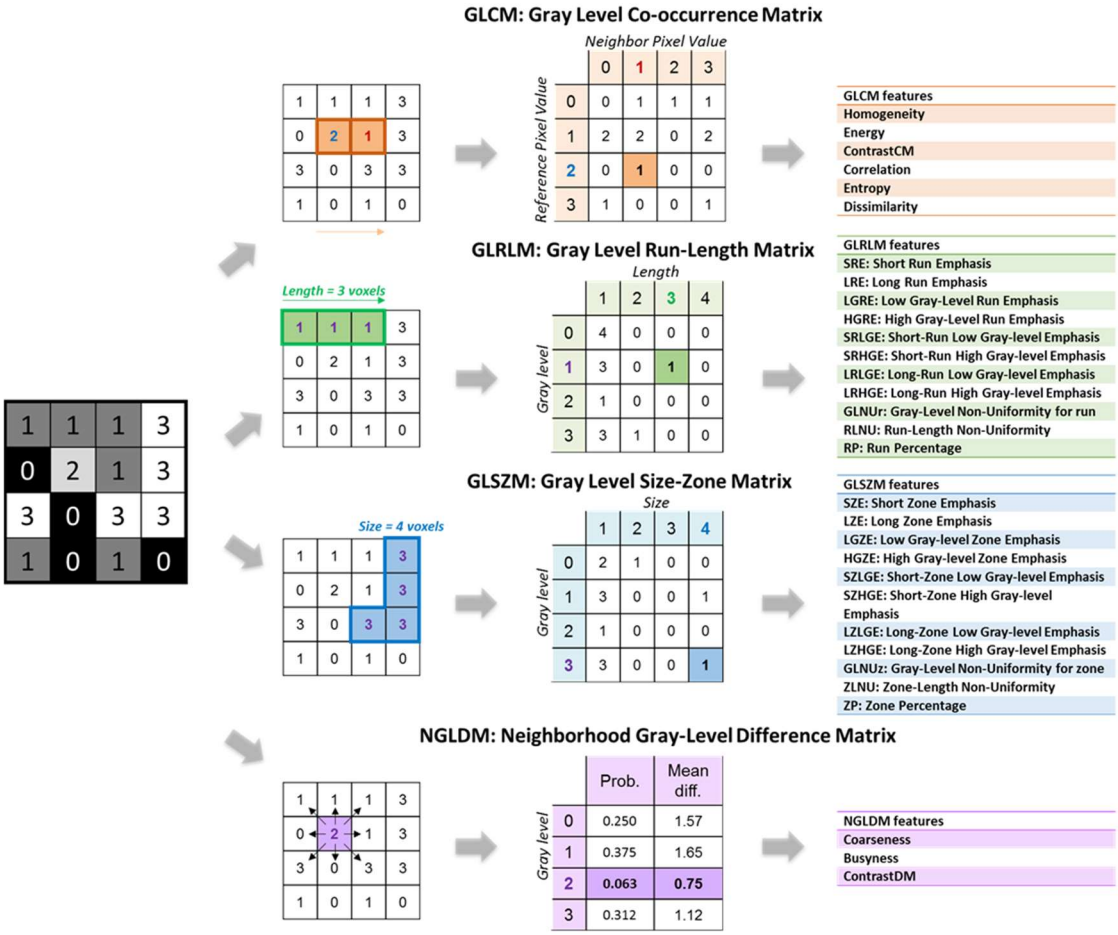


Figure 26 : Matrices de texture usuelles et index de texture dérivés (6).

Les différents index présentés sur la Figure 26 sont calculés par le logiciel LIFEx (www.lifexsoft.org), utilisé dans le cadre de cette thèse (176). Une liste des formules est disponible en Annexe 1.

2.2.2.5.3 Index de forme

Les index de forme ou index morphologiques décrivent de manière avancée la géométrie de la région d'intérêt. Après avoir été développés à la fin des années 1990 pour évaluer le caractère bénin ou malin des tumeurs mammaires sur des images mammographiques (177–179), ils sont aujourd'hui couramment utilisés en complément des index d'intensité ou de texture.

Le caractère spiculé des lésions est en faveur d'une tendance à l'extension et est souvent corrélé avec un stade avancé. Au contraire, les tumeurs bénignes ou moins agressives ont le plus souvent des bords bien définis, ou circonscrits (Figure 27).

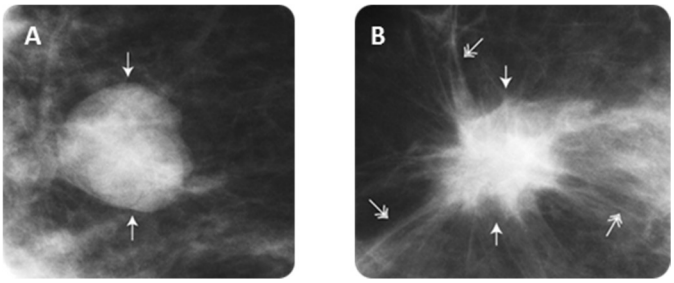


Figure 27 : A: lésion bénigne circonscrite; B: lésion maligne spiculée observées sur des images mammographiques.

On peut notamment analyser la compacité du volume étudié, sa divergence par rapport à une sphère ou à un ellipsoïde, sa sphéricité, ou encore sa concavité. Des index dérivés de l'analyse fractale ont également été proposés (180). Les différents index de forme ayant montré des résultats significatifs dans la littérature pour répondre à une question clinique sont présentés sur le Tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres de forme identifiés comme significatifs dans des modèles cliniques de la littérature. LIDC-IDRI: Lung Image Database Consortium, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer, HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, SBRT: Stereotactic Body RadioTherapy, AIP: Average Intensity Projection, CI: Concordance Index, TS: Training Set, VS: Validation Set.

SHAPE FEATURE	PUBLICATION	TUMOR LOCALIZATION	CLINICAL OUTCOME
COMPACTNESS	Aerts, Naturecomms, 2014 (181)	Lung cancers, Head and neck cancers	CI of 0.65 (NSCLC) and 0.69 (HNSCC) for survival prediction, with 3 other features (Statistics total energy, GLRL GLN, Wavelet HLH GLRL GLN)
	He, IOP Science, 2014 (182)	Lung lesions (LIDC-IDRI)	2 features (with average gray value) had CI between computer scores and the reader scores of 0.789 ± 0.014 for nodule subtlety/ automatic segmentation
	Wang, IEEE, 2016 (183)	Lung lesions (LIDC-IDRI)	Prediction of malignant lung tumor (accuracy: 86% TS, 76% VS) from 15 random forest selected features, 3 of which were shape-based
	Pena, Academic Radiology, 2017 (184)	Lung lesions	Prediction of malignant lung tumor with an AUC of 0.92 ± 0.05 ($P < 0.0001$), with 2 shape features included in a signature of 4 features

	Bogowicz, IJROBP, 2017 (185)	Head and neck cancers	Nine features predicted HPV status, including 2 shape features, with AUC=0.66
	Huynh, PLOS ONE, 2017 (186)	Early stage NSCLC (post SBRT)	7 AIP features were associated with distant metastases, 3 of which were shape-based, with CI= 0.648
SPHERICAL DISPROPORTION / SPHERE DISPRO-PORTIONALITY	Wang, IEEE, 2016 (183)	Lung lesions (LIDC-IDRI)	Prediction of malignant lung tumor (accuracy: 86% TS, 76% VS) from 15 random forest selected features, 3 of which are shape-based
	Bogowicz, IJROBP, 2017 (185)	Head and neck cancers	Nine features predicted HPV status, including 2 shape features with AUC = 0.66
	Huynh, PLOS ONE, 2017 (186)	Early stage NSCLC (post SBRT)	7 AIP features were associated with distant metastases, 3 of which were shape-based, with CI = 0.648
SPHERICITY	Huynh, PLOS ONE, 2017 (186)	Early stage NSCLC (post SBRT)	7 AIP features were associated with distant metastases, 3 of which were shape-based, with CI = 0.648
	Song, IASLC, 2017 (187)	Lung adenocarcinoma (LADC)	3 features, one of which is shape-based, were predictors of > 5% micropapillary component in LADCs with AUC = 0.61
SURFACE TO VOLUME RATIO	Wang, IEEE, 2016 (183)	Lung lesions (LIDC-IDRI)	Prediction of malignant lung tumor (accuracy 86% TS, 76% VS) from 15 Random Forest selected features, 3 of which are shape-based
SURFACE AREA	Chaddad, Oncotarget, 2017 (188)	NSCLC (TCIA)	Surface area is correlated with the survival time of patients with large cell carcinoma, T2, N0 and Stage I tumors with $p < 0.05$
S1 (MAX. THICKNESS OF THE LESION SKELETON) IN 2D	Pena, Academic Radiology, 2017 (184)	Lung lesions	Prediction of malignant lung tumor AUC = 0.92 ± 0.05 ($P < 0.0001$), with 2 shape features included in a signature of 4

Un code Matlab a été développé au cours de cette thèse pour extraire 150 index de formes, dont la pertinence a été évaluée sur des images TDM de cancers ORL (189). Après une étude

méthodologique visant à évaluer la pertinence des index de forme calculés sur des modèles mathématiques de tumeurs imprimés en 3D, une sélection de 4 index pertinents a été évaluée pour différencier les glioblastomes des métastases cérébrales en imagerie IRM (Figure 28). Les résultats de cette étude en collaboration avec l'hôpital Sainte-Anne feront l'objet de présentations orales aux JFR et au RSNA 2018.

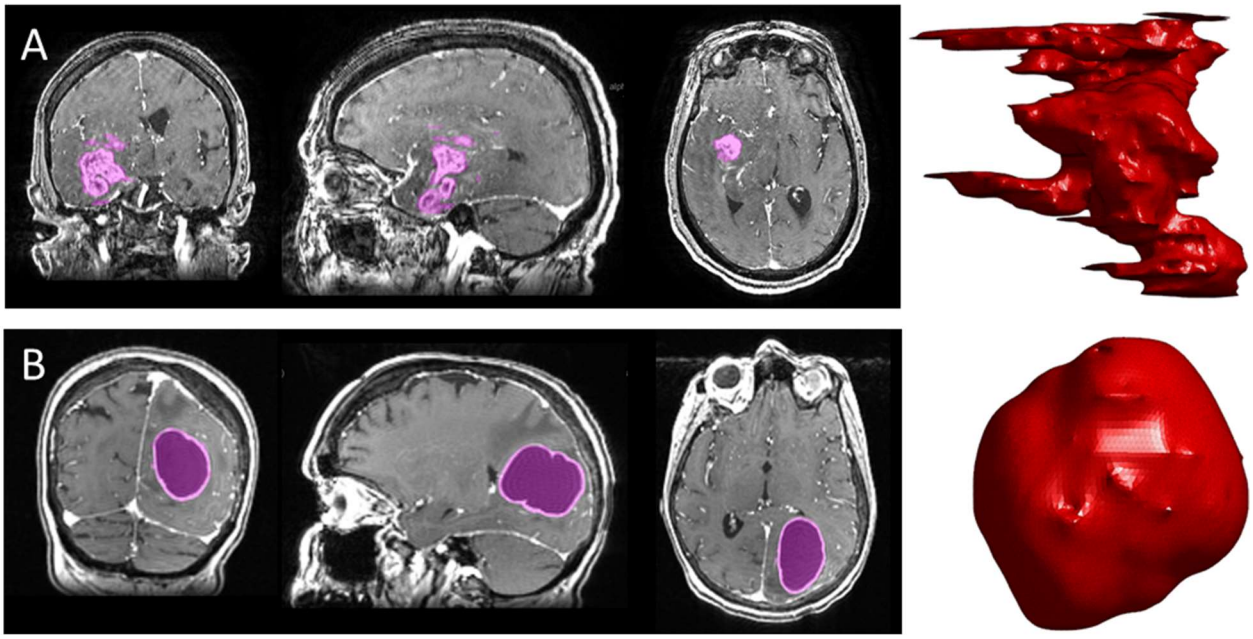


Figure 28 : Différenciation entre glioblastome (A) avec compacité faible (C = 0,02) et métastase avec compacité élevée (C = 0,58). L'index Compactness2 (190) permet de distinguer précisément ces deux types de lésion (AUC = 0,80 sur la cohorte de validation).

2.2.2.5.4 Méthode de calcul : 2D ou 3D

Les différents index radiomiques peuvent être calculés en deux dimensions (2D) dans une seule coupe d'intérêt, trois dimensions (3D) dans tout le volume en utilisant différentes méthodes (191), ou encore en moyennant les valeurs d'index 2D sur toutes les coupes du volume d'intérêt (méthode 2,5D). Avec la généralisation de l'imagerie tri-dimensionnelle, le calcul en 3D dans l'ensemble de la tumeur semble permettre une meilleure caractérisation des lésions. Cependant, aucun consensus n'est établi dans la littérature concernant ce point.

Les index radiomiques décrivent la tumeur telle que reflétée par une modalité d'imagerie donnée, à un instant donné. Cependant, la grande diversité des méthodes de calcul proposées dans la littérature entraîne des incohérences entre les études, et limite leur reproductibilité (192).

2.2.2.6 Analyse statistique

Suite à l'étape d'extraction, chaque tumeur est caractérisée par un vecteur constitué des valeurs des différents index radiomiques calculés. La plupart des études établissent un lien entre ce vecteur et un paramètre clinique qui peut être catégoriel (par exemple le stade, le sous-type tumoral, la récidive) ou continu (par exemple la survie, ou un score de risque). Des méthodes d'apprentissage automatique sont alors utilisées pour établir ce lien (Figure 29).

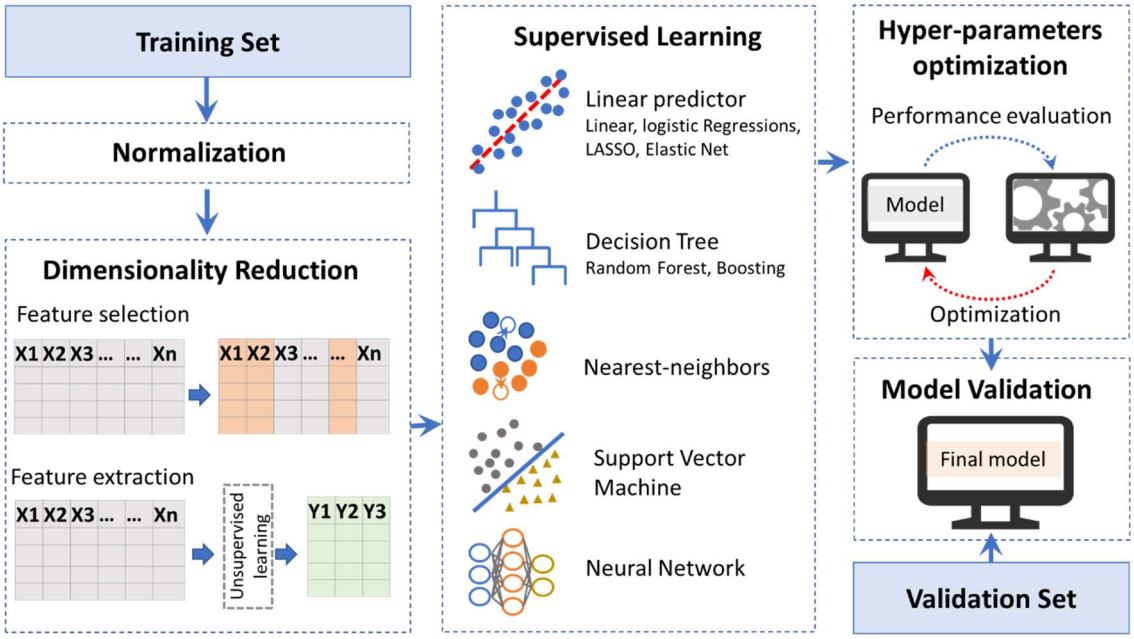


Figure 29 : Construction et validation d'un modèle statistique. Après la normalisation des variables et une réduction de la dimension, différentes méthodes d'apprentissage supervisé peuvent être utilisées pour établir un modèle. Ce modèle doit être testé sur un second jeu de données, idéalement acquis dans un centre extérieur sur une machine différente, afin d'être validé cliniquement (6).

Les méthodes supervisées apprennent à prédire une variable à partir de données annotées (cohorte d'apprentissage) en utilisant des méthodes d'optimisation. La performance du modèle est ensuite évaluée sur des données idéalement totalement indépendantes (cohorte de test) afin de s'assurer de la généralisabilité du modèle. Le nombre souvent limité de patients inclus dans les études publiées à ce jour implique souvent la validation du modèle sur un sous-ensemble de la cohorte principale, en l'absence de cohorte extérieure. Les résultats doivent donc être interprétés avec précaution, la performance du modèle sur des données indépendantes n'étant pas connue. Les algorithmes supervisés incluent les prédicteurs linéaires (régression logistique) (193), les arbres de décisions tels que les forêts aléatoires ou *random forests* (194, 195), et les machines à vecteurs de support, également appelés séparateurs à vastes marges (*support vector machine*) (SVM) (196, 197).

Différentes méthodes permettent également de prédire des données temporelles comme la survie globale (OS) ou la survie sans progression (PFS), par exemple les régressions de Cox.

Contrairement aux méthodes supervisées, les méthodes non supervisées n'ont pas pour objectif de prédire une variable prédéfinie. Elles sont utilisées pour fournir une nouvelle représentation des données lorsque l'on ne dispose pas d'annotation des données, ou si l'on ne connaît pas le nombre de classes présentes dans la population (198, 199).

Dans les différents champs d'application « -omiques » (radiomique, génomique, protéomique), le nombre de variables peut être supérieur au nombre de patients. Cette situation accroît le risque de sur-apprentissage, conduisant à un modèle parfait dérivé des données d'apprentissage, mais sans aucune capacité d'application à des données indépendantes. Ce risque peut être estimé par des méthodes de validation croisée durant la phase d'apprentissage, et contrôlé par des méthodes de réduction de la dimension (193). Des modèles plus simples intégrant un nombre plus réduit d'index radiomiques sont donc plus robustes et la réduction de dimension permet également de réduire la complexité de calcul.
Différentes approches de sélection de variables peuvent être utilisées :

- Approche par filtre : les variables pertinentes sont sélectionnées dans une étape de pré-traitement des données, indépendamment de la méthode d'apprentissage, par rapport à leur pertinence, leur redondance (par analyse des inter-corrélations), ou leur robustesse (200, 201);
- Approche *wrapper* : approche similaire à la méthode par filtre, mais la performance de chaque variable est quantifiée en fonction de l'algorithme d'apprentissage utilisé, donnant potentiellement des résultats différents si un autre algorithme est choisi (202);
- Approche intégrée : la sélection de variables et l'algorithme d'apprentissage sont combinés dans un unique problème mathématique (203).

Des méthodes statistiques peuvent également être utilisées pour la réduction de la dimension, en partant de la totalité des variables disponibles dans la base de données initiale pour les résumer à un nombre plus réduit de nouvelles variables par apprentissage non supervisé. Ces nouvelles variables combinent l'information provenant de tous les index initiaux mais ne sont pas interprétables individuellement.

Le concept de normalisation des index, correspondant à un ensemble de transformations simples appliquées aux données originales, est également important en apprentissage statistique. Par exemple, la standardisation peut être menée de façon à ce que tous les paramètres extraits aient une valeur moyenne nulle et une variance unitaire. Cela permet d'ajuster les variables sur une échelle commune afin d'éviter un poids trop important de certaines variables sur les autres, lorsque le modèle est sensible aux valeurs comme pour les régressions. La normalisation peut également accélérer la convergence d'un algorithme d'apprentissage.

Récemment, l'apprentissage profond (*deep learning*) a été proposé comme une nouvelle méthode d'apprentissage, grâce à l'amélioration de la puissance de calcul disponible. Cette technique est généralement basée sur des réseaux neuronaux incluant différentes couches pour apprendre différents niveaux de représentation de l'image. Ces modèles peuvent être difficiles à entraîner et à optimiser car un réseau classique peut produire plusieurs dizaines de milliers d'index (204). Un nombre important d'individus est donc recommandé pour ce type de méthode, bien que des méthodes prometteuses pourraient aider à résoudre le problème des bases de données réduites, comme l'augmentation artificielle de données (205).

2.2.3 État de l'art en analyse radiomique

Un nombre croissant d'études sur l'analyse radiomique ont été publiées depuis 2012. Une requête sur les bases de données de *pubmed* le 13 juillet 2018 indique un total de 536 articles possédant pour mots-clés « radiomic » ou « radiomics » (Figure 30). On note cependant que toutes les études incluant des analyses de texture ne comportent pas nécessairement le mot-clé « radiomique », ce qui sous-estime potentiellement les chiffres présentés.

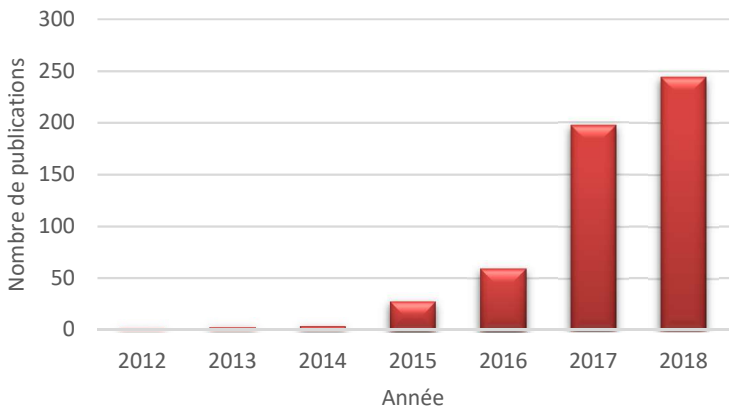


Figure 30 : Evolution du nombre d'articles sur la radiomique depuis 2012.

Peu après la publication de Lambin *et al.* (8) décrivant la radiomique comme une innovation majeure pouvant apporter une information additionnelle à la biopsie dans le cadre des tumeurs solides, un article de Kumar *et al.* (206) a permis d'identifier les différents points-clés d'une analyse radiomique, de l'acquisition des images jusqu'à l'analyse et le stockage des données.

La première étude clinique à grande échelle basée sur l'analyse radiomique a été publiée en 2014 par Aerts *et al.* (181). Dans cette étude, les images tomodensitométriques de 1019 patients atteints d'une tumeur pulmonaire ou de la sphère ORL ont été inclues. Un total de 440 index radiomiques d'intensité, de forme et de texture issus des images originales ou après décomposition en ondelettes ont été calculés. Trois sous-groupes de patients portant des caractéristiques radiomiques similaires ont tout d'abord été définis à partir d'une cohorte de 422 patients (Lung1) atteints d'un cancer du poumon. Ces sous-groupes étaient significativement corrélés au stade tumoral T ($p < 10^{-20}$) et au stade global ($p = 3\times10^{-3}$). La valeur pronostique des index radiomiques a été évaluée sur la cohorte Lung1 afin de déterminer un seuil médian pour chaque index, par la suite validé sur des cohortes indépendantes : Lung2 (poumon, N = 225), H&N1 (ORL, N = 136) et H&N2 (ORL, N = 95). Sur les trois cohortes de validation, 66 index ont montré une association significative avec la survie. Enfin, une signature multivariée, basée sur 4 index radiomiques, a été validée sur ces trois cohortes (Lung2 : CI = 0,65, $p = 3\times10^{-9}$; H&N1 : CI = 0,69, $p = 9\times10^{-7}$; H&N2 : CI = 0,69, $p = 4\times10^{-6}$). Cette signature a montré une meilleure performance que le volume tumoral pour prédire la survie globale dans chacune des cohortes ($p < 10^{-4}$), et que le stade TNM dans Lung2 et H&N1 ($p < 10^{-4}$). Enfin, la corrélation entre l'analyse radiomique et la biologie a été étudiée sur la cohorte Lung3 (N = 89), montrant des associations significatives entre les index radiomiques et l'expression génomique.

Cette étude préliminaire a permis de prouver sur une large cohorte de patients la valeur ajoutée de l'analyse radiomique des images TDM dans le contexte de l'évaluation des tumeurs pulmonaires et de la sphère ORL, à la fois concernant la valeur pronostique et la biologie. La complémentarité des index extraits avec le stade TNM ou le volume tumoral a été prouvée. Les auteurs soulignent l'intérêt de cette méthodologie au regard de la grande quantité d'images médicales réalisées dans le cadre d'un traitement en oncologie, tout en indiquant la nécessité d'une standardisation des pratiques en radiologie afin de générer des images de même qualité.

Par la suite, de nombreux articles de différents types ont été publiés :

- Revues de littérature, éditoriaux ciblant l'état des connaissances en radiomique, ou les différentes limites,
- Articles méthodologiques évaluant l'impact d'un ou plusieurs paramètres sur les valeurs d'index radiomiques, ou proposant des méthodes d'analyse,
- Articles cliniques évaluant l'apport de l'analyse radiomique pour répondre à une question clinique telle que la classification des tumeurs, ou la survie.

Les résultats de quelques-unes de ces études sont développés par la suite.

3 Influence des protocoles d'imagerie et d'analyse radiomique sur les index radiomiques

Basés sur l'arrangement des voxels au sein d'une image et la distribution des intensités, les index radiomiques sont sensibles à de fines variations d'intensité. Notamment, les variations d'intensité induites par un niveau de bruit différent entre deux images issues de protocoles d'acquisition différents peuvent entraîner un biais dans les analyses.

3.1 État de l'art

Différentes sources de variabilité peuvent être identifiées à chaque étape du processus d'analyse radiomique. L'absence d'analyse de la robustesse des modèles radiomiques par rapport à ces sources de biais ainsi que l'absence de consensus sur certains points méthodologiques limitent considérablement l'applicabilité de cette technique dans un contexte clinique, par exemple en radiothérapie.

3.1.1 Variabilité des index radiomiques TEP – Revue de la littérature

3.1.1.1 Variabilité face aux paramètres technologiques, d'acquisition et de reconstruction

L'imagerie TEP joue aujourd'hui un rôle majeur en oncologie et la qualité des images acquises a été considérablement améliorée au cours des dernières années. De nouvelles géométries de détection, avec actuellement un champ de vue (FOV pour *Field Of View*) axial de 20 cm et un FOV transaxial de 70 cm, de meilleures performances dans la chaîne de détection et des algorithmes de reconstruction plus sophistiqués ont permis d'améliorer la sensibilité et la résolution spatiale (~4–5 mm autour du centre du FOV) (207) des imageurs ainsi que le rapport signal-sur-bruit (SNR) notamment par l'utilisation de la technologie TOF (35) tout en réduisant les temps d'acquisition. Une meilleure résolution spatiale permet une utilisation justifiée de tailles de voxels plus réduites, et par conséquent, une caractérisation plus précise de l'hétérogénéité tumorale. D'autres avancées concernant la correction de mouvement, la réduction des artefacts métalliques sur la composante TDM pour une meilleure correction de l'atténuation, et la réalisation d'acquisitions hélicoïdales avec un mouvement de table continu (208) permettront d'améliorer encore la qualité des images acquises en routine dans les prochaines années.

Malgré le bénéfice clinique apporté par ces améliorations technologiques, on note encore

aujourd'hui une grande variabilité de la qualité image en fonction de l'équipement et des paramètres d'acquisition et de reconstruction appliqués dans les différents centres. L'amélioration de la résolution spatiale entraîne une quantification plus précise de l'activité du radiotraceur, et donc des variations significatives du SUV sur les images reconstruites (209–212). Un algorithme de reconstruction sophistiqué incluant la modélisation de la réponse du détecteur (PSF) a par exemple montré dans les mêmes lésions une augmentation du SUV_{max} de 43% (4,5–6,5) et du SUV_{mean} de 28% (3,6–4,6) par rapport aux valeurs mesurées lorsque la réponse du détecteur n'était pas modélisée ($p < 0,05$) (212).

À l'ère de l'imagerie TEP-IRM, des variations significatives du SUV ont également été reportées dans les tissus proches de structures osseuses (cerveau, ORL) entre une correction d'atténuation basée sur l'IRM (séquence Dixon ou UTE), et une correction d'atténuation basée sur le TDM (213, 214).

La variabilité des index de texture en fonction de l'imageur, des protocoles d'acquisition et de reconstruction peut être évaluée en utilisant des acquisitions sur fantôme ou sur patients. De larges différences en fonction des index calculés ont été montrées dans la littérature (215–220). Une comparaison de cinq études est présentée dans le Tableau 6, pour une sélection d'index radiomiques usuels. Les notations utilisées dans le Tableau 6 (-, +, ++) sont explicitées dans le Tableau 5. Dans ces études, la robustesse des index radiomiques, ici dénommés RF pour *Radiomic Features*, est évaluée en utilisant le coefficient de variation (COV_{RF}, Équation 12) ou le pourcentage de différence par rapport à la valeur moyenne (%Diff, Équation 13) :

$$\mathrm{COV_{RF}} = 100 \cdot \frac{\sigma_{\mathrm{RF}}}{\overline{\mathrm{RF}}} \qquad \text{Équation 12}$$

$$\%\mathrm{Diff} = 100 \cdot \frac{\mathrm{RF} - \overline{\mathrm{RF}}}{\overline{\mathrm{RF}}} \qquad \text{Équation 13}$$

Où RF correspond à la valeur de l'index de texture pour chaque image reconstruite avec un protocole donné, $\overline{\mathrm{RF}}$ est la valeur moyenne de ces index sur l'ensemble des configurations analysées et σ_{RF} est l'écart-type correspondant.

Tableau 5 : Métriques utilisées dans la littérature pour l'évaluation de la variabilité des index de texture

	Faible (-)	**Intermédiaire (+)**	**Elevée (++)**
Bailly *et al.* (216)	COV_{RF} non significativement différent de $COV_{SUVmean}$ et COV_{RF} significativement différent de COV_{SUVmax} avec $COV_{RF} < COV_{SUVmax}$	COV_{RF} non significativement différent de COV_{SUVmax}	COV_{RF} significativement différent de COV_{SUVmax} avec $COV_{RF} > COV_{SUVmax}$
Yan *et al.* (218)	$COV_{RF} \leq 10\%$	$10\% < COV_{RF} \leq 20\%$	$COV_{RF} > 20\%$
Shiri *et al.* (219)			
Cortes-Rodicio *et al.* (215)			
Galavis *et al.* (217)	$\%Diff \leq 5\%$	$10\% \leq \%Diff \leq 25\%$	$\%Diff \geq 30\%$

Les résultats sont variables en fonction des études pour plusieurs index en raison de l'utilisation de différents radiotraceurs, imageurs TEP et méthodes de calcul. Les méthodes de caractérisation de la variabilité sont également différentes. Cependant, des tendances sont observées (Tableau 6). L'index Entropy, calculé à partir de la matrice de co-occurrence, est l'un des index de texture les plus robustes et la taille des voxels est la source de variabilité la plus importante par rapport aux autres paramètres, comme cela a également été prouvé pour d'autres modalités d'imagerie (221, 222). L'étude de Mackin *et al.* (222) a notamment montré en imagerie TDM de tumeurs pulmonaires que la variabilité intra-patient, évaluée à partir de reconstructions correspondant à cinq tailles de pixels différentes (0,59–0,98 mm), était élevée par rapport à la variabilité inter-patient sur 79% des index calculés.

La limitation majeure des études visant à montrer la variabilité des index radiomiques en TEP est l'utilisation d'un unique imageur TEP, ce qui ne permet pas d'évaluer la variabilité des index entre différents constructeurs et modèles d'imageurs.

Tableau 6 : Analyse de la variabilité des index radiomiques, en utilisant le coefficient de variation (COV_{RF}) ou le pourcentage de différence (%Diff) comme classifieurs (-, +, ++ respectivement pour une variabilité faible, intermédiaire ou élevée) (6). Les résultats présentés sont issus des études de Cortes-Rodicio dans le foie sain en TEP au ^{18}F-FDG (215), Bailly dans les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques en TEP au ^{68}Ga-DOTANOC (216), Yan dans les tumeurs pulmonaires en TEP au ^{18}F-FDG (218), Galavis (217) et Shiri (219) dans différentes tumeurs solides en TEP au ^{18}F-FDG.

Matrix	Feature	Source of variability													
		All parameters		*Acquisition & Reconstruction*				*Post-filtering level*			*Iteration number*		*Matrix size*		
		Shiri et al.	Galavis et al.	Shiri et al.	Cortes-Rodicio et al.	Bailly et al.	Yan et al.	Shiri et al.	Bailly et al.	Yan et al.	Bailly et al.	Yan et al.	Shiri et al.	Bailly et al.	Yan et al.
Conventional	SUV_{mean}	-	++	-	-		-	-		-		-	+		-
	SUV_{max}	-	++	+	+		-	+		+		-	-		++
	SUV_{peak}	-		-	+		-	-		-		-	+		-
Histogram	SkewnessH	+	++	++	++		++	+		++		++	+		++
	KurtosisH	-	++	-	-		-	-		-		-	-		+
	EntropyH	-	-	-			-	-		-		-	-		-
	EnergyH		++				-			-		-			+
GLCM	Homogeneity	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	++
	Energy					-	-		-	-	-	-		++	++
	ContrastCM	-	++	+	++	++	-	+	-	+	+	-	++	++	++
	Correlation	-	++	-	-	++	-	+	+	+	++	+	-	++	++
	Entropy	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	Dissimilarity	-		-	+	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++
GLRLM	SRE	-	++	-	-		+	-		+		-	-		++
	LRE	-	++	-	-		+	-		+		-	++		++
	LGRE	++	-	++	++	++	-	++	+	-	++	-	++	++	-
	HGRE	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	++	+	-
	SRLGE	++	++	++	++		+	++		+		-	++		++
	SRHGE	-	++	-	+		+	+		+		-	++		++
	LRLGE	++	++	++	++		+	++		+		-	++		++
	LRHGE	+	++	+	+		+	++		+		-	++		++
	GLNUr		++				-			-		-			++
	RLNU		++		-		+			-		-			++
	RP	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	++
NGLDM	Coarseness	-	++	-	+		-	+		+		+	++		++
	ContrastDM	-	++	+	++		-	-		+		-	++		++
	Busyness	+	++	+	+		-	+		+		+	++		++
GLSZM	SZE	-		-	-		+	-		++		-	-		+
	LZE	+		+	-		+	+		+		-	++		+
	LGZE	+		++		++	-	++	+	-	++	-	++	++	-
	HGZE	-		-		+	-	+	+	-	+	-	+	+	+
	SZLGE	++		++	++	++	+	++	++	+	++	-	++	++	+
	SZHGE	-		-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	++
	LZLGE	++		++	++		+	++		++		-	++		+
	LZHGE	+		+	+		+	++		++		+	++		+
	GLNUz						-			-		-			++
	ZLNU				-	+	+		+	-	+	-		++	++
	ZP	-		-	-	-	++	-	-	++	-	++	++	+	++

L'impact des mouvements respiratoires sur les index de texture a été mis en évidence en utilisant un fantôme hétérogène (223) et des images de patients atteints de cancers bronchiques (224, 225). En particulier, les index Long Run Low Gray (LRLG), Busyness, Maximal Correlation Coefficient (MCC) et Coarseness étaient significativement différents ($p < 0,05$) entre des images TEP 3D et 4D

chez 26 patients (224), indiquant que les mouvements respiratoires entraînent des modifications significatives des valeurs des index de texture. De même, parmi 56 index calculés chez 23 patients atteints de cancers du poumon dans une étude d'Oliver *et al.* (225), seulement 26% d'entre eux ont montré des variations inférieures à 5% entre les images 3D et 4D. La comparaison d'index de texture entre les différentes phases d'un TEP 4D montre cependant que des valeurs similaires peuvent être obtenues à tout moment du cycle respiratoire (167, 224, 225). La moitié des index calculés par Oliver *et al.* (225) a montré moins de 5% de variabilité entre les 10 phases du TEP synchronisé à la respiration.

L'impact du bruit sur les index radiomiques a aussi été étudié sur des images TEP 3D et 4D de patients atteints d'un cancer du poumon (226). Dans cette étude, différents niveaux de bruit gaussien ont été appliqués aux images avec des écarts-types différents (2,5%, 4,0% et 6,0% de l'intensité maximale), et 81 index radiomiques de forme, intensité et texture ont été calculés avec une discrétisation en 128 niveaux de largeurs égales. Les index calculés à partir de la matrice GLSZM étaient les plus sensibles au bruit (90% de variation moyenne entre les valeurs extraites des images 3D et 4D). La différence entre les valeurs issues des images 3D et 4D augmente avec le niveau de bruit pour les index d'intensité et de la matrice GLCM, soulignant l'effet majeur du bruit sur la plupart des index radiomiques.

En raison de la diversité des technologies d'acquisition et des différences de qualité des images, la plupart des études cliniques publiées en radiomique ont été réalisées à partir d'images issues d'une machine unique et d'un même protocole afin d'éviter les biais. Cette approche ne garantit pas la validité des résultats dans une configuration différente, et limite le nombre de patients inclus dans chaque étude. Dans les articles (227, 228), deux imageurs ont été utilisés et deux méthodologies distinctes ont été appliquées. Dans le premier cas, un modèle radiomique a été établi à partir d'images acquises sur une machine, puis validé sur les images acquises par une autre machine (227). Une autre approche consiste à lisser et ré-échantillonner spatialement les images des patients en utilisant des données de fantômes issues du protocole d'accréditation de l'American College of Radiology (ACR) (228).

La variabilité des images TEP en fonction des technologies d'acquisition et de reconstruction a été soulignée bien avant la démocratisation de l'analyse radiomique, et joue un rôle important dans l'interprétation du SUV. Plusieurs sociétés savantes ont ainsi développé des procédures de

standardisation pour rendre la quantification plus reproductible dans le cadre d'essais cliniques (ACR, European Association of Nuclear Medicine – EARL, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging – Clinical Trials Network). Ces procédures sont basées sur des images de fantômes, et ont pour but de réduire la variabilité multicentrique. Même si ces protocoles donnent des indications concernant la préparation du patient (229), il reste encore aujourd'hui des différences notables entre les centres engendrées par exemple par un mauvais renseignement du poids du patient (230), une déviation du temps entre l'injection du radiotraceur et l'acquisition des images (231–233) et l'activité injectée (234).

3.1.1.2 Effets de la délinéation sur la quantification

Une revue détaillée des différentes méthodes de segmentation utilisées en imagerie TEP (Tableau 3) a récemment été publiée dans un rapport de l'AAPM (160). Les avantages, inconvénients et l'impact de ces méthodes sur le volume résultant ont déjà été largement discutés dans la littérature (100, 146, 160, 235–242), concluant qu'il n'existe pas de méthode unique permettant d'obtenir les meilleurs résultats dans toutes les circonstances. La méthode idéale peut être choisie en fonction de sa disponibilité dans le logiciel utilisé, sa simplicité de paramétrage, les caractéristiques de l'image, le type de tumeur et la présence éventuelle de régions hyperfixantes contigües. Les méthodes de seuillage en SUV ont montré un impact significatif sur le dose painting chez les patients atteints de cancers pulmonaires (243). Pour le DPBC, la variabilité de la prescription de la dose entre différentes méthodes de reconstruction (OSEM avec 8 sous-ensembles et 2, 3, ou 4 itérations) était plus faible lorsque les volumes-cibles étaient délinéés à l'aide d'un seuillage basé sur le SUV_{peak}, par rapport à un seuillage basé sur le SUV_{max}.

Dans le contexte de la radiomique pour la prédiction de la réponse au traitement, on s'intéresse à la variation des valeurs des index radiomiques en fonction de la méthode de délinéation utilisée. En effet, pour qu'un modèle radiomique soit largement applicable, les index sur lesquels il se base doivent être robustes à la segmentation, ou alors les images doivent être segmentées à l'aide du même algorithme après avoir vérifié que leur qualité est similaire en termes de résolution spatiale et de rapport signal sur bruit, ce qui est généralement complexe. Une analyse de la robustesse des index devrait être réalisée pour chaque type de tumeur pour la méthode de segmentation utilisée lors de la réalisation d'une étude radiomique à but clinique.

L'impact de la méthode de segmentation sur les index radiomiques a déjà été discuté dans la littérature. Il a été reporté que seuls cinq index de texture ($Entropy_{GLCM}$, SRE, RP, SZE, LRE) sont

moins dépendants à la méthode de segmentation que le SUV_{mean} avec $sd_{\delta}(index) < sd_{\delta}(SUV_{mean})$, et 12 index sont hautement dépendants à la méthode utilisée, avec $sd_{\delta}(index) > sd_{\delta}(MTV)$ (244). Un seuillage à 40% du SUV_{max} a montré être la méthode la plus robuste pour les cancers pulmonaires, considérant la variabilité inter-observateurs (en comparaison avec la méthode FLAB et la segmentation manuelle), et l'association entre les index radiomiques et la survie des patients (239). L'impact de la valeur du seuil en SUV a été étudié dans plusieurs études, montrant des différences substantielles en termes de pouvoir de stratification (240, 245). À partir d'images de fantômes, la méthode FLAB a montré des résultats plus précis en termes de segmentation qu'un seuillage fixe en comparaison avec le gold standard extrait de l'imagerie TDM, et ce, grâce au processus de classification probabiliste permettant une meilleure délinéation des lésions de petite taille ou hautement hétérogènes (157, 246). Les valeurs d'AUC (aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristics*)) pour la prédiction de la réponse au traitement dans les cancers du poumon étaient plus élevées pour la plupart des index radiomiques calculés sur des volumes segmentés avec la méthode FLAB, en comparaison avec un seuil fixé à 42% du SUV_{max}. La différence était statistiquement significative pour les index Homogeneity, Dissimilarity, HIE (High Intensity Emphasis) et CH_{AUC} (aire sous la courbe ROC de l'histogramme cumulé) (247). Dans une étude incluant 88 patientes atteintes d'un cancer du col, Altazi *et al.* ont comparé la segmentation manuelle par deux opérateurs à une méthode semi-automatique (248). Seuls 10 index sur 79 ont montré des résultats hautement reproductibles entre les méthodes dans cette étude. Cependant, la segmentation des tumeurs du col est rendue délicate par la présence d'organes adjacents comme la vessie caractérisée par une hyperfixation intense, et le rectum.

Pour éviter le problème du choix de la méthode de segmentation, une analyse radiomique a été réalisée par Foley *et al.* sur le cancer de l'œsophage (249) en utilisant un algorithme basé sur les arbres de décision pour sélectionner la méthode de segmentation la plus appropriée (250). L'avantage de cet algorithme résulte dans le choix de la méthode la plus précise pour chaque individu parmi différentes méthodes semi-automatiques (seuillage adaptatif, croissance de zones, clustering par *k-means*, clustering itératif…).

3.1.1.3 Variabilité face aux paramètres de discrétisation des intensités

La robustesse des index radiomiques vis-à-vis de la méthode de discrétisation des intensités a été largement évaluée dans la littérature, et les index ne peuvent être comparés que si les mêmes paramètres de calcul ont été employés (163, 244, 251–253). Il a été montré que de nombreux index de texture TEP sont fortement corrélés au volume métabolique lorsque l'on applique une

discrétisation relative (163, 247). Malgré une corrélation plus faible avec le volume métabolique, la corrélation des index de texture avec le SUV_{max} augmente pour la discrétisation absolue (251). La discrétisation absolue semble néanmoins plus appropriée pour les études cliniques, les résultats obtenus étant plus intuitifs (251).

Les bornes utilisées lors de la discrétisation absolue doivent être choisies avec précaution afin de tenir compte de toutes les valeurs de SUV pouvant être présentes dans la cohorte complète, et devraient être fixées à une valeur égale ou supérieure au maximum du SUV_{max} observé sur la totalité des volumes d'intérêt (252). Il est également à souligner que le calcul d'index de texture avec différentes résolutions en intensité (nombre de niveaux de gris différents) pourrait apporter des informations différentes et complémentaires (251). Une discrétisation absolue avec une largeur de niveaux de gris fixée à 0,3 SUV, soit 64 niveaux entre 0 et 20 SUV (163, 253) ou 128 niveaux entre 0 et 40 a été proposée (227, 254).
Ces résultats soulignent la nécessité d'une description précise de la méthode de discrétisation employée, afin de permettre une reproductibilité des résultats publiés (163, 255).

3.1.2 Variabilité des index radiomiques IRM dans la littérature

Malgré de nombreux articles suggérant un intérêt clinique à l'analyse radiomique basée sur l'IRM, la robustesse des index de texture vis-à-vis des paramètres d'acquisition n'a pas été évaluée aussi exhaustivement en IRM qu'en TEP. L'influence du protocole d'acquisition sur les index de texture a cependant été suggérée par différents auteurs et les résultats sont fortement dépendants de l'index, du type de tumeur, et des paramètres d'acquisition (256–258). Parmi les paramètres majeurs influençant les valeurs des index, la taille des voxels a un impact fort (256, 257, 259), ainsi que la méthode de discrétisation (260, 261). À notre connaissance, aucune étude n'a évalué la robustesse des index radiomiques dans un contexte multicentrique.

3.1.2.1 Études sur fantômes

Une étude de Mayerhoefer *et al.* (256) vise à montrer la sensibilité des index de texture au nombre d'acquisitions (NA), au temps de répétition (T_R), au temps d'écho (T_E), à l'échantillonnage (SBW : sampling bandwidth) et à différentes résolutions spatiales. Ces analyses ont été menées sur deux fantômes contenant des billes de polystyrène dans du gel d'agar (PSAG1 : billes de 1,25–2,0 mm ; PSAG2 : billes de 2,0–3,15 mm), sur une séquence T2 multi-coupes multi-échos (MSME) avec un imageur 3T corps entier MEDSPEC S300 (Bruker Medical, Ettlingen, Allemagne). Les paramètres du protocole choisi comme référence étaient : T_R = 4000 ms, T_E = 25 ms, NA = 3, SBW = 13 kHz,

angle de bascule de 90°, matrice 256 × 256 (pixels de 0,014 mm²), FOV = 30 × 30 mm², coupes jointives de 1 mm.

Chaque paramètre a été testé séparément en s'écartant le moins possible du protocole standard (modifications indiquées entre parenthèses) :

- NA : 1, 2, 3, 4, 5 (T_R = 5000 ms, SBW = 26 kHz)
- T_R : 900, 1800, 2700, 3600, 4500 ms (NA = 4)
- T_E : 25, 50, 75, 100, 125 ms (T_R = 5000 ms, NA = 4)
- SBW : 26, 40, 60, 79, 101 kHz (T_E = 15 ms)

Ces différents protocoles ont également été acquis avec des tailles de matrice différentes, 96 × 96 et 32 × 32, soit respectivement une taille de pixels de 0,098 mm² et 0,99 mm². La discrétisation des niveaux de gris a été effectuée par la méthode relative avec un nombre de niveaux de gris non précisé sur l'intervalle $\mu \pm 3\sigma$, et l'analyse a été effectuée en 2D avec le logiciel MAZDA.

Les résultats de cette étude montrent que les index de texture calculés à partir des matrices GLCM et GLRLM sont généralement plus sensibles aux variations du nombre d'acquisitions, T_R, T_E et de l'échantillonnage spatial que les index extraits des gradients, modèles autorégressifs et ondelettes. La sensibilité des index de texture à ces paramètres décroît lorsque la résolution spatiale des acquisitions se dégrade. L'échantillonnage spatial a l'impact le plus fort par rapport aux autres paramètres, particulièrement pour les tailles de pixels les plus petites. A la résolution spatiale clinique (pixels de 0,88 mm²), les index de la matrice GLCM et des gradients ont montré les meilleures performances pour distinguer le type de fantôme (PSAG1 ou PSAG2). Cette étude a donc montré clairement les variations des différents index de texture en fonction de paramètres classiquement modifiés entre les séquences et entre les constructeurs, principalement pour les meilleures résolutions spatiales. La variation est moindre pour les résolutions spatiales les moins bonnes, comparables à celles utilisées en routine clinique, probablement à cause du lissage et de l'effet de volume partiel engendré par ces tailles de voxels.

Ces résultats sont en accord avec un précédent article de Jiràk *et al.* (262), soulignant que la résolution spatiale était le principal facteur limitant la bonne classification de fantômes similaires lors d'acquisitions multicentriques.

Une autre étude a été réalisée par Waugh *et al.* (257) sur des fantômes en mousse de porosité variable, acquis sur deux machines IRM avec une séquence 3D FLASH (*fast low angle shot*) et différents paramètres regroupés en trois protocoles :

- Protocole 1 : haute résolution spatiale sur une machine 1,5T Siemens Avanto (T_R = 3,8 ms, T_E = 1,24 ms, SBW = 650 Hz/px, angle de bascule de 6°, matrice 354 × 354 (pixels de 0,83 × 0,83 mm²), FOV = 320 × 320 mm², coupes jointives de 0,83 mm) ;
- Protocole 2 : paramètres appariés sur une machine 3T Siemens Trio afin d'obtenir des images comparables au protocole 1 (T_R = 3,8 ms, T_E = 1,28 ms, SBW = 650 Hz/px, angle de bascule de 6°, matrice 354 × 354 (pixels de 0,83 × 0,83 mm²), FOV = 320 × 320 mm², coupes jointives de 0,83 mm) ;
- Protocole 3 : haute résolution temporelle sur une machine 3T (T_R = 3,5 ms, T_E = 1,19 ms, SBW = 560 Hz/px, angle de bascule de 10°, matrice 256 × 256 (pixels de 1,25 × 1,25 mm²), FOV = 320 × 320 mm², coupes jointives de 2,00 mm).

L'analyse de texture a été effectuée sur le logiciel MAZDA avec les mêmes paramètres que dans l'étude (256). Cette étude a montré que, malgré l'absence de différences visuelles observables entre les quatre échantillons de mousse de porosités différentes, l'analyse de texture est en mesure de les différencier, particulièrement à partir des index issus des ondelettes ou de la matrice de co-occurrence. Les auteurs soulignent le potentiel des index issus des décompositions en ondelettes pour analyser la texture pour différents niveaux fréquentiels dans l'image. Le temps de répétition semble être un paramètre entraînant une grande variabilité dans les valeurs de texture. Avec le protocole 2, pour lequel différents T_R ont été évalués, la performance de classification est plus grande lorsque le T_R augmente. Concernant l'échantillonnage et le temps d'écho, la tendance était similaire entre les index de la matrice de co-occurrence et les index issus des ondelettes avec un faible taux d'erreurs de classification pour le protocole 2. Le protocole 3 semble le moins affecté par les modifications apportées dans les paramètres de la séquence.

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre le SNR et le pourcentage d'erreurs de classification. Le SNR le plus faible a été mesuré pour le protocole 2, en raison de l'angle de bascule similaire, qui entraîne un signal plus faible sur l'imageur 3T en comparaison avec l'imageur 1,5T. La force du champ magnétique a un impact sur les valeurs d'index de texture, et ceux-ci semblent plus robustes aux variations des paramètres de séquence sur l'imageur 3T. Cependant, l'une des limitations de l'étude est l'utilisation d'un type d'antennes différent entre les deux machines.

3.1.2.2 Études sur patients

Une étude visant à montrer à la fois la variabilité des index de texture des matrices GLCM et GLRLM face à la discrétisation et à la taille de la matrice sur quatre patients atteints de tumeurs cérébrales a été menée par Molina *et al.* (258). Trois patients atteints de glioblastomes ont réalisé une acquisition 3D T1 sur une machine 3T (Philips Achieva), tandis qu'un patient atteint de métastases cérébrales a réalisé une acquisition 3D SPGR sur une machine 1,5T (Siemens Simphony). Seize index de texture dérivés des matrices GLCM et GLRLM ont été calculés en 2D dans les lésions cérébrales à l'aide d'un code Matlab. Les images ont été reconstruites avec différentes tailles de matrices : 500 × 500, 400 × 400, 300 × 300, 200 × 200. Pour chaque matrice, la discrétisation a été effectuée en 64, 32, 16 et 8 niveaux de gris par méthode relative. En étudiant les différentes configurations pour chaque patient séparément, de larges variations ont été observées à taille de matrice égale pour les différents pas de discrétisation. Considérant chaque tumeur et chaque méthode de discrétisation, les coefficients de variation des index de texture étaient inférieurs à 10% pour l'index Entropy de la matrice de co-occurrence, et l'index HGRE de la matrice GLRLM lorsque la taille de la matrice était modifiée pour les 16 scénarios testés. L'index LGRE de la matrice GLRLM était robuste pour 14 des 16 scénarios (coefficient de variation moyen inférieur à 10%). Les auteurs recommandent d'utiliser avec précaution les autres index, qui ont montré un manque de robustesse face à la modification de la discrétisation et de la taille des voxels. Une méthode pour limiter le problème de dépendance à la taille de la matrice consisterait à ré-échantillonner les images sur la même grille de voxels.

Une récente étude de Yang *et al.* (263) a inclus des images simulées basées sur un fantôme cérébral digital, et des images de 20 patients atteints de gliomes (10 hauts grades, 10 bas grades). Les fantômes digitaux ont permis de simuler différents types de reconstruction. 80 niveaux de bruit différents ont notamment été simulés sur ce fantôme, afin de reproduire l'amplitude des niveaux de bruit rencontrés sur un imageur clinique. Les images cliniques ont été acquises avec des séquences T1 et T2 sur une machine 3T (264). Deux régions d'intérêt de 20 × 20 pixels ont été tracées sur le fantôme digital, l'une dans une région homogène et l'autre dans une région hétérogène. Pour les images cliniques, des GTV ont été segmentés. L'analyse de texture a été effectuée avec une discrétisation relative en 256 niveaux de gris. Trois algorithmes de reconstruction d'images, basés sur le gradient conjugué (265), la variation totale (266) et la régularisation en ondelettes (267) ont été testés. L'analyse des différentes reconstructions du fantôme digital montre des artefacts de Gibbs ayant une incidence sur des index de texture révélateurs d'une hétérogénéité, y-compris dans

la zone homogène. Ces erreurs sont reflétées par les index de texture y-compris dans la zone homogène. Les auteurs soulignent que, même avec un niveau de bruit optimal, les index de texture évalués sur les images reconstruites peuvent varier significativement de la véritable texture du volume étudié en raison des paramètres d'acquisition et de reconstruction. La cohorte de patients a permis de quantifier le pourcentage de variation des index de texture étudiés entre les gliomes de bas grade et de haut grade. Notamment, la Variance de la matrice GLCM, Contrast de la matrice NGLDM et HGZE de la matrice GLSZM sont significativement différents ($p < 0,04$) avec des variations allant de 12 à 20% sur les images T1. Un plus grand nombre d'index sont significativement différents sur les séquences T2, avec cinq index de la matrice GLCM ($p < 0,04$), Complexity de la matrice NGLDM ($p = 0,003$) et trois index de la matrice GLSZM ($p < 0,02$) avec des coefficients de variation de 3 à 24%.

Une comparaison de l'amplitude des variations des index entre le fantôme digital et une image de ce fantôme reconstruite par la méthode de la variance totale est présentée sur la Figure 31 (en rouge). En vert sont représentées les variations des index entre les gliomes de haut grade et de bas grade à partir des images cliniques. On observe de très larges variations entre les images reconstruites et le fantôme digital original, supérieures à la variation permettant de distinguer haut grade vs. bas grade pour certains index (Contrast de la matrice NGLDM, HGZE de la matrice GLSZM pour la séquence T1 ; Correlation et Homogeneity de la matrice GLCM, Complexity de la matrice NGLDM, LGZE et SZHGE de la matrice GLSZM pour la séquence T2).

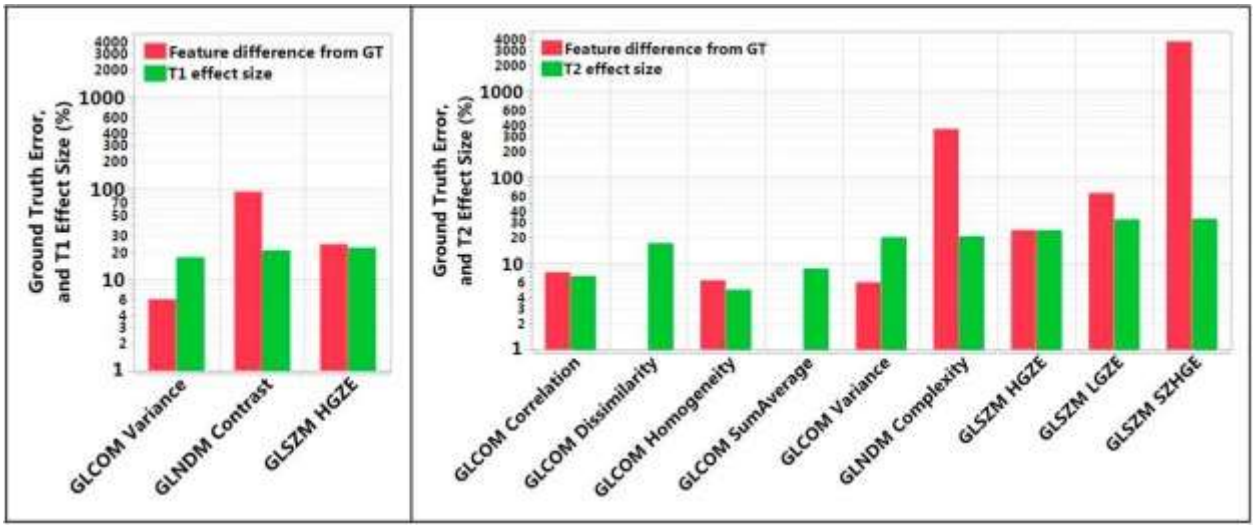


Figure 31 : Pourcentages de différence entre les index mesurés sur la ROI hétérogène du fantôme reconstruit avec la méthode de variation totale sans ajout de bruit, et l'image originale du fantôme digital (en rouge) ; pourcentages de différence entre les index mesurés sur les gliomes de bas grade et sur les gliomes de haut grade à partir des images de patients (en vert). À gauche, index calculés sur le T1 et à droite, index calculés sur le T2. Seuls les index variant significativement entre haut et bas grade sont représentés (263).

L'utilisation de fantômes reflétant de manière plus réaliste des zones pathologiques et des zones saines serait nécessaire afin d'évaluer plus précisément la variation des index de texture liée à ces paramètres techniques en comparaison avec la variation liée à l'hétérogénéité biologique des lésions.

3.2 Mise en évidence de l'effet machine et méthodes de correction en TEP

En parallèle des études de la littérature portant sur l'influence des paramètres d'acquisition et de reconstruction sur les index de texture (147–151, 180), la première partie de la thèse a été dédiée à l'analyse de l'impact de l'imageur pour la prédiction de la récidive dans les cancers du col utérin (268). La méthodologie mise en place a ensuite été appliquée à des régions homogènes tracées sur des images de patients provenant de différents centres. Des acquisitions sur fantômes ont également été réalisées afin de mettre en évidence le lien entre les paramètres physiques de l'image et la variabilité des index radiomiques. Enfin, deux méthodes de correction ont été mises en place, en utilisant des filtres gaussiens et une méthode d'harmonisation statistique.

3.2.1 Étude sur patients

3.2.1.1 Matériel et méthodes

Pour analyser l'impact de l'imageur sur les index radiomiques, 118 patientes traitées par radiochimiothérapie et curiethérapie pour un cancer du col de l'utérus à Gustave Roussy entre 2005 et 2014 ont été rétrospectivement incluses dans cette étude.

3.2.1.1.1 Inclusion des patientes

Ces patientes ont été incluses selon les critères suivants :

- Cancer du col localement avancé confirmé par l'histologie (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome),
- Absence de chirurgie à l'exception du curage lombo-aortique de stadification,
- Pas de conisation réalisée avant l'acquisition TEP-TDM du fait de l'inflammation qui pourrait modifier la fixation,
- Période de suivi minimale de 15 mois après radiothérapie externe dans le cas des patientes n'ayant pas récidivé.

Pour l'ensemble des patientes, le traitement a consisté en une radio-chimiothérapie concomitante suivie par une curiethérapie. La radiothérapie externe, réalisée par technique conformationnelle 3D,

a été délivrée en 25 fractions de 1,8 Gy avec des photons de 18–20 MV pour délivrer une dose totale de 45 Gy au pelvis, ainsi qu'aux aires ganglionnaires para-aortiques en fonction des résultats du curage de stadification. Cette phase a été systématiquement suivie d'une escalade de dose par curiethérapie PDR guidée par l'image délivrant 15 Gy au CTV-IR (114, 115). La curiethérapie a été réalisée selon les recommandations du GEC-ESTRO pour la délinéation des différents organes et la technique du moule vaginal personnalisé a été employée pour la mise en place des cathéters (116). Le traitement par chimiothérapie a consisté en une injection hebdomadaire de cisplatine (40 mg/m²), cinq fois durant la radiothérapie externe, avec un sixième cycle administré durant la curiethérapie. Après le traitement, les patientes ont été évaluées à 6 semaines par une IRM pelvienne et un examen clinique. En cas de réponse complète, le suivi ultérieur a été réalisé tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois durant les 2 ans suivant, puis annuellement par la suite. Des biopsies ont été réalisées pour tous les cas de suspicion de récidive non-métastatique détectée à l'IRM.

3.2.1.1.2 Caractéristiques techniques des imageurs

La cohorte a été séparée en deux groupes, G1 et G2, en fonction de la machine TEP utilisée pour les acquisitions (G1, N = 79, machine Siemens Biograph I installée en 2003 ; G2, N = 39, machine General Electric Discovery-690 installée en 2011). Les activités de ^{18}F-FDG injectées étaient de 5,9 ± 0,9 MBq/kg (G1) ou 3,5 ± 0,1 MBq/kg (G2).

Pour G1, les images ont été reconstruites avec un algorithme 2D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization, 8 sous-ensembles, 2 itérations, pas de post-filtrage) et la taille des voxels était de 5,3 × 5,3 × 3,4 mm^3 (matrice de 128 × 128 voxels).

Pour G2, les images ont été reconstruites avec un algorithme 3D itératif prenant en compte le temps de vol (Vue Point Fx, OSEM, 24 sous-ensembles, 2 itérations, post-filtrage gaussien de 7,4 mm) et la taille des voxels était de 2,7 × 2,7 × 3,4 mm^3 (matrice de 256 × 256 voxels).

Pour les deux cohortes, la modélisation de la PSF n'a pas été introduite, un TDM basse dose a été acquis pour la correction d'atténuation, et les images ont été converties en unités SUV grâce à une normalisation par le poids du patient.

3.2.1.1.3 Définition des volumes d'intérêt hépatiques : VOI-L

Une région d'intérêt sphérique de 75 mL environ (VOI-L) a été segmentée dans le foie sain de ces patientes (G1 : 75,5 mL ; G2 : 75,7 mL). Ce volume a été considéré homogène après vérification

systématique que la fonction hépatique était normale (163).

3.2.1.1.4 Définition des volumes d'intérêt tumoraux : VOI-T

La tumeur primitive a été délinéée de manière semi-automatique par un opérateur unique (physicien, 3 ans d'expérience) en utilisant un seuil à 40% du SUV_{max} à l'intérieur d'un volume d'intérêt manuel. Une attention particulière a été portée aux tumeurs situées au contact de la paroi vésicale en raison de l'importante hyperfixation urinaire. Le volume d'intérêt tumoral (VOI-T) a été systématiquement vérifié par un médecin nucléaire (5 ans d'expérience) et parfois manuellement ajusté afin d'éviter les biais liés à la proximité de la vessie et à l'effet de volume partiel pouvant en résulter.

3.2.1.1.5 Processus d'analyse radiomique

Les analyses radiomiques dans les deux volumes VOI-T et VOI-L ont été effectuées de la même manière afin d'assurer une meilleure comparabilité des résultats, à l'aide du logiciel LIFEx (176).
Pour chaque volume, cinq index conventionnels et du premier ordre ont été extraits : SUV_{mean}, SUV_{max}, SUV_{peak}, volume métabolique (MTV) et glycolyse totale (TLG). Ensuite, les intensités ont été discrétisées en 128 niveaux de gris en utilisant la méthode absolue afin d'éviter la corrélation entre les index de texture et le volume métabolique soulignée par Orlhac *et al.* (163). Les bornes minimale et maximale ont été fixées à 0 et 40 unités SUV entraînant un pas de 0,3 SUV. La borne maximale a été choisie de façon à inclure la totalité des valeurs de SUV présentes dans la cohorte.

Trois matrices de texture ont été calculées dans chaque VOI-L : GLCM, GLRLM, GLSZM. Les matrices GLCM et GLRLM ont été calculées dans 13 directions afin de considérer toutes les directions indépendantes entre un voxel et ses 26 voisins (251). Chaque index de texture extrait de ces matrices correspondait finalement à la valeur moyenne sur ces 13 directions. Six index de texture ont enfin été calculés et analysés comme suggéré par Orlhac *et al.* (244) : Homogeneity, Entropy de la matrice GLCM ; Short-Run Emphasis (SRE), Long-Run Emphasis (LRE) de la matrice GLRLM ; Low Gray-level Zone Emphasis (LGZE), High Gray-level Zone Emphasis (HGZE) de la matrice GLSZM.

Afin d'évaluer l'influence de la taille des voxels sur la variabilité des index radiomiques dans la région hépatique, les images de G1 ont été ré-échantillonnées spatialement sur la grille de voxels de G2 ($2,7 \times 2,7 \times 3,4$ mm^3), et réciproquement pour les images de G2 sur la grille de G1 ($5,3 \times 5,3 \times 3,4$ mm^3). Une interpolation bicubique a été utilisée pour cela. Un ré-échantillonnage

des images de deux cohortes sur une grille commune de 2,0 × 2,0 × 2,0 mm^3 a enfin été effectué.

3.2.1.1.6 Évaluation statistique de la variabilité des index

La variabilité des index a été évaluée grâce aux p-values des tests de Wilcoxon calculés entre les index dérivés de G1 et de G2. Le seuil de significativité a été fixé à $p = 0,05$. Les tests présentant une valeur $p < 0,05$ signifient que les index sont statistiquement différents entre les deux machines, donc que l'index n'est pas robuste au changement de machine.

3.2.1.2 Résultats

3.2.1.2.1 Variabilité des index dans la région hépatique

Quatre index radiomiques sur 9 présentaient des différences significatives entre les deux machines à partir des images originales ($p < 0,05$ pour SUV_{max}, SUV_{peak}, Homogeneity et Entropy de la matrice de co-occurrence), démontrant l'effet de la technologie d'acquisition et du processus de reconstruction sur les valeurs des index de texture (Tableau 7).

Le ré-échantillonnage sur des grilles de voxels similaires a creusé l'écart entre les deux groupes, avec 8 des 9 index statistiquement différents entre G1 et G2 pour la taille de voxels de G1 ($p < 0,04$), et 5 index pour la taille de voxels de G2 ($p < 0,01$).

Le ré-échantillonnage sur une grille de 2 mm montre également de larges variations pour 5 index ($p < 0,01$).

Tableau 7 : P-values des tests de Wilcoxon entre les index radiomiques calculés sur G1 et G2 dans le volume hépatique, sur les images originales, ré-échantillonnées sur la grille de G1, ré-échantillonnées sur la grille de G2 et ré-échantillonnées sur une grille de 2 mm × 2 mm × 2 mm.

Index	Original data	G1 grid size	G2 grid size	2 mm
SUV_{mean}	0.239	**0.038**	0.574	0.760
SUV_{max}	**0.001**	**0.001**	**0.006**	**0.004**
SUV_{peak}	**0.017**	**0.027**	0.138	0.087
Homogeneity	**0.031**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Entropy	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
SRE	0.957	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
LRE	0.967	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
LGZE	0.504	0.118	0.638	0.742
HGZE	0.084	**0.021**	0.408	0.197

Les valeurs des index radiomiques statistiquement différents dans VOI-L sur les images originales

sont présentées sur la Figure 32.

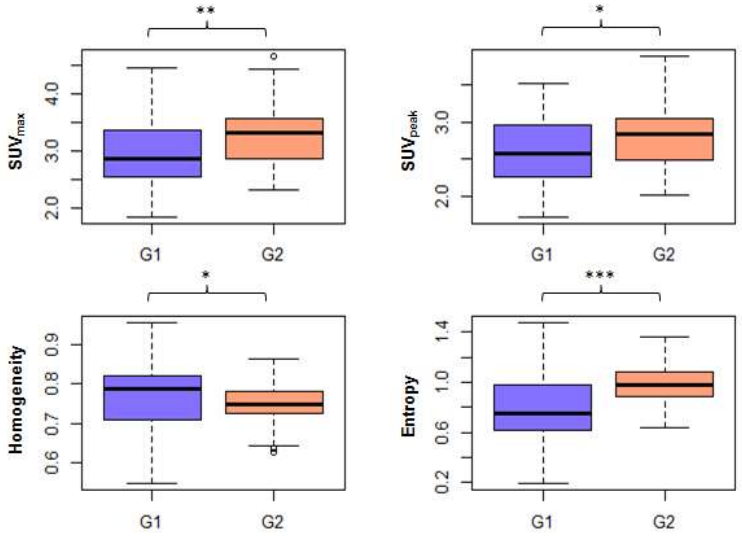


Figure 32 : Valeurs des index radiomiques calculés sur VOI-L et statistiquement différents entre G1 et G2 à partir des images non ré-échantillonnées,
(: 0,01 < p < 0,05 ; ** : 0,001 < p < 0,01 ; *** : p < 0,001, test de Wilcoxon).*

3.2.1.2.2 Variabilité des index dans les régions tumorales

L'analyse des index de texture évalués dans la tumeur primitive du col de l'utérus a également montré un effet de stratification des valeurs. La Figure 33 montre pour des index calculés sur chaque machine des tendances similaires : un SUV_{mean} supérieur, Entropy supérieur et LGZE inférieur en présence d'une récidive. Cependant, le seuil entre les patientes récidivant et les patientes ne récidivant pas est différent entre les deux groupes G1 et G2.

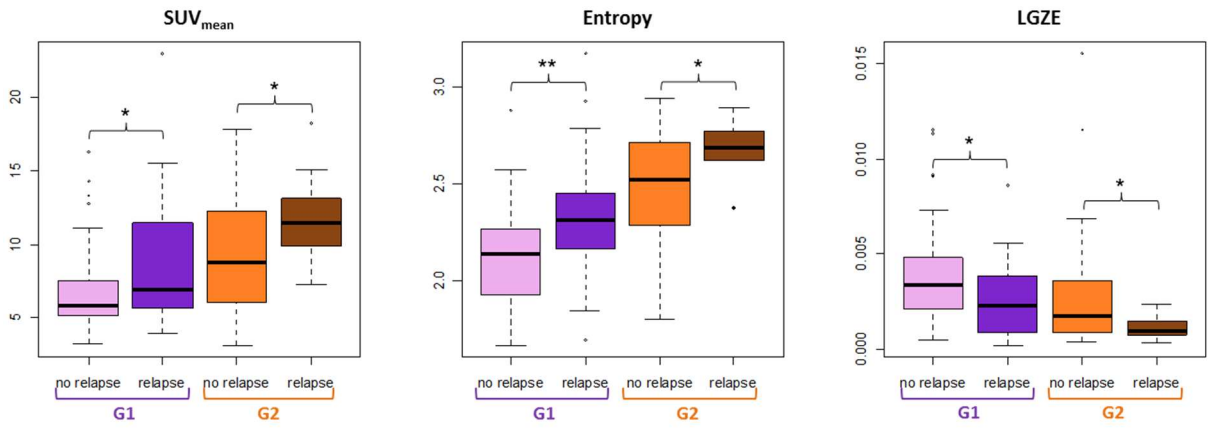


Figure 33 : Variation de trois index radiomiques (SUV_{mean}, Entropy et LGZE) classés par machine et par type de réponse (récidive, ou non récidive),
(: 0,01 < p < 0,05 ; ** : 0,001 < p < 0,01, test de Wilcoxon).*

Nous avons également montré qu'une signature radiomique de la récidive dérivée des images de G2 était moins performante lorsqu'appliquée sur les images de G1 (G2 : AUC = 0,86 ; G1 : AUC = 0,76, cf. section 4.1.1). Cette étude illustre les difficultés rencontrées pour l'application d'un modèle radiomique à des données d'imagerie acquises dans des conditions différentes de celles utilisées pour établir le modèle. Cependant, le fait que les cohortes acquises sur chacune des machines ne soient pas identiques est une limitation majeure à cette étude.

Les résultats présentés ne sont donc qu'indicatifs et une validation pourrait être envisagée dans le cas d'un essai prospectif lors duquel chaque patiente bénéficierait de deux examens TEP sur deux imageurs différents.

3.2.2 Étude sur fantômes

Pour investiguer plus en détails l'effet de la technologie et du protocole d'acquisition et développer une méthode de correction de l'effet de stratification, une seconde étude, basée sur des données rétrospectives de patients et multicentriques ainsi que sur des images de fantômes acquises sur différents imageurs, a été réalisée.

3.2.2.1 Matériel et méthodes

3.2.2.1.1 Fantômes utilisés

Deux fantômes ont été utilisés pour caractériser les images acquises sur deux machines TEP différentes : un fantôme homogène Jazsczak rempli d'une solution de 70 MBq de ^{18}F-FDG dilué dans de l'eau (Figure 34A), ainsi qu'un fantôme d'eau cylindrique dans lequel a été inséré un Triple Line Insert^{TM} (Data Spectrum Corporation, Figure 34B), composé de 3 lignes-sources de 1 mm de diamètre remplies avec 1,6 mL de ^{18}F-FDG (75 MBq). Les images ont tout d'abord été acquises sur la machine GE Discovery-690 (Gustave Roussy) afin d'évaluer la variabilité des index radiomiques en fonction des différents paramètres de reconstruction, et sur une machine Philips Gemini TF TOF 16 (Hôpital Privé d'Antony) où seul le protocole d'acquisition de routine a été évalué.

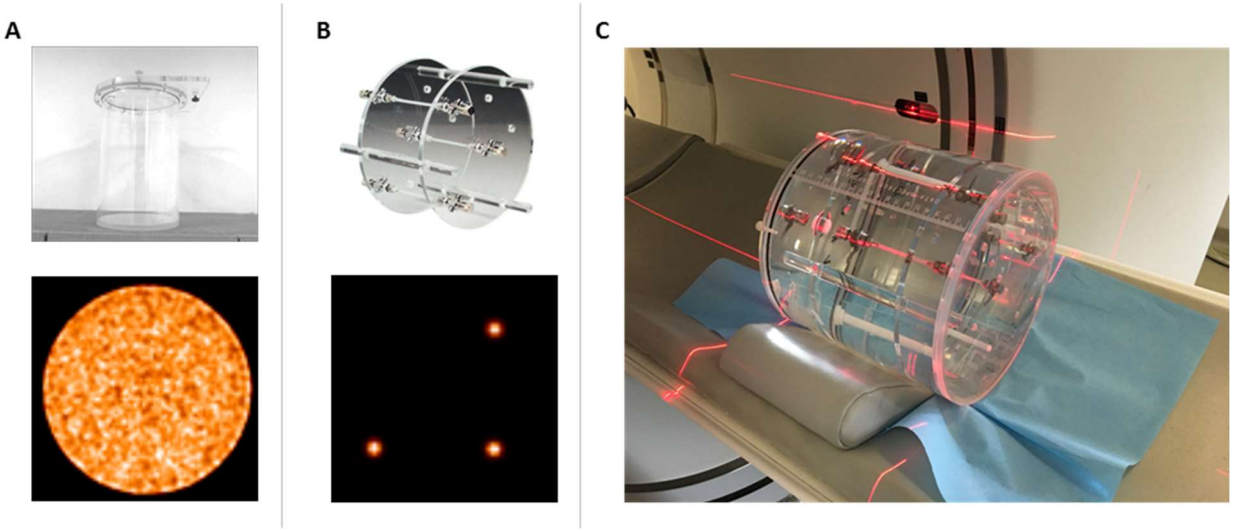


Figure 34 : Fantômes et images TEP correspondantes (A : Jazsczak; B : Triple Line ; C : positionnement du fantôme Triple Line dans la machine TEP GE Discovery-690 de Gustave Roussy).

3.2.2.1.2 Protocole d'acquisition sur la machine GE Discovery-690

Différents paramètres d'acquisition et de reconstruction ont été appliqués sur la machine GE Discovery-690 pour réaliser les images des fantômes Jazsczak et Triple Line (Tableau 8). Le protocole utilisé actuellement en routine est le protocole A4. Toutes les acquisitions ont été réalisées à taille de voxel constante, suivant le protocole clinique A4 (2,7 × 2,7 × 3,4 mm^3), avec un algorithme de reconstruction OSEM 3D.

Tableau 8 : Paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés pour la réalisation des images de fantômes sur la machine GE Discovery-690. Le protocole A4 utilisé en routine est indiqué en bleu.

	Iterations (i) and subsets (s)	**TOF**	**PSF correction**	**FWHM of gaussian filter (mm)**	**Voxel size (mm^3)**	**Actual frame duration (s)**
A1	4i24s	+	-	6.4	2.7 × 2.7 × 3.4	300
A2	2i24s	+	-	2	2.7 × 2.7 × 3.4	300
A3	2i24s	+	-	4	2.7 × 2.7 × 3.4	300
A4	2i24s	+	-	6.4	2.7 × 2.7 × 3.4	300
A5	4i24s	+	+	6.4	2.7 × 2.7 × 3.4	300
A6	2i24s	+	+	2	2.7 × 2.7 × 3.4	300
A7	2i24s	+	+	4	2.7 × 2.7 × 3.4	300
A8	2i24s	+	+	6.4	2.7 × 2.7 × 3.4	300

3.2.2.1.3 Cohortes de patients

D'autre part, six cohortes de patients (N = 179) ont été rétrospectivement constituées, à partir d'images TEP réalisées sur quatre machines dans cinq services de médecine nucléaire différents (G1 : Hôpital Américain, Neuilly-sur-Seine ; G2 et G3 : Gustave Roussy, Villejuif ; G4 : Hôpital Privé d'Antony ; G5 : Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce, Paris ; G6 : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole). Les protocoles correspondant aux groupes G2 et G6 satisfaisaient aux critères d'accréditation EARL. Les critères d'inclusion étaient un TEP-TDM au ^{18}F-FDG incluant le foie, et l'absence de pathologie pouvant impacter la fixation dans le foie. Les caractéristiques de chacune des images ont été extraites automatiquement à l'aide d'un code Python dédié, et sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Paramètres d'acquisition des images de patients issus de la cohorte multicentrique

	Number of patients	**PET device**	**Activity (MBq/kg)**	**Voxel size (mm^3)**	**Acquisition/reconstruction protocol**
G1	28	Siemens Biograph 40 mCT	3.8 ± 0.6	4.1 × 4.1 × 5.0	OSEM 2i21s + TOF + PSF
G2	29	GE Discovery-690	3.5 ± 0.1	2.7 × 2.7 × 3.4	OSEM 2i24s + TOF (VPFX)
G3	24	GE Discovery-690	3.5 ± 0.0	2.7 × 2.7 × 3.4	OSEM 2i24s + TOF + PSF (VPFXS)
G4	24	Philips Gemini TF TOF 16	4.2 ± 1.0	4.0 × 4.0 × 4.0	BLOB OS TF
G5	32	Philips Gemini TF TOF 16	5.2 ± 0.9	4.0 × 4.0 × 4.0	BLOB OS TF
G6	42	GE Discovery IQ	2.6 ± 0.1	2.7 × 2.7 × 3.3	BSREM (PSF) / Q.Clear

3.2.2.1.4 Caractéristiques des imageurs

La machine Siemens Biograph 40 mCT (G1) combine un imageur TEP à un TDM 40 barrettes. L'imageur TEP est constitué de 4 anneaux de 48 blocs de détection. Chaque bloc est composé d'une matrice de 13 × 13 cristaux de LSO (Lutetium Ortho-Silicate) de 4 × 4 × 20 mm^3 chacun couplés à une matrice de 2 × 2 photomultiplicateurs. La fenêtre de coïncidence vaut 4,1 ns et la fenêtre en énergie 435–650 keV. Les images ont été reconstruites avec un algorithme OSEM (21 sous-ensembles, 2 itérations), tenant compte de l'information TOF et de la correction de PSF (207).

La machine GE Discovery-690 (D690, G2 et G3) combine un imageur TEP et un TDM à 64 barrettes. L'imageur TEP est composé de 24 anneaux de détection LYSO (Cerium-doped Lutetium

Yttrium Orthosilicate). Chaque détecteur est constitué de blocs de 9 × 6 cristaux individuels de volume 4,2 × 6,3 × 25 mm^3, couplés à un photomultiplicateur carré unique. Cet imageur a une fenêtre de coïncidence de 4,9 ns et une fenêtre en énergie de 425–650 keV, un FOV axial de 157 mm et un FOV transaxial de 70 cm. L'algorithme de reconstruction standard est un algorithme OSEM 3D. Avec la prise en compte du TOF, cette méthode est appelée VUE-Point FX (VPFX). L'incorporation d'un modèle de PSF basé sur des mesures expérimentales est possible (méthode VPFXS) (269).

La machine Philips Gemini TF TOF 16 (G4 et G5) combine un imageur TEP et un TDM à 16 barrettes (270). L'imageur TEP est constitué de 28 modules plans de 23 × 44 matrices de cristaux LYSO de 4 × 6 × 22 mm^3 et possède au total 420 photomultiplicateurs. Cet imageur a une fenêtre de coïncidence de 6 ns, une fenêtre en énergie de 440–665 keV, un FOV axial de 180 mm et un FOV transaxial de 57,6 cm. L'algorithme de reconstruction classique Blob-OS-TF est un algorithme OSEM avec 33 sous-ensembles et 3 itérations, tenant compte de l'information TOF.

La machine GE Discovery IQ (G6) combine un imageur TEP et un TDM à 16 barrettes (271). L'imageur TEP est constitué de 5 anneaux de détection. Chaque anneau comporte 36 détecteurs composés de matrices de 8 × 8 blocs de cristaux BGO de 6,3 × 6,3 ×30 mm^3 pour un total de 720 photomultiplicateurs. Cet imageur a une fenêtre de coïncidence de 9,5 ns, une fenêtre en énergie de 425–650 keV, un FOV axial de 260 mm et un FOV transaxial de 70 cm. Le protocole de reconstruction Q.Clear, implémentation commerciale de l'algorithme BSREM (*block sequential regularized expectation maximization*), a été employé. Il s'agit d'un algorithme bayésien incluant la modélisation de la PSF et une régularisation par un terme de pénalisation. La fonction de pénalisation permet de réduire le bruit dans l'image (272). Cette fonction entraîne un lissage plus important dans les zones de faible activité, et améliore le SNR dans les régions plus actives.

3.2.2.1.5 Méthodologie d'analyse

Des volumes d'intérêt sphériques ont été tracés sur les images du fantôme homogène (22 sphères de 19,5 mL, Figure 35A) et dans le foie des patients (une sphère de 80 mL située dans le lobe supérieur, Figure 35B).

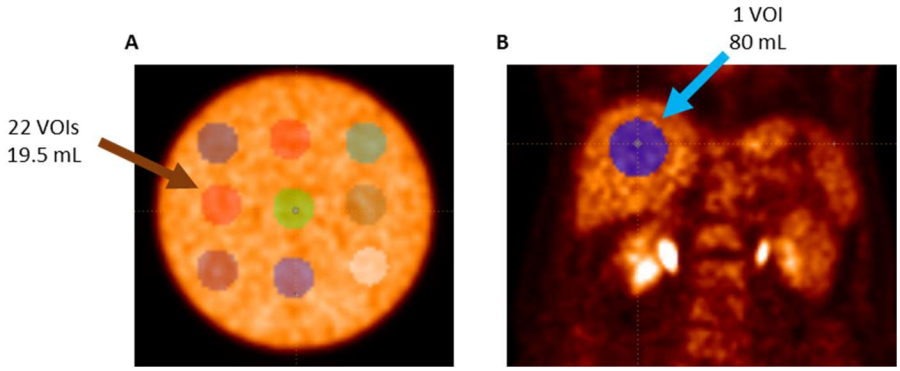


Figure 35 : Volumes d'intérêt (A : fantôme Jazsczak ; B : foie).

L'extraction des index radiomiques a été effectuée de façon similaire pour les images correspondant aux fantômes homogènes et celles des patients, en utilisant le logiciel LIFEx. Huit index du premier ordre et 31 index de texture ont été calculés en 3D (Annexe 1). En outre, dans le fantôme homogène, le rapport signal sur bruit a été défini comme la moyenne des quotients entre SUV_{mean} et SUV_{std} dans les 22 sphères. La résolution spatiale a été mesurée grâce au fantôme Triple Line, en moyennant les largeurs à mi-hauteur (FWHM) des images reconstruites des 3 lignes dans le plan transverse.

Les p-values associées à des tests de Wilcoxon ont été calculées (i) entre le protocole clinique (sélectionné comme référence) et les différents protocoles évalués sur la machine GE Discovery-690 ; (ii) entre chaque groupe de patients deux à deux pour les images hépatiques multicentriques. Le seuil définissant la robustesse d'un index a été fixé à $p > 0,05$.

3.2.2.2 Résultats

3.2.2.2.1 Impact du protocole d'acquisition et de reconstruction sur la machine GE D690

Sur les images de fantôme acquises sur la machine GE Discovery-690, la résolution spatiale la plus petite a été obtenue avec le protocole A6 ($R_{A6} = 3,38$ mm) tandis que le protocole d'acquisition de routine (A4) a donné la valeur la plus élevée ($R_{A4} = 7,89$ mm). Le SNR le plus faible est obtenu avec le protocole A2 ($SNR_{A2} = 9,17$), tandis que le SNR le plus élevé est obtenu avec le protocole A8 ($SNR_{A8} = 27,70$). Les résultats des différentes acquisitions sont présentés sur la Figure 36. Les p-values du test de Wilcoxon calculées entre les valeurs des index de texture issus de chaque protocole, en comparaison au protocole clinique, A4, sont présentées dans le Tableau 10.

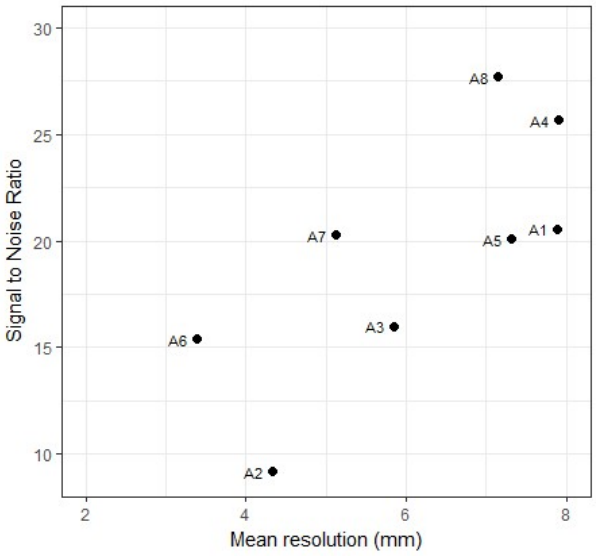


Figure 36 : Rapport signal sur bruit (SNR) et résolution spatiale mesurés respectivement à l'aide du fantôme Jazsczak et du fantôme Triple Line (machine GE Discovery-690 de Gustave Roussy).

Le Tableau 10 permet de constater une forte variabilité des index aux protocoles d'acquisition et de reconstruction. La plupart des index issus de l'histogramme sont robustes aux variations dans le protocole de reconstruction (EntropyH, EnergyH, SUV_{mean} avec $p > 0{,}05$ pour au moins 5 comparaisons), ainsi que certains index de texture (Correlation, SZE, SZLGE, SZHGE, GLNUz, $p > 0.05$ pour au moins 5 comparaisons). Avec $p < 0{,}05$ pour toutes les comparaisons, 21 index présentent une forte variabilité. Les plus grandes différences sont observées pour le protocole A2, avec 33 paramètres largement affectés ($p < 0{,}01$).

En conclusion, ces résultats préliminaires ont montré que les index issus de l'histogramme, moins informatifs de l'hétérogénéité que les index de texture, sont aussi plus robustes aux variations engendrées par les paramètres d'acquisition et de reconstruction.

Tableau 10 : Variation des index de texture entre le protocole clinique sélectionné comme référence (A4) et les différents protocoles évalués (A1, 2, 3, 5, 6, 7, 8) ; les valeurs de p-values du test de Wilcoxon sont représentées (sans corrections pour les comparaisons multiples). En vert, les valeurs non significatives correspondent aux paramètres robustes entre les protocoles testés. Les index sont classés selon les groupes de corrélations identifiés dans (244).

Family	Feature	A4 vs. A1	A4 vs. A2	A4 vs. A3	A4 vs. A5	A4 vs. A6	A4 vs. A7	A4 vs. A8
1	**Homogeneity**	0.002	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	0.005	0.002
	Correlation	0.404	0.916	0.255	0.218	0.185	0.445	0.607
	ContrastCM	0.002	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	0.005	0.002
	Dissimilarity	0.002	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	0.005	0.002
	ContrastDM	0.002	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	0.005	0.002
2	**Energy**	0.001	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	0.005	0.002
	Entropy	0.002	< 0.001	< 0.001	0.004	< 0.001	0.005	0.002
	Coarseness	0.245	< 0.001	0.001	0.404	0.002	0.459	0.080
3	**SRE**	0.002	< 0.001	< 0.001	0.003	< 0.001	0.005	0.003
	RP	0.002	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	0.005	0.002
	SZE	0.769	0.001	0.445	0.972	0.130	0.906	0.071
	ZP	0.004	< 0.001	< 0.001	0.078	< 0.001	0.019	0.002
4	**LRE**	0.001	< 0.001	< 0.001	0.006	< 0.001	0.004	0.001
	LZE	0.002	< 0.001	< 0.001	0.036	< 0.001	0.013	0.002
	LZHGE	0.002	< 0.001	< 0.001	0.036	< 0.001	0.013	0.002
5	**LGRE**	0.002	< 0.001	< 0.001	0.006	< 0.001	0.007	0.005
	SRLGE	0.001	< 0.001	< 0.001	0.004	< 0.001	0.005	0.003
	LRLGE	0.001	< 0.001	< 0.001	0.006	< 0.001	0.004	0.001
	LGZE	0.004	< 0.001	< 0.001	0.169	< 0.001	0.019	0.002
	SZLGE	0.769	< 0.001	0.366	0.953	0.098	0.906	0.071
6	**HGRE**	0.002	< 0.001	< 0.001	0.006	< 0.001	0.007	0.005
	SRHGE	0.002	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	0.005	0.003
	LRHGE	0.001	< 0.001	< 0.001	0.006	< 0.001	0.004	0.001
	HGZE	0.004	< 0.001	< 0.001	0.154	< 0.001	0.019	0.002
	SZHGE	0.769	0.698	0.474	0.991	0.200	0.906	0.071
7	**GLNUr**	0.218	< 0.001	0.445	0.318	0.805	0.296	0.095
	RLNU	0.201	< 0.001	< 0.001	0.581	< 0.001	0.445	0.068
	GLNUz	0.218	< 0.001	0.445	0.318	0.805	0.296	0.095
	ZLNU	0.043	< 0.001	< 0.001	0.752	< 0.001	0.345	0.020
8	**SUV_{min}**	0.002	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	0.001	0.432
	SUV_{mean}	0.991	0.787	0.879	0.069	0.084	0.080	< 0.001
	SUV_{std}	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.201
	SUV_{max}	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	0.002	0.001
	EntropyH	0.460	0.255	0.162	0.824	0.170	0.935	0.162
	EnergyH	0.542	0.170	0.155	0.681	0.185	0.897	0.270
9	**KurtosisH**	0.681	0.004	0.040	0.935	0.089	0.787	0.879
	SkewnessH	0.787	< 0.001	0.047	0.860	0.162	0.842	0.342
10	**LZLGE**	0.002	< 0.001	< 0.001	0.036	< 0.001	0.013	0.002

3.2.2.2.2 Impact du caractère multicentrique des acquisitions sur la texture du foie

L'analyse de la variabilité des index radiomiques dans le foie des patients issus des cohortes G1 à G6 a été réalisée de la même façon que pour le fantôme homogène (Figure 37). Le Tableau 11 présente des vues coronales d'images extraites des différentes cohortes. Les résultats des tests de Wilcoxon montrant la robustesse des index pour chaque couple de cohortes sont présentés dans le Tableau 12. L'analyse de ce tableau permet de noter une très grande variabilité liée à l'introduction de la modélisation de PSF (G2 vs. G3), comme déjà noté dans l'étude sur fantôme. Le protocole Q.Clear appliqué pour la cohorte G6 sur la machine GE Discovery IQ entraîne également de grandes différences en termes de texture par rapport aux autres algorithmes de reconstruction.

La comparaison entre deux machines identiques (Philips Gemini TF TOF 16, G4 et G5) exploitées dans deux centres différents donne des index hautement robustes, à l'exception de LRHGE et LZHGE. La différence dans le protocole d'injection pourrait expliquer ces variations.

On peut noter que les machines les plus proches en termes de robustesse des index de texture sont la GE Discovery-690 avec reconstruction VPFX, et la Philips Gemini TF TOF 16. Ces deux machines sont dotées de détecteurs aux caractéristiques similaires, équipées de la technologie TOF et un algorithme de reconstruction OSEM a été appliqué dans les deux cas.

Cependant, différents facteurs confondants comme l'âge, l'indice de masse corporelle ou le sexe des patients inclus dans la cohorte peuvent entraîner un biais dans cette étude en faisant varier la fixation du radiotraceur dans le foie en fonction des patients.

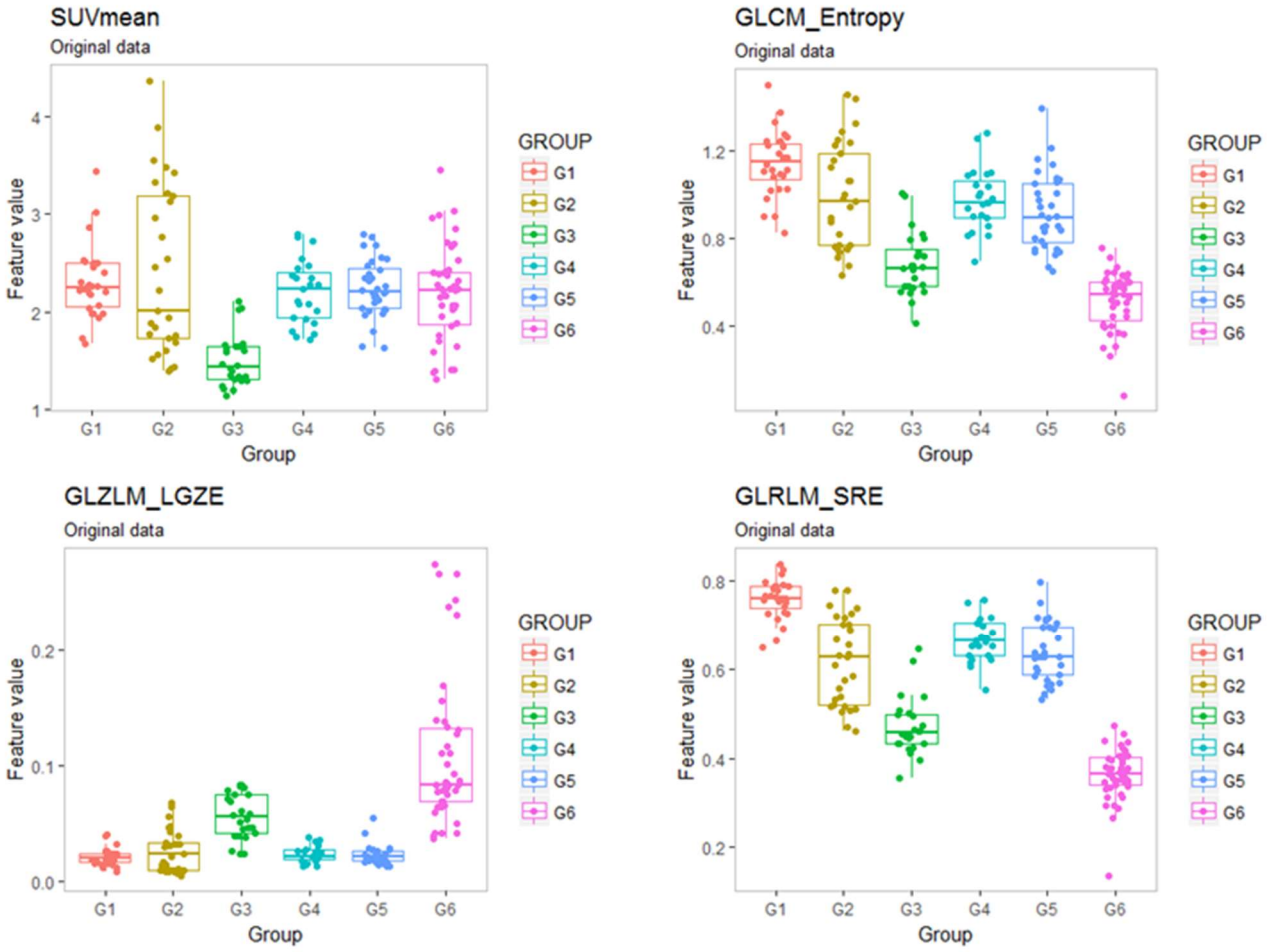


Figure 37 : Variabilité des valeurs de quatre index calculés sur les 6 cohortes : SUV_{mean}, Entropy de la matrice GLCM, LGZE (long gray level zone emphasis) de la matrice GLZLM, SRE (short run emphasis) de la matrice GLRLM.

Tableau 11 : Comparaison visuelle de la qualité des images issues des différentes cohortes sur une vue coronale.

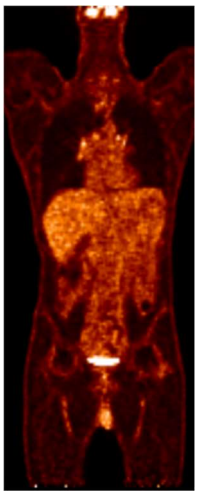
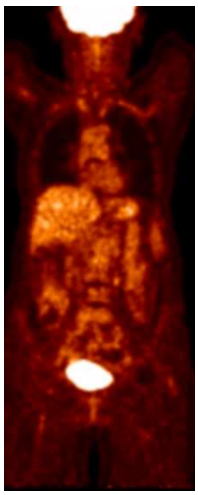
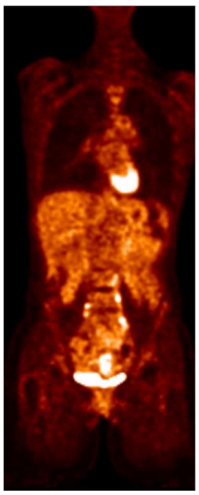
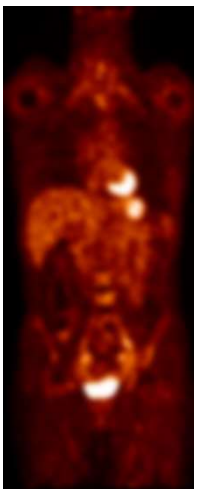
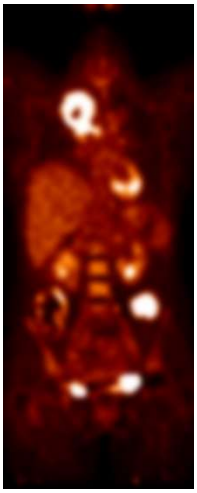
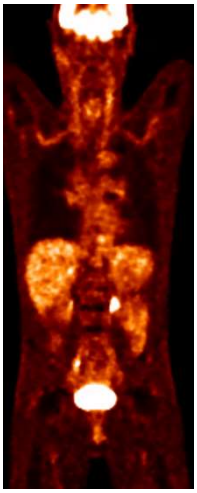
G1	G2	G3	G4	G5	G6
					

Tableau 12 : P-values des tests de Wilcoxon entre chaque cohorte deux à deux, sur les images reconstruites originales pour chaque index radiomique calculé dans le foie sain. En rose, les valeurs de p < 0,05 indiquent les index non robustes.

Feature	G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G1 vs. G5	G1 vs. G6	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G2 vs. G5	G2 vs. G6	G3 vs. G4	G3 vs. G5	G3 vs. G6	G4 vs. G5	G4 vs. G6	G5 vs. G6
SUV_{min}	0.981	< 0.001	0.887	0.257	0.484	< 0.001	0.927	0.601	0.484	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.281	0.389	0.055
SUV_{mean}	0.638	< 0.001	0.443	0.684	0.287	< 0.001	0.913	0.769	0.550	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.666	0.716	0.552
SUV_{std}	0.063	< 0.001	0.002	< 0.001	0.001	< 0.001	0.927	0.188	1.000	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.171	0.809	0.075
SUV_{max}	0.638	< 0.001	0.110	0.082	0.338	< 0.001	0.898	0.704	0.713	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.833	0.716	0.664
SUV_{peak}	0.696	< 0.001	0.490	0.324	0.568	< 0.001	0.985	1.000	0.872	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.953	0.861	0.818
TLG	0.930	< 0.001	0.526	0.239	0.455	< 0.001	0.971	0.880	0.582	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.767	0.968	0.826
HISTO_Skewness	0.241	0.058	0.048	0.002	0.448	0.495	0.360	0.063	0.713	0.992	0.336	0.343	0.305	0.276	0.026
HISTO_Kurtosis	0.593	0.364	1.000	0.539	0.153	0.784	0.583	0.983	0.442	0.792	0.915	0.615	0.806	0.382	0.581
HISTO_Entropy	0.014	0.117	0.164	0.175	< 0.001	0.462	0.421	0.318	< 0.001	0.924	0.675	< 0.001	0.716	< 0.001	< 0.001
HISTO_Energy	0.014	0.125	0.158	0.153	< 0.001	0.626	0.510	0.451	< 0.001	0.958	0.825	< 0.001	0.846	< 0.001	< 0.001
GLCM_Homogeneity	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.241	0.869	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.077	< 0.001	< 0.001
GLCM_Energy	0.008	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.661	0.369	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	0.090	< 0.001	< 0.001
GLCM_Contrast	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.305	0.892	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.083	< 0.001	< 0.001
GLCM_Correlation	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.032	< 0.001	< 0.001	0.809	< 0.001	< 0.001	0.018	0.754	< 0.001	< 0.001
GLCM_Entropy	0.009	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.841	0.369	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.150	< 0.001	< 0.001
GLCM_Dissimilarity	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.256	0.858	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.064	< 0.001	< 0.001
GLRLM_SRE	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.090	0.417	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.069	< 0.001	< 0.001
GLRLM_LRE	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.053	0.253	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.050	< 0.001	< 0.001
GLRLM_LGRE	0.672	< 0.001	0.490	0.807	< 0.001	< 0.001	0.971	0.747	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.536	< 0.001	< 0.001
GLRLM_HGRE	0.615	< 0.001	0.410	0.578	< 0.001	< 0.001	0.971	0.780	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.678	< 0.001	< 0.001
GLRLM_SRLGE	0.281	< 0.001	0.421	0.030	< 0.001	< 0.001	0.583	0.983	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.224	< 0.001	< 0.001
GLRLM_SRHGE	0.254	< 0.001	0.037	0.014	< 0.001	< 0.001	0.729	0.780	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.966	< 0.001	< 0.001

GLRLM_LRLGE	0.061	< 0.001	0.004	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.464	0.672	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.594	< 0.001	< 0.001
GLRLM_LRHGE	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.095	< 0.001	0.090	0.020	0.004	0.876	0.363	0.007	0.103	0.394
GLRLM_GLNU	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.003	< 0.001	< 0.001	0.323	< 0.001	< 0.001	0.006	0.392	< 0.001	< 0.001
GLRLM_RLNU	< 0.001	0.062	0.229	0.008	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.285	0.485	< 0.001	0.064	< 0.001	< 0.001
GLRLM_RP	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.071	0.362	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.064	< 0.001	< 0.001
NGLDM_Coarseness	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.088	< 0.001	< 0.001	0.613	< 0.001	< 0.001	0.145	0.767	< 0.001	< 0.001
NGLDM_Contrast	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.024	0.147	0.027	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.009	0.313	< 0.001	< 0.001
GLZLM_SZE	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001	0.168	0.505	0.002	< 0.001	0.003	0.779	0.617	< 0.001	0.001
GLZLM_LZE	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.141	< 0.001	< 0.001
GLZLM_LGZE	0.708	< 0.001	0.260	0.728	< 0.001	< 0.001	0.971	0.835	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.514	< 0.001	< 0.001
GLZLM_HGZE	0.593	< 0.001	0.137	0.239	< 0.001	< 0.001	1.000	0.949	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.617	< 0.001	< 0.001
GLZLM_SZLGE	0.136	0.016	0.215	0.011	< 0.001	0.003	0.522	0.835	< 0.001	0.001	< 0.001	0.008	0.355	< 0.001	< 0.001
GLZLM_SZHGE	0.036	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.898	0.601	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.018	0.582	< 0.001	< 0.001
GLZLM_LZLGE	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.493	< 0.001	< 0.001
GLZLM_LZHGE	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.210	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.008	0.025	< 0.001	< 0.001
GLZLM_GLNU	0.034	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.071	0.033	0.444	0.582	1.000	0.637
GLZLM_ZLNU	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.006	0.001	< 0.001	< 0.001	0.009	0.085	0.088	< 0.001	< 0.001
GLZLM_ZP	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.012	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.159	< 0.001	< 0.001

3.2.3 Méthodes de correction de l'effet de stratification

Les méthodes de correction de l'effet machine ont pour but de réduire l'effet de stratification observable sur les valeurs des index radiomiques. Cet effet de stratification est particulièrement visible lorsque l'on représente les histogrammes des valeurs d'un index de texture séparément sur chaque machine (Figure 38).

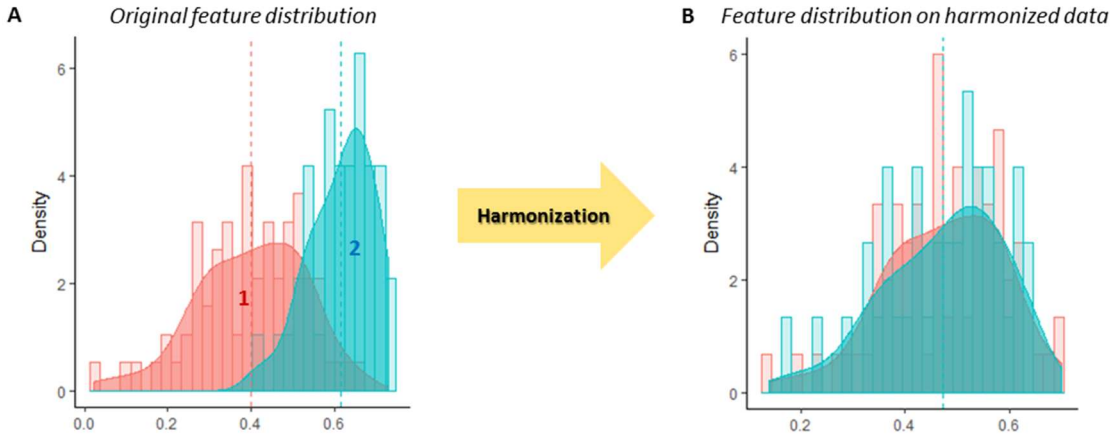


Figure 38 : Intérêt de la méthode d'harmonisation sur les distributions d'index radiomiques (A : sur les données originales acquises sur deux machines 1 et 2, on observe des distributions différentes ; B : après harmonisation, les distributions sont comparables entre les deux machines).

Différentes méthodologies d'harmonisation sont possibles : on peut standardiser les images initialement, avant l'application de l'algorithme de calcul de texture (par exemple par des méthodes de filtrage), ou post-traiter le tableau des valeurs d'index de texture (approche statistique), à la fin du processus d'analyse.

3.2.3.1 Approche par filtrage

3.2.3.1.1 Méthodologie

Les variations associées aux protocoles de reconstruction peuvent être réduites en utilisant des méthodes de post-filtrage (273, 274), permettant d'atteindre une résolution spatiale unique définie au préalable. L'inconvénient majeur de cette technique est la dégradation de la résolution pouvant être pénalisante pour une analyse de texture (275).

Nous avons développé sous Matlab un algorithme de filtrage visant à standardiser la résolution spatiale lors d'acquisitions sur différents imageurs TEP ou avec différents protocoles, à partir des images des fantômes Jazsczak et Triple Line présentés précédemment.

La première étape consiste en la détermination de la résolution spatiale des images, à partir du

fantôme Triple Line. Pour cela, des profils d'intensité ont été tracés automatiquement grâce à un algorithme de détection des points chauds pour chacune des trois lignes sources, et la largeur à mi-hauteur (FWHM) a été calculée pour chacun d'entre eux. La résolution spatiale a été définie comme la moyenne des FWHM de chacune des trois lignes (Figure 39A). La seconde étape consiste en la détermination de la fonction gaussienne nécessaire pour adapter la résolution spatiale de la série à standardiser sur la résolution de la série de référence (Figure 39A). Le profil d'intensité original des images TEP est assimilé à une fonction gaussienne f_1, le filtre est noté f_2 et l'image filtrée f_3 (Équation 14).

$$(f_1 * f_2)(x) = f_3(x) = \frac{1}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}\sqrt{2\pi}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2}\frac{x^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}\right) \qquad \text{Équation 14}$$

La relation entre la FWHM et l'écart-type de la distribution gaussienne est donnée par $\mathrm{FWHM} = 2\,\sigma\sqrt{2\ln 2}$. La fonction gaussienne, caractérisée par l'écart-type σ_2, est alors appliquée aux images du fantôme homogène (Figure 39B). Le même processus de filtrage a également été appliqué aux images du fantôme Triple Line pour contrôler la valeur finale de la résolution spatiale.

Le même processus de filtrage a été appliqué aux données de patients issus des différents centres pour lesquels les images de fantômes Triple Line et Jazsczak étaient disponibles (G2, G3, G4).

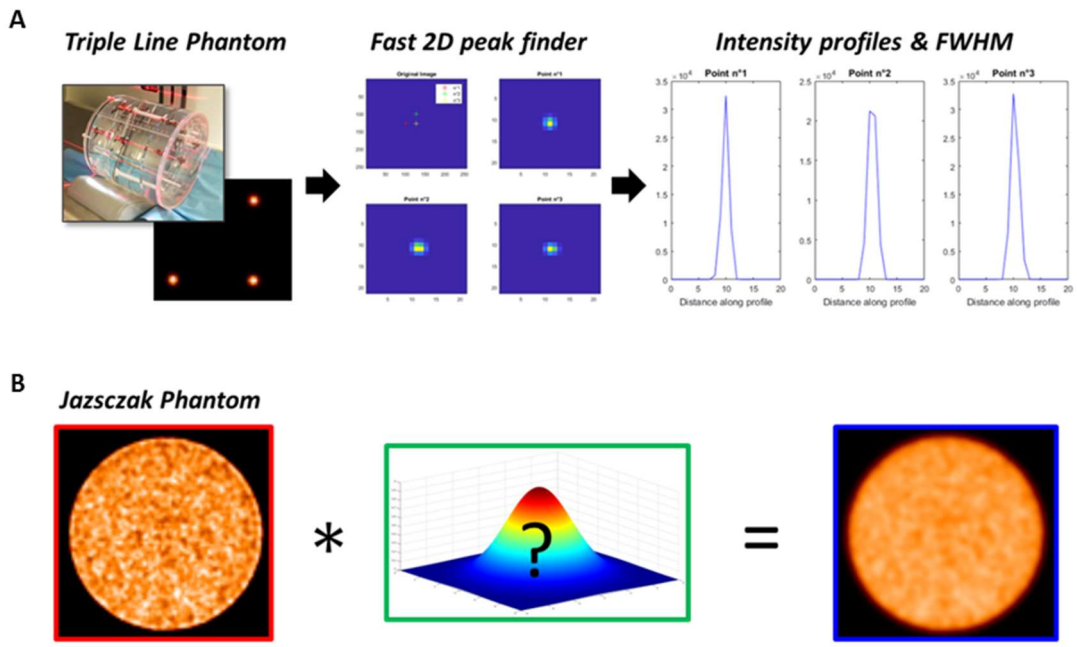


Figure 39 : Méthodologie de filtrage incluant la détermination de la résolution spatiale à l'aide du fantôme Triple Line (A), et l'application du filtre aux images du fantôme homogène (B).

3.2.3.1.2 Résultats sur fantômes, machine GE Discovery-690

Le filtrage de chacune des images du fantôme homogène acquises et reconstruites sur la machine GE Discovery-690 a été réalisé de façon à atteindre la résolution spatiale du protocole clinique A4 (7,89 mm). L'évolution du rapport signal sur bruit et de la résolution spatiale pour les différents protocoles A1 – A8 avant et après filtrage est présentée dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Résolution spatiale et rapport signal sur bruit évalué sur les images des fantômes acquis sur la machine GE Discovery-690 de Gustave Roussy, avant et après filtrage à la résolution spatiale du protocole clinique (indiqué en bleu).

Protocole	**Résolution spatiale (mm)**		**Rapport signal sur bruit**	
	Avant filtrage	*Après filtrage*	*Avant filtrage*	*Après filtrage*
A1	7,89	7,89	20,56	20,69
A2	4,34	7,89	9,17	26,15
A3	5,84	7,89	16,00	28,17
A4	7,90	7,89	25,66	25,66
A5	7,31	7,89	20,07	21,73
A6	3,39	7,89	15,38	30,22
A7	5,12	7,89	20,29	29,55
A8	7,15	7,89	27,70	33,66

On observe une réduction de la variabilité du SNR après filtrage (20,69 – 33,66). L'action principale du filtrage appliqué est de compenser le post-filtrage intégré à l'algorithme de reconstruction sur la console TEP.

Concernant les valeurs des index radiomiques, le Tableau 14 présente leur robustesse par couple de protocoles d'acquisition et de reconstruction pour les images originales, et les images filtrées pour satisfaire à la résolution spatiale du protocole A4, en comparaison avec le protocole A4. Les index robustes pour un couple de machines donné sont indiqués par une case verte, correspondant à une p-value supérieure à 0,05 pour le test de Wilcoxon réalisé entre deux protocoles. Les index non robustes sont indiqués par une case rouge, correspondant à $p < 0,05$.

Le Tableau 14 permet d'observer l'impact du filtrage en fonction des paramètres techniques modifiés, selon les différents protocoles. Pour les couples A4/A2 et A4/A3 validant l'efficacité du filtrage, seule la FWHM du filtre gaussien intégré à l'algorithme de reconstruction était modifiée. Le filtrage additionnel introduit dans l'algorithme d'harmonisation permet de compenser ce paramètre. Cependant, on remarque que lorsque les modifications de protocole sont plus complexes (introduction de la modélisation de la PSF pour les protocoles A6, A7, A8), le filtrage n'a qu'un

effet limité sur la robustesse des index. On note cependant une nette amélioration de la robustesse entre A4 et A5 grâce au filtrage, qui semble corriger l'effet introduit par l'augmentation du nombre d'itérations dans l'algorithme de reconstruction.

Parmi les 6 index de texture sélectionnés pour leur robustesse par rapport à la segmentation et à la méthode de discrétisation (244), Entropy, Homogeneity, SRE, LRE sont robustes seulement entre A4 et A2f, A4 et A3f, A4 et A5f ($p > 0.05$). LGZE et HGZE sont robustes entre A4 et A2f, A4 et A5, A4 et A5f ($p > 0.05$).

3.2.3.1.3 Résultats sur les volumes d'intérêt hépatiques, étude multicentrique

L'évaluation de l'impact du filtrage sur les images de foie n'a pu être effectuée que sur les machines pour lesquelles les données de résolution spatiale étaient disponibles. Les filtrages ont donc été effectués sur les groupes G2, G3 et G4 et les résultats des tests de Wilcoxon sont présentés dans le Tableau 15. La Figure 40 représente les valeurs des index identifiés pour leur robustesse à la segmentation et à la discrétisation dans les différentes configurations (images originales, filtrées et/ou ré-échantillonnées spatialement) dans les groupes G2, G3 et G4.

Tableau 14 : Variation des valeurs des index en fonction du protocole appliqué, sur les images du fantôme homogène avec la machine GE Discovery-690. Chaque protocole, original (ex : A1) ou filtré (ex : A1f) est présenté en comparaison avec le protocole de référence A4. Les couleurs représentent les résultats du test de Wilcoxon entre les valeurs d'index calculés par couple de protocoles. En vert, p > 0,05 (index considéré robuste au changement de protocole) ; en rouge, p < 0,05 (index considéré non robuste).

Family	Features	A4 vs. A1	A4 vs. A1f	A4 vs. A2	A4 vs. A2f	A4 vs. A3	A4 vs. A3f	A4 vs. A5	A4 vs. A5f	A4 vs. A6	A4 vs. A6f	A4 vs. A7	A4 vs. A7f	A4 vs. A8	A4 vs. A8f
1	Homogeneity	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	Correlation	V	V	V	V	V	V	V	V	V	R	V	R	V	V
	ContrastCM	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	Dissimilarity	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	ContrastDM	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
2	Energy	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	Entropy	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	Coarseness	V	R	R	V	R	V	V	V	R	R	V	V	V	R
3	SRE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	RP	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	SZE	V	V	R	V	V	V	V	V	V	R	V	R	V	R
	ZP	R	R	R	V	R	R	V	V	R	R	R	R	R	R
4	LRE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	LZE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	LZHGE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
5	LGRE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	SRLGE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	LRLGE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	LGZE	R	R	R	V	R	R	V	V	R	R	R	R	R	R
	SZLGE	V	V	R	V	V	V	V	V	V	R	V	R	V	R
6	HGRE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	SRHGE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	LRHGE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	HGZE	R	R	R	V	R	R	V	V	R	R	R	R	R	R
	SZHGE	V	V	V	V	V	V	V	V	V	R	V	R	V	R
7	GLNUr	V	V	R	V	V	V	V	V	V	R	V	R	V	R
	RLNU	V	R	R	V	R	V	V	V	R	V	V	V	V	R
	GLNUz	V	V	R	V	V	V	V	V	V	R	V	R	V	R
	ZLNU	R	R	R	V	R	V	V	V	R	R	V	R	R	R
8	SUV_{min}	R	R	R	V	R	V	R	R	R	V	R	V	V	V
	SUV_{mean}	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	R	R
	SUV_{std}	R	R	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R	V	R
	SUV_{max}	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R
	EntropyH	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	EnergyH	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
9	KurtosisH	V	V	R	V	R	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	SkewnessH	V	V	R	V	R	V	V	V	V	R	V	R	V	V
10	LZLGE	R	R	R	V	R	V	R	V	R	R	R	R	R	R

Tableau 15 : Index présentant une p-value inférieure à 0,05 (en rouge) ou supérieure à 0,05 (en vert) au test de Wilcoxon réalisé entre G2 et G4 ou G3 et G4 sur les images originales, ré-échantillonnées spatialement sur une grille cubique de 2 mm de côté, ou filtrées pour correspondre à la résolution spatiale de l'imageur correspondant à la cohorte G4.

Family	Features	G2 (original) vs. G4 (original)	G2 (resized) vs. G4 (resized)	G2 (filtered/resized) vs. G4 (resized)	G3 (original) vs. G4 (original)	G3 (resized) vs. G4 (resized)	G3 (filtered/resized) vs. G4 (resized)
1	Homogeneity						
	Correlation						
	ContrastCM						
	Dissimilarity						
	ContrastDM						
2	Energy						
	Entropy						
	Coarseness						
3	SRE						
	RP						
	SZE						
	ZP						
4	LRE						
	LZE						
	LZHGE						
5	LGRE						
	SRLGE						
	LRLGE						
	LGZE						
	SZLGE						
6	HGRE						
	SRHGE						
	LRHGE						
	HGZE						
	SZHGE						
7	GLNUr						
	RLNU						
	GLNUz						
	ZLNU						
8	SUVmin						
	SUVmean						
	SUVstd						
	SUVmax						
	EntropyH						
	EnergyH						
9	KurtosisH						
	SkewnessH						
10	LZLGE						

Au total, 26 index étaient déjà non significativement différents entre les images de G2 et de G4. Après ré-échantillonnage spatial sur une grille de 2 mm × 2 mm × 2 mm, seuls 7 index n'étaient pas significativement différents. Après filtrage pour atteindre la résolution spatiale de G4, et ré-échantillonnage spatial, 24 index n'étaient pas significativement différents entre G2 et G4. Le classement par famille d'index inter-corrélés a permis de mettre en évidence une complémentarité entre les groupes. Pour la comparaison entre G2 et G4, l'harmonisation a un effet néfaste pour les index du groupe 5, tandis qu'elle a un effet positif pour les index du groupe 7.

Seuls six index sont robustes entre les machines G3 et G4 avant toute modification des images (tous les index de l'histogramme, RLNU, et GLNUz). Cinq index de texture sont devenus non significativement différents après le ré-échantillonnage spatial (Correlation, ContrastDM, Coarseness, SRLGE, SZLGE) tandis qu'une perte de robustesse a été observée pour RLNU, GLNUz ($p < 10^{-7}$), EntropyH et EnergyH ($p < 0{,}01$). Après ré-échantillonnage spatial et filtrage, six nouveaux index de texture sont devenus robustes. Pour la comparaison entre G3 ré-échantillonné/filtré et G4 ré-échantillonné, 16 index sont non significativement différents. Seuls RLNU et GLNUz ont perdu en robustesse après application du processus.

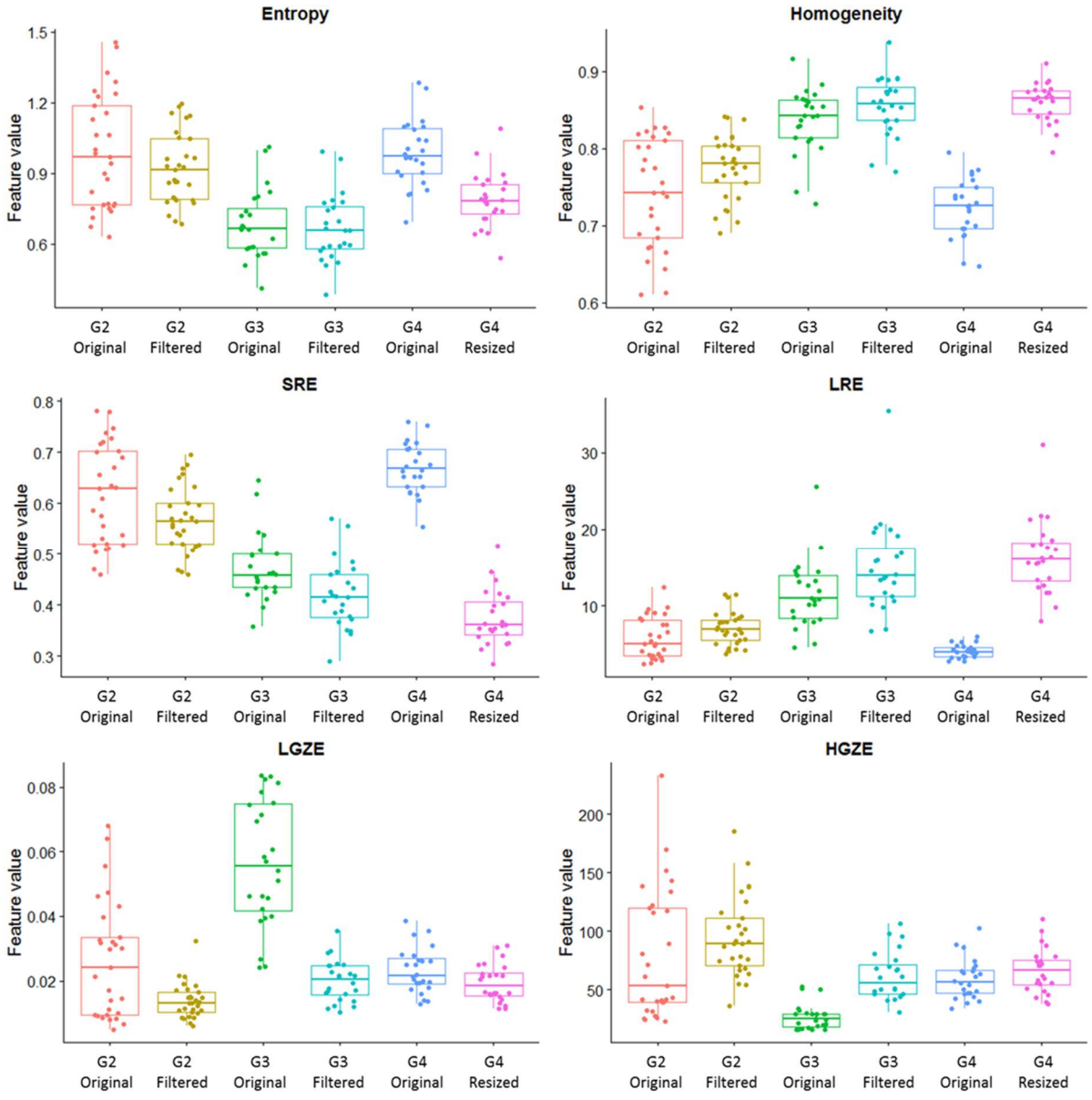


Figure 40 : Valeurs des index de texture sélectionnés pour leur robustesse face à la segmentation et à la discrétisation. Ces index ont été calculés dans les régions hépatiques tracées sur les images multicentriques issues des groupes G2 (images originales ou filtrées), G3 (images originales ou filtrées), G4 (images originales ou ré-échantillonnées spatialement). Les filtrages ont été effectués de façon à atteindre la résolution spatiale la moins bonne, obtenue pour G4.

3.2.3.1.4 Discussion : intérêt et limitations du filtrage gaussien

Un algorithme de filtrage gaussien a été développé pour harmoniser la résolution spatiale des images, et atteindre la résolution spatiale du jeu d'images le plus dégradé. Cette méthode a permis de réduire les variations de SNR (avant filtrage : 9,17 – 27,70 ; après filtrage : 20,69 – 33,66). Le filtre est particulièrement efficace sur les index radiomiques pour les protocoles A2 (5 index robustes avant filtrage, 38 après), A3 (9 index robustes avant filtrage, 35 après) et A5 (17

index robustes avant filtrage, 36 après) en comparaison avec le protocole A4 de référence sur les images de fantôme homogène acquises sur une machine GE Discovery-690. Entre les protocoles A2, A3 et A4, seule la FWHM du filtre gaussien intégré à l'algorithme de reconstruction a été modifiée (respectivement 2 mm, 4 mm et 6,4 mm). Pour le protocole A5, la modélisation de la PSF a été introduite et le nombre d'itérations a été augmenté (de 2 à 4 itérations). La méthode de standardisation proposée est donc plus efficace pour compenser la différence induite par des filtres gaussiens différents. Lorsque les variations de qualité image sont dues à des processus plus complexes, cette approche n'est pas suffisante.

La comparaison entre les images des patients issus de différents centres a montré de larges différences de robustesse entre les familles d'index. Les acquisitions de fantômes n'étant disponibles que pour 3 des 6 cohortes rétrospectives, seuls les groupes G2, G3 et G4 ont été considérés pour le processus de filtrage gaussien. Le groupe possédant la moins bonne résolution spatiale (G4) a été choisi comme référence et les images issues de G2 et G3 ont été filtrées pour atteindre cette résolution spatiale égale à 9,68 mm. La première étape de ré-échantillonnage spatial sur une grille de voxels cubiques de 2 mm de côté n'était pas suffisante pour la plupart des index. Le filtrage entre G2 et G4 a montré un impact positif pour tous les index des 1ère, 2nde, 3ème et 7ème familles (Tableau 15). Finalement, 24 index étaient non significativement différents entre G2 et G4 après ré-échantillonnage spatial et filtrage ($p > 0,05$). Seuls 6 index étaient robustes entre les images de G3 et G4. Il a été prouvé que la modélisation de la PSF a un impact majeur sur la qualité des images et les variables quantitatives en imagerie TEP (218, 275–277), qui pourrait expliquer les différences plus importantes entre G3 et G4 qu'entre G2 et G4. Comme pour G2, le ré-échantillonnage spatial n'était pas suffisant et le filtrage a permis d'obtenir les meilleurs résultats avec à la fin 16 index robustes.

Malgré l'amélioration de la robustesse dans certains cas, cette étude a prouvé que le filtrage gaussien et le ré-échantillonnage spatial ne sont pas suffisants pour harmoniser les index radiomiques entre deux séries d'images. Par exemple, aucun ajustement n'est effectué sur les efficacités de détection, différentes en fonction des imageurs. D'autre part, une limitation majeure de cette méthode est la dégradation importante de la qualité image entraînée par le filtrage, qui a pour effet de lisser l'hétérogénéité.

3.2.3.2 Approche statistique

3.2.3.2.1 Méthode ComBat

Une méthode d'harmonisation *a posteriori* appliquée aux valeurs d'index de texture et non aux images a été récemment proposée (278). Cette méthode nommée ComBat (279), dérivée des analyses de données génomiques, peut identifier une variable confondante catégorielle telle que le modèle de machine TEP, et estimer les valeurs qui auraient pu être mesurées sans l'effet de stratification. La valeur de chaque index y évaluée dans un volume j à partir d'une image acquise sur une machine i peut être écrite de la façon suivante (Équation 15) :

$$y_{ij} = \alpha + X_{ij}\beta + \gamma_i + \delta_i\varepsilon_{ij} \qquad \text{Équation 15}$$

Où α est la valeur moyenne d'un index y, X est une matrice contenant les covariables d'intérêt, β est le vecteur des coefficients de régression correspondant à chaque covariable, γ_i représente l'effet additif de l'imageur i sur les index supposés suivre une distribution normale, δ_i décrit l'effet multiplicatif de l'imageur i supposé suivre une distribution gamma inverse, et ε_{ij} est un terme d'erreur. La valeur harmonisée par la méthode Combat est définie grâce à des méthodes d'estimateurs bayésiens (Équation 16).

$$y_{ij}^{ComBat} = \frac{y_{ij} - \hat{\alpha} - X_{ij}\hat{\beta} - y_i^*}{\delta_i^*} + \hat{\alpha} + X_{ij}\hat{\beta} \qquad \text{Équation 16}$$

Où $\hat{\alpha}$ et $\hat{\beta}$ sont respectivement les estimateurs des paramètres α et β. La méthode ComBat détermine une transformation individuelle pour chaque index, basée sur l'effet *batch* observé entre les différentes machines ou protocoles d'acquisition. Cette méthode a été implémentée à l'aide du logiciel R et de la bibliothèque 'ComBatHarmonization'[3].

Cette méthode a été validée dans le tissu sain hépatique et dans des tumeurs du sein, où aucunes des neuf distributions d'index radiomiques calculées n'étaient significativement différentes entre deux départements de médecine nucléaire après harmonisation ($p < 0{,}0001$ pour plus de 4 index avant harmonisation, $p > 0{,}1$ pour les index après harmonisation). La précision dans l'identification des cancers du sein triple négatifs basée sur des seuils d'index radiomiques dérivés d'un jeu de données acquises dans un seul centre était significativement meilleure lorsque ces seuils étaient appliqués à

[3] https://github.com/Jfortin1/ComBatHarmonization/

une autre série d'images après harmonisation. En utilisant cette méthode, les analyses rétrospectives mettant en œuvre des images issues de différents imageurs semblent réalisables, et l'implémentation de l'analyse radiomique basée sur la TEP en routine clinique, jusqu'alors limitée par la variabilité des index, semble envisageable.

3.2.3.2.2 Évaluation de ComBat dans les volumes hépatiques

Nous avons dans un premier temps appliqué la méthode ComBat aux images de foies sains acquises sur les différentes machines (Figure 41).

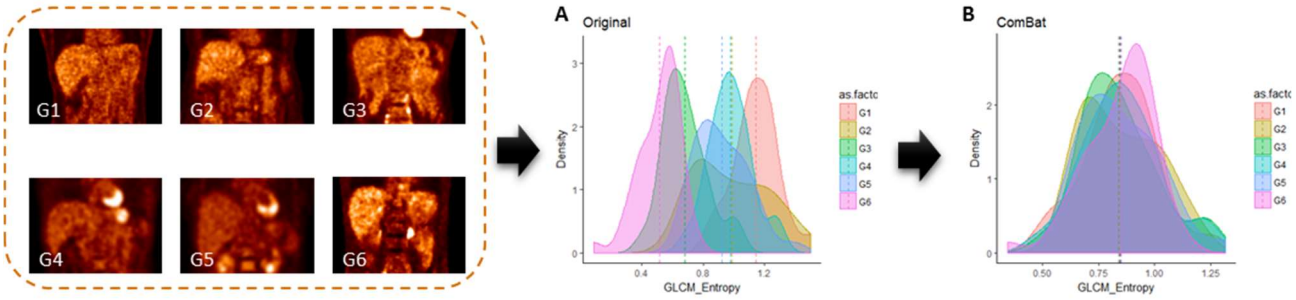


Figure 41 : Extraction de l'index Entropy de la matrice de co-occurrence à partir de volumes d'intérêt hépatiques. A : données originales ; B : valeurs de l'index après application de la méthode d'harmonisation ComBat.

Les p-values des tests de Wilcoxon réalisés entre les machines deux à deux après harmonisation des index par la méthode ComBat sont présentés, pour le foie, dans le Tableau 16. Ces résultats prouvent l'efficacité de la méthode ComBat appliquée à ces données calculées dans un milieu considéré comme homogène. Seuls 3 index (LRLGE, Coarseness et LZLGE) montrent encore des différences significatives entre certains couples de machines.

Tableau 16 : P-values des tests de Wilcoxon entre chaque cohorte deux à deux, sur des données harmonisées par la méthode ComBat pour chaque index radiomique calculé dans le foie sain. En rose, les valeurs de p < 0,05 indiquent les index non robustes.

Feature	G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G1 vs. G5	G1 vs. G6	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G2 vs. G5	G2 vs. G6	G3 vs. G4	G3 vs. G5	G3 vs. G6	G4 vs. G5	G4 vs. G6	G5 vs. G6
SUV_{min}	0.905	0.963	0.962	0.651	0.930	0.797	0.884	0.683	0.774	0.666	0.605	0.605	0.872	0.989	0.752
SUV_{mean}	0.867	0.720	0.992	0.739	0.755	0.880	1.000	0.621	0.845	0.992	0.582	0.860	0.912	0.830	0.970
SUV_{std}	0.854	0.666	0.977	0.807	0.920	1.000	0.841	0.983	0.809	0.808	0.915	0.759	0.859	0.989	0.760
SUV_{max}	0.649	0.601	0.902	0.728	0.773	0.936	0.898	0.780	0.890	0.681	0.651	0.596	0.980	0.840	0.936
SUV_{peak}	0.743	0.804	0.842	0.599	0.728	0.979	0.971	0.725	0.792	0.792	0.582	0.719	0.886	0.989	0.885
TLG	0.867	0.748	0.992	0.728	0.755	0.922	0.985	0.641	0.863	1.000	0.663	0.809	0.939	0.861	0.970
HISTO_Skewness	0.829	0.993	0.992	0.970	0.737	0.770	0.812	0.847	0.909	1.000	0.941	0.839	0.953	0.914	0.910
HISTO_Kurtosis	0.731	0.762	0.784	0.994	0.977	0.730	0.742	0.937	0.945	0.924	0.850	0.829	0.993	0.914	0.927
HISTO_Entropy	0.756	0.734	0.857	0.706	0.484	0.703	0.583	0.791	0.731	0.891	0.863	0.414	0.939	0.476	0.463
HISTO_Energy	1.000	0.963	0.992	0.717	0.552	0.784	0.729	0.869	0.663	1.000	0.915	0.561	0.953	0.467	0.503
GLCM_Homogeneity	0.930	0.515	0.977	0.739	0.986	0.811	0.971	0.892	1.000	0.666	0.837	0.429	0.886	0.946	0.744
GLCM_Energy	0.780	0.776	0.872	0.994	0.491	0.811	0.855	0.914	0.836	0.858	0.876	0.749	0.912	0.757	0.885
GLCM_Contrast	0.719	0.819	0.932	0.795	0.552	0.601	0.855	0.736	0.286	0.941	0.786	0.226	0.939	0.389	0.258
GLCM_Correlation	0.626	0.833	0.577	0.912	0.592	0.979	0.827	0.736	0.713	0.891	0.736	0.880	0.703	0.968	0.680
GLCM_Entropy	0.917	0.762	0.962	0.912	0.791	0.951	0.942	0.949	0.854	0.681	0.915	0.587	0.912	0.830	0.752
GLCM_Dissimilarity	0.792	0.680	0.947	0.739	0.800	0.894	0.898	0.892	0.713	0.760	0.954	0.399	0.899	0.809	0.596
GLRLM_SRE	0.955	0.275	0.932	0.706	0.755	0.797	0.812	0.949	0.954	0.562	0.560	0.311	0.926	0.882	0.919
GLRLM_LRE	0.384	0.762	0.798	0.994	0.101	0.936	0.622	0.802	0.792	0.891	0.863	0.779	0.980	0.231	0.450
GLRLM_LGRE	0.743	1.000	0.902	0.818	0.261	0.757	0.827	0.791	0.909	0.941	0.799	0.779	0.980	0.467	0.263
GLRLM_HGRE	0.892	0.776	0.992	0.728	0.271	0.703	0.927	0.631	0.341	0.992	0.724	0.509	0.886	0.851	0.826
GLRLM_SRLGE	0.854	0.905	0.947	0.750	0.634	0.880	0.884	0.858	1.000	0.924	0.876	0.671	0.953	0.957	0.777

GLRLM_SRHGE	0.719	0.905	0.962	0.706	0.256	0.472	0.942	0.758	0.198	0.992	0.786	0.086	0.899	0.747	0.835
GLRLM_LRLGE	0.254	0.364	0.490	0.257	0.001	0.664	0.305	0.271	0.005	0.428	0.435	0.134	0.859	0.002	0.001
GLRLM_LRHGE	0.981	0.993	0.828	0.728	0.967	0.979	0.927	0.847	0.927	0.874	0.761	1.000	0.872	0.809	0.596
GLRLM_GLNU	0.684	0.614	0.902	0.923	0.545	0.811	0.674	0.715	0.528	0.369	0.406	0.377	0.846	0.716	0.463
GLRLM_RLNU	0.930	0.480	0.872	0.558	0.617	0.757	0.729	0.621	0.836	0.744	0.954	0.789	0.953	0.925	0.801
GLRLM_RP	0.905	0.515	0.887	0.818	0.958	0.839	0.869	0.914	0.945	0.562	0.774	0.492	0.899	0.968	1.000
NGLDM_Coarseness	0.582	0.344	0.643	0.982	0.137	0.419	0.152	0.791	0.034	0.158	0.605	0.534	0.666	0.015	0.311
NGLDM_Contrast	0.756	0.515	0.670	0.830	0.711	0.894	0.869	0.903	0.748	0.908	0.786	0.709	0.780	0.788	0.877
GLZLM_SZE	0.955	0.905	0.784	0.807	0.892	0.839	0.715	0.715	0.845	0.908	0.876	0.984	0.953	0.872	0.768
GLZLM_LZE	0.420	0.335	0.293	0.568	0.576	0.866	0.421	0.362	0.731	0.441	0.571	0.719	0.716	0.726	0.720
GLZLM_LGZE	0.792	0.934	0.962	0.773	0.292	0.811	0.729	0.611	0.991	0.941	0.980	0.779	0.859	0.333	0.263
GLZLM_HGZE	0.696	0.905	0.962	0.684	0.462	0.797	1.000	0.824	0.408	0.958	0.605	0.406	0.703	0.667	0.902
GLZLM_SZLGE	0.626	0.776	0.947	0.784	0.350	0.979	0.884	0.880	0.818	0.776	0.941	0.829	0.741	0.554	0.476
GLZLM_SZHGE	0.817	0.963	0.947	0.695	0.368	0.677	0.913	0.802	0.329	1.000	0.850	0.323	0.754	0.554	0.835
GLZLM_LZLGE	0.188	0.963	0.012	0.014	0.002	0.517	0.256	0.183	0.003	0.874	0.825	0.088	0.691	0.010	0.004
GLZLM_LZHGE	0.549	0.576	0.947	0.912	0.356	0.784	0.798	1.000	0.679	0.744	0.799	0.719	0.966	0.374	0.801
GLZLM_GLNU	0.539	0.776	0.977	0.935	0.911	1.000	0.397	0.568	0.731	0.520	0.616	0.829	0.980	0.957	0.893
GLZLM_ZLNU	0.768	0.934	0.992	0.717	0.676	0.922	0.956	0.549	0.765	0.774	0.513	0.932	0.966	0.747	0.322
GLZLM_ZP	0.829	0.693	0.813	0.558	0.609	0.979	0.883	0.971	0.801	0.856	0.927	0.690	0.858	0.798	0.444

3.2.3.2.3 Évaluation de ComBat dans les tumeurs du col utérin

La méthode ComBat a également été évaluée sur la cohorte de 118 patientes atteintes de cancers du col, présentée dans la section 3.2.1. Les histogrammes associés à différents index avant, et après standardisation ComBat sont présentés sur la Figure 42.

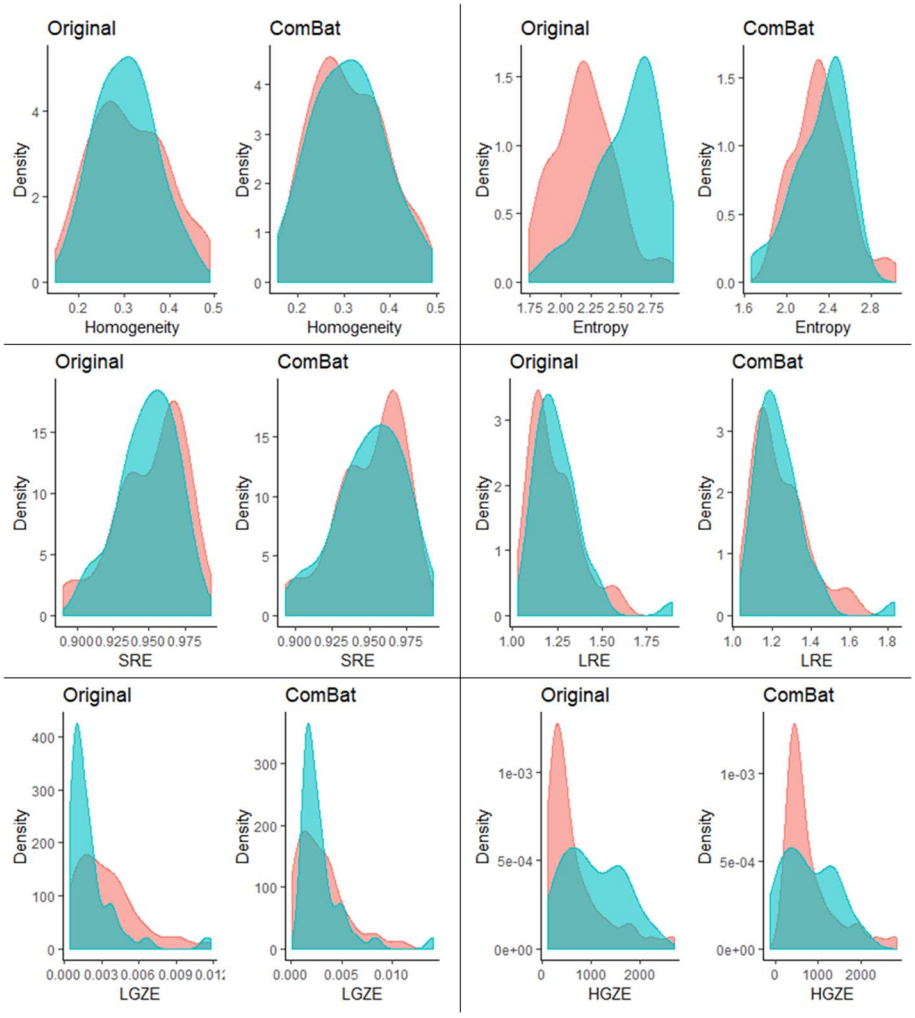


Figure 42 : Distribution des index de texture robustes à la segmentation et à la discrétisation, à partir des données originales et harmonisées par ComBat.

L'impact de la méthode ComBat sur une signature de la récidive locale des cancers du col utérin a été évalué pour deux machines TEP distinctes. Les résultats sont présentés dans le chapitre 4.1.1.

3.3 Mise en évidence de l'effet machine en IRM

La variabilité des index radiomiques en IRM a été largement reportée dans la littérature (256, 258, 259, 280). Du fait d'un grand nombre de paramètres entrant en compte dans le codage d'une séquence, les images IRM peuvent différer largement entre deux centres, même sur un modèle de machine identique. Nous avons mis en évidence ce phénomène sur des images cérébrales d'une cohorte multicentrique.

3.3.1 Matériel et méthodes

3.3.1.1 Inclusion des patients

Une première cohorte a été constituée à partir de la base de données du TCIA (*The Cancer Imaging Archive*, *The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme*, TCGA-GBM) (281, 282). Des examens d'imagerie de 262 patients atteints de glioblastomes ont été collectés. Parmi ces patients, 62 ont été exclus à cause d'une épaisseur de coupe supérieure à 3 mm sur les images ou de l'indisponibilité de la séquence 3D T1-Gd et 46 autres patients ont été exclus du fait de l'impossibilité à identifier la machine IRM utilisée pour l'acquisition. Pour les 154 patients restants, 15 machines IRM différentes ont été identifiées, incluant 9 machines 1,5T (N = 126) et 6 machines 3T (N = 28). La répartition détaillée de ces machines est présentée dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Répartition des machines IRM dans la cohorte TCGA-GBM, parmi les séquences 3D T1-Gd avec épaisseur de coupes < 3 mm, pour les images disposant des champs DICOM nécessaires à l'identification du type de machine.

Constructeur	Modèle	Champ magnétique	Nb. de patients
Philips	*Achieva*	3T	8
		1,5T	1
	Gyroscan NT Intera	1,5T	18
	T5	1,5T	2
Siemens	*Avanto*	1,5T	23
	Magnetom Vision	1,5T	11
	Sonata	1,5T	1
	Symphony	1,5T	13
	Trio	3T	5
	Verio	3T	11
GE	*Genesis Signa*	3T	1
		1,5T	43
	Signa Excite	3T	2
		1,5T	14
	Signa HDx	3T	1

Une sélection a été réalisée à partir du nombre de patients par machine. Trois machines avec un champ magnétique de 1,5T et deux machines avec un champ magnétique de 3T ont été sélectionnées pour réaliser les premières analyses : Philips Gyroscan NT Intera (N = 18), Siemens Avanto (N = 23), GE Genesis Signa (N = 43) en 1,5T ; GE Discovery MR750 (N = 10) and Siemens Verio (N = 11) en 3T.

3.3.1.2 Méthodologie d'analyse radiomique

Deux volumes d'intérêt homogènes (2,12 ± 0,04 cm^3, 975 – 12986 voxels, en fonction de la taille de la grille de voxels pour chaque machine) ont été segmentés dans des régions homogènes de la matière blanche pour chacun des patients. Le GTV a également été segmenté, manuellement à l'aide du TPS iPlan® (Brainlab, Inc, Westchester, IL) par un seul opérateur (radiothérapeute, 5 ans d'expérience).

Les index radiomiques présentés dans l'Annexe 1 ont été calculés à l'aide du logiciel LIFEx. Différentes méthodes de discrétisation ont été utilisées : discrétisation relative en 32, 64, 128, 256 niveaux de gris ou absolue entre 0 et 32767 avec 256 niveaux de gris.

L'analyse statistique a été menée de la même façon que pour les images TEP (3.2.1.1.6), avec des tests de Wilcoxon calculés entre les paires de machines pour chaque index.

3.3.2 Résultats

3.3.2.1 Variation des paramètres d'imagerie : intensité, rapport signal-sur-bruit

Les valeurs moyennes, l'écart-type ainsi que le rapport signal sur bruit dans les régions homogènes de la matière blanche ont été représentés sur la Figure 43. De larges différences sont observées notamment pour la machine GE MR750, pour laquelle les valeurs d'intensité sont près de 4 fois supérieures aux autres machines. Des différences majeures sont également reportées en termes de rapport signal sur bruit.

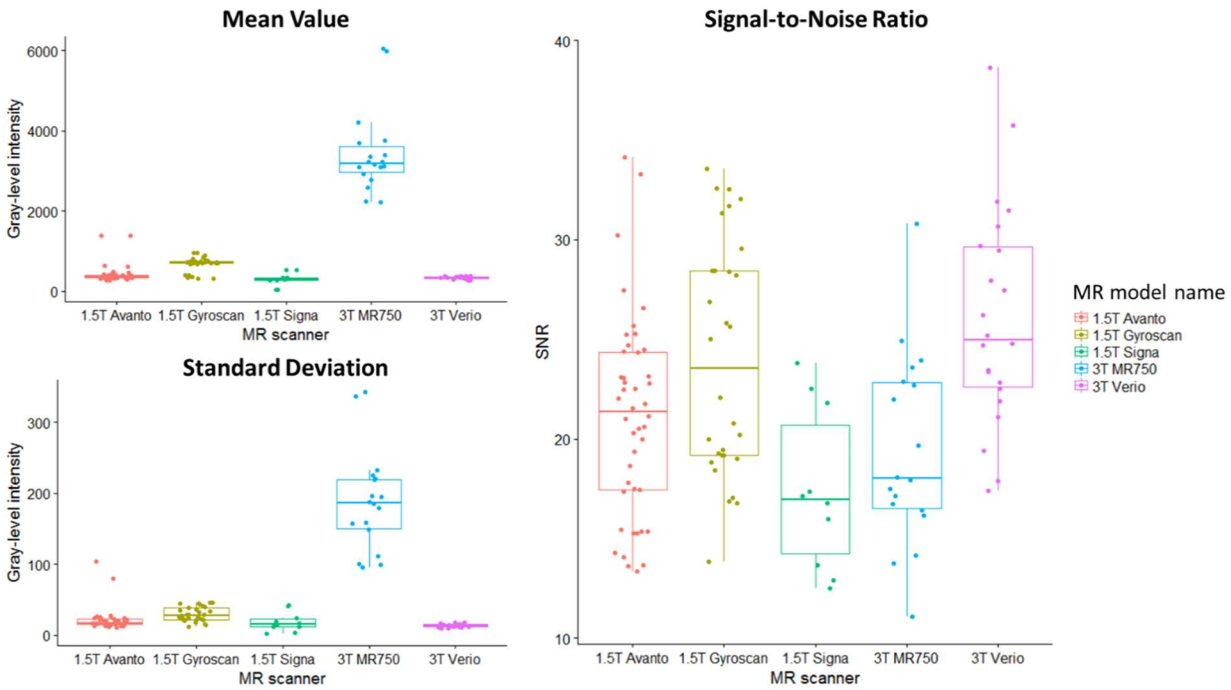


Figure 43 : Valeur moyenne, écart-type des intensités et rapport signal sur bruit calculé dans les régions d'intérêt homogènes de la matière blanche sur les images TCGA-GBM.

3.3.2.2 Variation des paramètres radiomiques

L'évaluation des index radiomiques issus des volumes d'intérêt tracés dans la substance blanche sur les 105 patients a tout d'abord été réalisée avec une discrétisation absolue en 256 niveaux de gris entre 0 et 32767. Les p-values des tests de Wilcoxon calculés entre les index issus de chaque machine sont présentés dans le Tableau 18. Seuls les index Skewness et Kurtosis issus de l'histogramme des intensités sont robustes sur tous les jeux d'images ($p > 0,05$). Les machines les plus comparables en termes d'index radiomiques sont : 1,5T Avanto vs. Signa ($p > 0,05$ pour 30 index), 1,5T Avanto vs. 3T Verio ($p > 0,05$ pour 29 index) et 1,5T Signa vs. 3T Verio ($p > 0,05$

pour 26 index). Les différences les plus grandes ont été observées pour la machine 3T MR750 avec au plus 4 index robustes avec les autres imageurs.

Lorsque les images sont regroupées par champ magnétique (1,5T vs. 3T), une forte dépendance des index au champ magnétique est observée. Seuls sept index de texture sont robustes (SRHGE, RLNU, ContrastDM, SZE, LZLGE, GLNUz, $p > 0.05$). Les quatre index issus de l'histogramme des intensités sont robustes avec ($p > 0,2$), de même que la moyenne, l'écart-type et le maximum des intensités ($p > 0,1$) entre les groupes 1,5T et 3T.

Tableau 18 : Index présentant une p-value inférieure à 0,05 (en rouge) ou supérieure à 0,05 (en vert) au test de Wilcoxon réalisé entre les paires de machines. La colonne de droite représente les p-values de la comparaison entre les 3 machines 1,5T et les 2 machines 3T regroupées.

	Avanto vs. Gyroscan	Avanto vs. Signa	Avanto vs. MR750	Avanto vs. Verio	Gyroscan vs. Signa	Gyroscan vs. MR750	Gyroscan vs. Verio	Signa vs. MR750	Signa vs. Verio	MR750 vs. Verio	1.5T vs. 3T
minValue											
meanValue											
stdValue											
maxValue											
SkewnessH											
KurtosisH											
EntropyH											
EnergyH											
Homogeneity											
Energy											
ContrastCM											
Correlation											
Entropy											
Dissimilarity											
SRE											
LRE											
LGRE											
HGRE											
SRLGE											
SRHGE											
LRLGE											
LRHGE											
GLNUr											
RLNU											
RP											
Coarseness											
ContrastDM											
SZE											
LZE											
LGZE											
HGZE											
SZLGE											
SZHGE											
LZLGE											
LZHGE											
GLNUz											
ZLNU											
ZP											

3.3.2.3 Impact de la méthode de discrétisation

Les variations de l'index Entropy dans la matière blanche entre les différentes machines sont présentées sur la Figure 44A, pour une méthode de discrétisation absolue (256 niveaux de gris). La Figure 44B présente l'index Entropy calculé avec différents niveaux de discrétisation relative. Pour 32 et 64 niveaux de gris, les variations entre les machines sont non significatives ($p > 0,05$). Cette absence de variation entre les valeurs peut être expliquée par un lissage important des images lorsque le nombre de niveaux de gris est réduit.

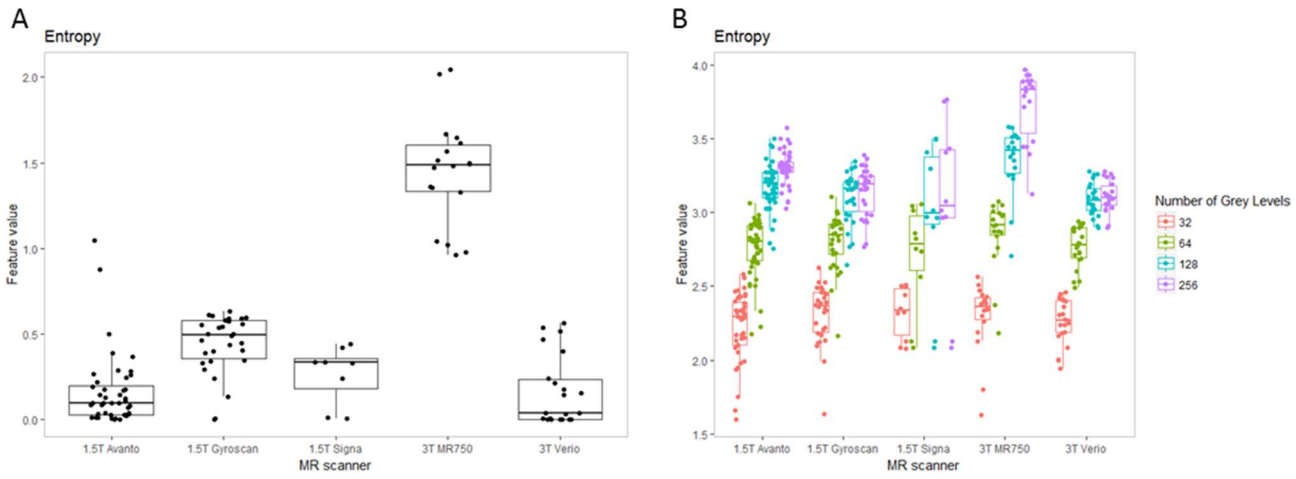


Figure 44 : Variations de l'index Entropy entre les cinq machines. A : discrétisation absolue, 256 niveaux de gris entre 0 et 32767 ; B : discrétisation relative, de 32 à 256 niveaux de gris.

La Figure 45 présente les coefficients de corrélation de Spearman calculés entre chaque index de texture calculé dans le GTV, et le volume tumoral, pour une discrétisation absolue en 256 niveaux entre 0 et 32767 (A) et une discrétisation relative en 256 niveaux (B). Comme indiqué dans la littérature concernant l'imagerie TEP (163), les index de texture sont plus corrélés au volume de la région d'intérêt lorsqu'ils sont calculés avec la méthode de discrétisation relative. Dans le cas présenté ici, seuls trois index présentent une corrélation supérieure à 0,5 avec la discrétisation absolue, contre huit index avec la discrétisation relative.

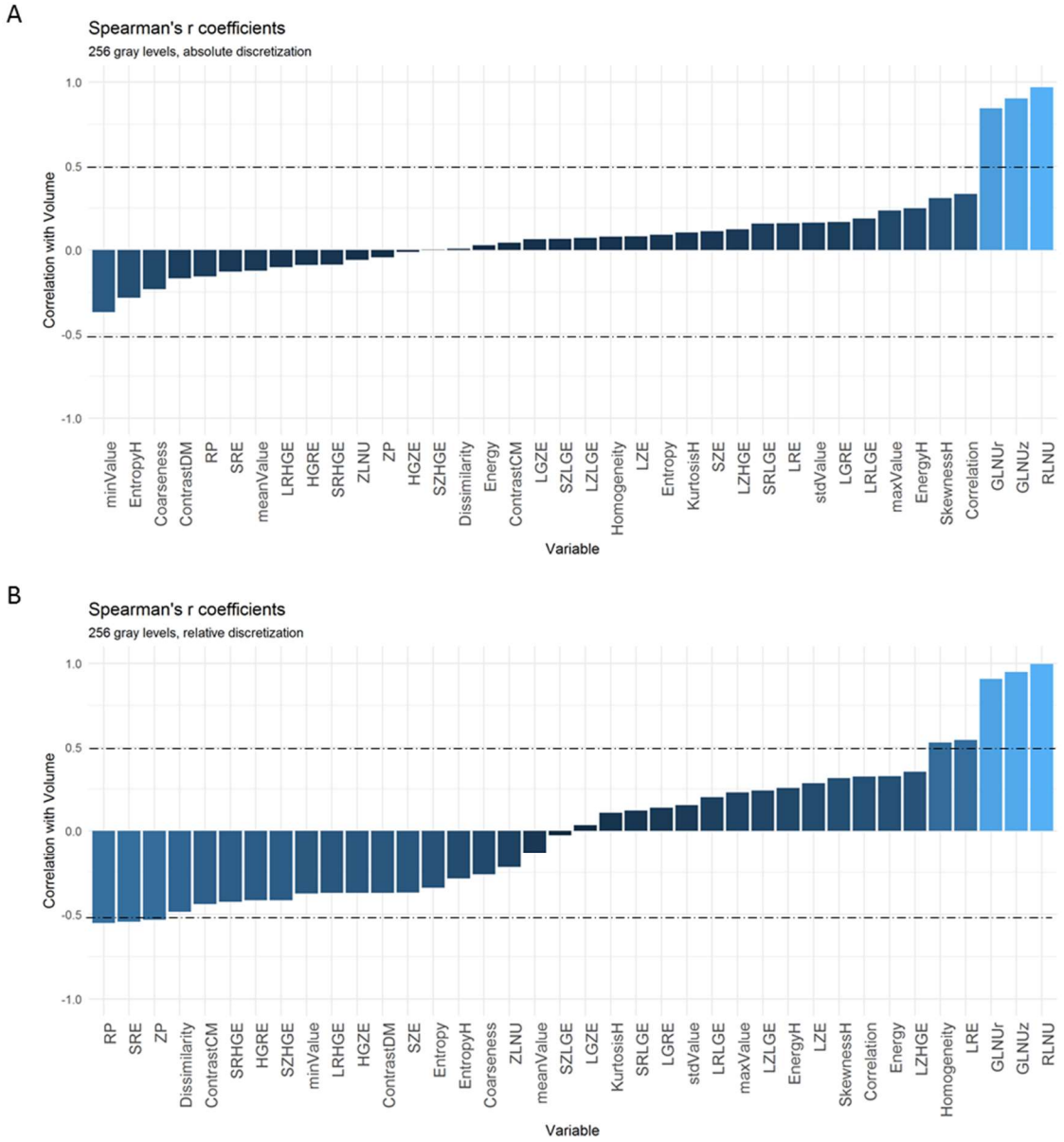


Figure 45 : Coefficients de corrélation de Spearman entre les index radiomiques et le volume tumoral. A : discrétisation absolue, 256 niveaux entre 0 et 32767 ; B : discrétisation relative, 256 niveaux.

4 Application clinique : récidive des cancers du col utérin

La principale application clinique de l'analyse radiomique étudiée au cours de cette thèse concerne les cancers du col utérin, pour lesquels Gustave Roussy est un centre de référence.

4.1 Analyse radiomique sur les images TEP pré-traitement

Différentes études ont récemment montré l'intérêt clinique de paramètres extraits de l'imagerie pour prédire la réponse au traitement des cancers du col utérin. On peut par exemple citer la taille de la tumeur, le stade FIGO et l'envahissement ganglionnaire (287–290), mais aussi des paramètres métaboliques issus de l'imagerie TEP comme le SUV_{max} (52), le volume métabolique (291) ou encore le TLG (292). L'analyse radiomique a également montré une valeur prédictive intéressante dans différentes études (268, 293–295). D'autre part, différents paramètres caractéristiques du traitement comme le volume du CTV-HR ($p < 0,0001$), le temps total de traitement ($p = 0,004$) ou la dose reçue par 90% du CTV-HR en curiethérapie ($p = 0,008$) ont aussi montré leur potentiel pour prédire le contrôle local (296).

Outre l'analyse d'images, des paramètres biologiques peuvent aboutir à des scores prédictifs de la réponse au traitement. Par exemple, la neutrophilie est un syndrome paranéoplasique reporté dans différents types de tumeurs. Différentes études menées à Gustave Roussy ont montré l'intérêt majeur de la neutrophilie comme biomarqueur pronostique dans le cancer du col (297), ainsi que pour d'autres localisations (298–301).

Les résultats de ces différentes études démontrant la performance de signatures de la réponse au traitement suggèrent qu'une association de variables issues de différentes catégories (mesures géométriques simples réalisées sur les séquences d'imagerie anatomique, imagerie quantitative de type radiomique, facteurs dosimétriques, biologie) pourraient être à même d'améliorer le pouvoir prédictif de ces modèles. Nous avons réalisé au cours de cette thèse différentes études visant à démontrer dans un premier temps l'intérêt de la radiomique seule comme prédicteur de la réponse au traitement, puis l'intérêt de son association avec un paramètre biologique. Une dernière étude, réalisée en collaboration avec un médecin nucléaire fait un lien entre le signal TEP mesuré dans la moelle osseuse et la biologie. L'ensemble de ces études, auxquelles j'ai participé, sont détaillées dans les paragraphes qui suivent.

4.1.1 Détermination d'une signature de la récidive loco-régionale par analyse de texture

L'objectif principal de cette étude publiée dans le journal Oncotarget en 2017 est la détermination d'une signature de la récidive locorégionale des cancers localement avancés du col utérin à partir d'une analyse radiomique effectuée sur des images TEP pré-traitement (268).

4.1.1.1 Inclusion des patientes

La cohorte rétrospective de 118 patients présentée dans le chapitre 3.2.1 a été utilisée pour cette étude clinique. Les caractéristiques d'acquisition des images ont été présentées dans le paragraphe 3.2.1.1.2.

4.1.1.2 Analyse radiomique

L'analyse radiomique a été effectuée à l'aide du logiciel LIFEx (302) en suivant la méthode décrite dans la section 3.2.1. La tumeur primitive a été délinéée de manière semi-automatique par un opérateur unique (physicien, 3 ans d'expérience) en utilisant un seuil à 40% du SUV_{max} à l'intérieur d'un volume d'intérêt manuel. Une attention particulière a été portée aux tumeurs situées au contact de la paroi vésicale en raison de l'importante hyperfixation urinaire. Le volume d'intérêt tumoral (VOI-T) a été systématiquement vérifié par un médecin nucléaire (5 ans d'expérience) et parfois manuellement ajusté afin d'éviter les biais liés à la proximité de la vessie et à l'effet de volume partiel pouvant en résulter.

Pour chaque VOI-T, cinq index conventionnels et du premier ordre ont été extraits : SUV_{mean}, SUV_{max}, SUV_{peak}, MTV et TLG. Les intensités ont ensuite été discrétisées en 128 niveaux de gris en utilisant la méthode absolue (163). Les bornes minimale et maximale ont été fixées à 0 et 40 unités SUV entraînant un pas de 0,3 SUV. La borne maximale a été choisie de façon à inclure la totalité des valeurs de SUV présentes dans la cohorte. Trois matrices de texture ont été calculées dans chaque VOI-T : GLCM, GLRLM, GLSZM. Les matrices GLCM et GLRLM ont été calculées dans 13 directions afin de considérer toutes les directions indépendantes entre un voxel et ses 26 voisins (251). Les index de texture analysés correspondaient finalement à la valeur moyenne sur ces 13 directions. Six index de texture ont enfin été conservés pour l'analyse statistique comme suggéré par Orlhac *et al.* (244) : Homogeneity, Entropy de la matrice GLCM ; Short-Run Emphasis (SRE), Long-Run Emphasis (LRE) de la matrice GLRLM ; Low Gray-level Zone Emphasis (LGZE), High Gray-level Zone Emphasis (HGZE) de la matrice GLZLM. Les définitions de chacun des index sont présentées dans (244) et en Annexe 1.

4.1.1.3 Analyse statistique

Les patientes ont été séparées en deux groupes G1 et G2, en fonction de la machine TEP utilisée pour l'acquisition tout comme dans la section 3.2.1. Dans un premier temps, une analyse univariée a été effectuée pour évaluer la capacité de chaque index à prédire la récidive loco-régionale séparément dans G1 et G2. Pour cela, les p-values des tests de Wilcoxon ont été calculées entre les index calculés dans VOI-T chez les patientes récidivant et celles ne récidivant pas. Une analyse ROC avec calcul d'AUC a également été réalisée en utilisant la librairie 'pROC' du logiciel R. Les intervalles de confiance à 95% (C.I.) ont été calculés. Pour évaluer l'influence du nombre de patients différent dans chacun des deux groupes sur l'analyse univariée, 100 sous-ensembles de 39 patients de G1 ont été tirés aléatoirement afin que le nombre de patients soit identique entre les deux groupes, et la p-value de chaque index a été calculée pour tous les tirages.

Une régression logistique a ensuite été réalisée afin d'évaluer l'apport de la combinaison des index pour prédire la récidive locale, et déterminer une signature prédictive pour chaque groupe. Un algorithme de sélection récursive des index du modèle utilisant le critère d'information d'Akaike (AIC, librairie 'MASS') a été appliqué pour déterminer la meilleure signature multivariée à 4 index pour chaque groupe séparément (303, 304), successivement utilisé comme cohorte d'entraînement et cohorte de validation : (i) G1 pour l'entraînement et G2 pour la validation du modèle, (ii) G2 pour l'entraînement et G1 pour la validation du modèle. L'AIC est une mesure de la qualité relative de modèles statistiques basée sur la théorie de l'information, et dont l'expression est donnée par l'équation Équation 17.

$$\mathrm{AIC} = 2\mathrm{k} - 2\ln(\mathrm{L}) \qquad \text{Équation 17}$$

Où k est le nombre de paramètres à estimer du modèle, et L est le maximum de sa fonction de vraisemblance. Le modèle sélectionné est celui qui aura la plus faible valeur d'AIC. Cette méthode donne le meilleur compromis entre la complexité du modèle et ses performances, en limitant le nombre de paramètres pour réduire le risque de sur-apprentissage. Enfin, des tests de Delong ont été réalisés entre les AUC des signatures à 4 index extraites de l'analyse multivariée, et l'AUC du SUV_{max} seul.

4.1.1.4 Résultats

4.1.1.4.1 Caractéristiques cliniques des patientes

Les caractéristiques cliniques des patientes sont résumées dans le Tableau 19. Les volumes tumoraux n'étaient pas significativement différents entre chaque groupe ($p = 0,2$), avec $39,9 \pm 23,1$ mL pour G1 et $39,0 \pm 38,9$ mL pour G2. Aucune différence significative n'a été observée entre les histologies et stades des deux groupes.

Tableau 19 : Caractéristiques des 118 patientes incluses dans l'étude radiomique TEP baseline visant à prédire la récidive loco-régionale ? des cancers du col utérin

Caractéristique	**Valeur**	**Taux**
Age	48,5 ± 11,1 ans (27,1-83,0 ans)	
Stade FIGO		
Ib1	6	5,1%
Ib2	30	25,4%
IIa	7	5,9%
IIb	61	51,7%
IIIa	0	0%
IIIb	9	7,6%
IVa	4	3,5%
IVb	1	0,8%
Histologie		
Epidermoïde	96	81,4%
Adénocarcinome	22	18,6%
Imageur TEP		
Siemens Biograph	79	66,9%
GE Discovery 690	39	33,1%

4.1.1.4.2 Analyse univariée

À partir de l'analyse univariée, 8 index ont montré une capacité à prédire la récidive loco-régionale dans G1 (Tableau 20) : SUV_{mean}, SUV_{max}, SUV_{peak}, MTV, LGZE et HGZE ($p < 0,05$) et TLG, Entropy ($p < 0,01$). Aucun des index calculés n'a montré de différences significatives entre récidive et non-récidive dans G2, mais l'index Entropy avait la p-value la plus faible ($p = 0,052$) et la meilleure AUC (AUC = 0,70). Aucun index n'était capable de prédire la récidive dans une sous-cohorte réduite de G1, incluant le même nombre de patientes que dans G2.

Tableau 20 : P-values, AUC et intervalles de confiance entre les patientes avec récidive et sans récidive dans VOI-T. Les p-values en gras sont significatives (p < 0,05).

Index	VOI-T G1 (N = 79)			VOI-T G1 (N = 39)	VOI-T G2 (N = 39)		
	p-value	*AUC*	*95% C.I.*	*p-value*	*p-value*	*AUC*	*95% C.I.*
SUV_{mean}	**0,025**	0,65	0,52-0,78	0,226	0,104	0,67	0,49-0,84
SUV_{max}	**0,022**	0,66	0,53-0,79	0,260	0,104	0,67	0,49-0,84
SUV_{peak}	**0,014**	0,67	0,54-0,80	0,226	0,199	0,63	0,45-0,81
MV	**0,021**	0,66	0,54-0,78	0,206	0,391	0,59	0,40-0,77
TLG	**0,001**	0,72	0,61-0,84	0,091	0,221	0,63	0,44-0,81
Homogeneity	0,202	0,59	0,45-0,72	0,425	0,142	0,65	0,48-0,83
Entropy	**0,004**	0,70	0,57-0,82	0,160	0,052	0,70	0,52-0,87
SRE	0,375	0,56	0,43-0,69	0,470	0,168	0,64	0,47-0,82
LRE	0,404	0,56	0,43-0,69	0,473	0,178	0,64	0,46-0,81
LGZE	**0,026**	0,65	0,52-0,78	0,262	0,091	0,67	0,50-0,84
HGZE	**0,026**	0,65	0,52-0,78	0,263	0,118	0,66	0,49-0,83

4.1.1.4.3 Analyse multivariée

En utilisant l'algorithme de sélection de variables par AIC sur tous les index calculés, deux signatures ont été identifiées, selon le groupe sur lequel le modèle a été entraîné (Équation 18 avec entraînement sur G1 et Équation 19 avec entraînement sur G2) :

$$-11{,}27 + 3{,}57 \cdot \text{Entropy} - 1{,}02 \cdot \text{SUV}_{\text{mean}} + 0{,}72 \cdot \text{SUV}_{\text{max}} - 22{,}08 \cdot \text{SRE} \qquad \text{Équation 18}$$

$$-13{,}83 + 1{,}19 \cdot \text{SUV}_{\text{peak}} + 12{,}70 \cdot \text{Homogeneity} + 87{,}28 \cdot \text{LGZE} - 0{,}01 \cdot \text{HGZE} \qquad \text{Équation 19}$$

Les courbes ROC montrant la performance de chacun de ces modèles pour prédire la récidive loco-régionale sont présentées sur la Figure 46. La signature entraînée sur G2 (Équation 19) peut distinguer récidive et non-récidive dans G2 (AUC = 0,86, C.I. : 0,75–0,97) et est validée dans G1 (AUC = 0,76, C.I. : 0,66–0,87). La performance de la signature entraînée dans G1 (Équation 18) est moindre. L'AUC vaut 0,77 (C.I. : 0,67–0,88) dans G1 et 0,63 (C.I. : 0,43–0,82) dans G2. La p-value du test de Delong est statistiquement significative entre l'AUC du SUV_{max} et l'AUC de la signature multivariée entraînée sur G2, dans chacun des groupes (G1 : p = 0,022 ; G2 : p = 0,030).

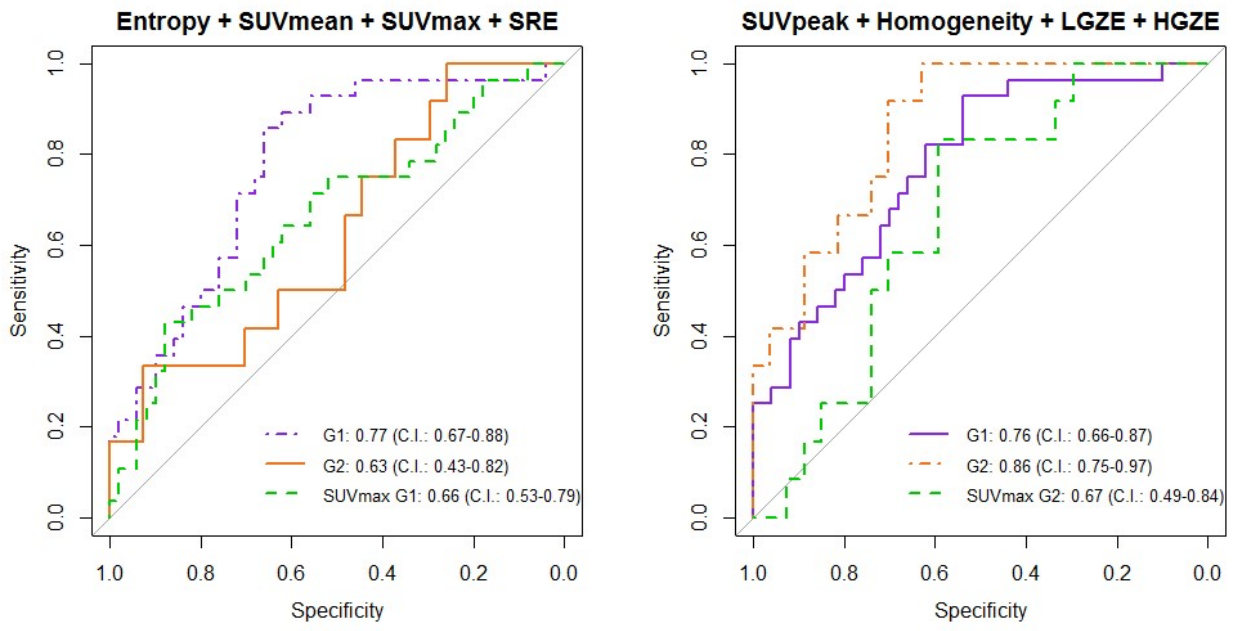


Figure 46 : Courbes ROC issues de l'analyse multivariée avec G1 pour l'entraînement, G2 pour la validation du modèle (gauche) ou G2 pour l'entraînement, G1 pour la validation (droite). Les courbes ROC correspondant au SUV_{max} issues de l'analyse univariée sont aussi présentées (en vert), ainsi que les valeurs d'AUC et intervalles de confiance.

4.1.1.4.4 Impact de la standardisation statistique par la méthode ComBat

L'analyse clinique a également été effectuée sur des valeurs d'index radiomiques corrigées de l'effet de stratification inter-machine par la méthode ComBat non paramétrique, décrite dans le chapitre 3.2.3.2.

La méthodologie de réduction de variables basée sur l'AIC (4.1.1.3) a ainsi été utilisée sur $G1_{ComBat}$ et $G2_{ComBat}$ afin d'obtenir des signatures propres à ces deux groupes, et évaluer l'apport de la méthode d'harmonisation. Les signatures entraînées sur $G1_{ComBat}$ (Équation 20) et $G2_{ComBat}$ (Équation 21) ont été évaluées sur le groupe complémentaire.

$$37{,}46 - 0{,}26 \cdot \mathrm{SUV_{mean}} + 0.21 \cdot \mathrm{SUV_{peak}} - 32{,}91 \cdot \mathrm{SRE} - 5{,}10 \cdot \mathrm{LRE} \qquad \text{Équation 20}$$

$$-24{,}33 + 0{,}08 \cdot \mathrm{SUV_{mean}} + 7.64 \cdot \mathrm{Homogeneity} - 0{,}34 \cdot \mathrm{Entropy} + 23{,}41 \cdot \mathrm{SRE} \qquad \text{Équation 21}$$

Le Tableau 21 résume les résultats de l'analyse multivariée sur les données issues de la méthode ComBat. Les modèles établis sur les données harmonisées ne sont pas validés dans le groupe complémentaire, avec des valeurs d'AUC inférieures à 0,55.

Tableau 21 : AUC et intervalles de confiance à 95% des courbes ROC pour la prédiction de la récidive. Les signatures entraînées sur $G1_{ComBat}$ et $G2_{ComBat}$ ont été testées sur $G1_{ComBat}$ et $G2_{ComBat}$.

	$G1_{ComBat}$		**$G2_{ComBat}$**	
	AUC	*95% C.I.*	*AUC*	*95% C.I.*
Signature entraînée sur $G1_{ComBat}$	0,82	0,71–0,92	0,52	0,19–0,86
Signature entraînée sur $G2_{ComBat}$	0,55	0,38–0,72	0,74	0,59–0,89

4.1.1.5 Discussion

Cette étude, réalisée dans deux cohortes de patientes institutionnelles avec des images acquises sur deux machines TEP différentes, a montré que certains index radiomiques issus de cette modalité sont capables de prédire la récidive loco-régionale des cancers du col utérin. La signature multivariée entraînée sur G2 puis validée sur G1 présente respectivement des AUC de 0,86 et 0,76. Cette signature est plus performante que le SUV_{max} à la fois sur G1 et G2 pour prédire la rechute loco-régionale (test de Delong, $p < 0,05$). Dans la littérature, il a également été reporté que le SUV_{max} et le SUV_{mean} ne permettaient pas de différencier significativement la réponse complète des réponses partielles ou progressions (SUV_{max} : $p = 0,15$ et SUV_{mean} : $p = 0,29$ sur une étude incluant 20 patientes) (165), ni de prédire la survie sans progression (respectivement $p = 0,20$ et $p = 0,15$) ou le contrôle loco-régional (respectivement $p = 0,29$ et $p = 0,21$ sur un groupe de 69 patientes) (295) tandis que différents index de texture montraient des résultats significatifs. Une comparaison directe de ces résultats avec notre étude est cependant impossible, du fait de méthodologies et de cohortes différentes.

Bien que de nombreuses études aient prouvé des corrélations entre l'hétérogénéité tumorale mesurée par analyse radiomique TEP et la réponse au traitement, une attention particulière doit être portée à la méthodologie (6, 192). Comme cela a été souligné dans la littérature, les valeurs d'index radiomiques sont hautement dépendantes de la méthode de segmentation (239, 240, 244, 247, 248). À partir de 41 index calculés, la présente analyse n'a été menée que sur les neuf index sélectionnés pour leur robustesse par rapport à la segmentation et à la méthode de discrétisation, ainsi que leurs faibles inter-corrélations pour limiter les biais (244). De plus, une grande variabilité a été observée dans les volumes tumoraux ($39,8 \pm 30,8$ mL). La méthode de discrétisation absolue permet de limiter la corrélation entre index de texture et volume métabolique comme indiqué dans (163).

En analyse univariée, huit index ont été identifiés comme prédictifs de la récidive locale dans G1,

mais aucun dans G2. Le nombre réduit de patientes dans la cohorte G2 pourrait expliquer ce point, comme suggéré par l'analyse univariée réalisée dans un sous-ensemble de G1 incluant le même nombre de patientes que dans G2. Dans G2, la plus grande AUC et la plus petite p-value ont été reportées pour l'index Entropy de la matrice de co-occurrence (AUC = 0,70 ; p = 0,052). La valeur d'AUC est plus élevée que celle reportée dans l'étude de Yang *et al.* (293) dans les deux groupes (0,70 vs. 0,66), mais cette différence n'est sans doute pas significative. Dans la littérature, il a été montré que l'Entropy calculée sur des images TEP permet de mettre en évidence des différences entre des régions présentant différents arrangements cellulaires identifiés sur des coupes anatomo-pathologiques, suggérant que la texture TEP peut traduire l'hétérogénéité cellulaire et apporter une information additionnelle sur l'agressivité tumorale (252). Contrairement à l'étude de Yang *et al.* (293), nous avons observé une corrélation significative entre les valeurs de SUV et la réponse au traitement, comme cela a déjà été reporté dans la littérature (287, 288, 305–308). Cependant, notre étude comporte des différences majeures concernant la cohorte de patientes, avec un nombre plus important de stades plus avancés dans (293). D'autre part, la méthodologie de calcul des index ainsi que les protocoles d'acquisition TEP sont différents.

Dans l'analyse multivariée, le choix d'une double réduction de variables, à la fois par une étude méthodologique puis dans l'analyse statistique grâce au critère d'Akaike a été effectuée pour réduire le risque de sur-apprentissage du fait d'un nombre réduit de patientes. Il est à noter que l'algorithme d'Akaike utilisé pour établir cette signature multivariée peut conduire à des modèles avec des valeurs d'AIC proches, pouvant avoir des capacités de généralisation différentes. Nous avons prouvé que la combinaison de quatre index radiomiques identifiée par sa valeur d'AIC la plus faible est prédictive de la réponse au traitement. À notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant la combinaison entre texture et SUV pour prédire la récidive des cancers du col utilisant deux cohortes où les images ont été acquises sur des machines TEP différentes. Les résultats obtenus par analyse multivariée sont différents selon la cohorte d'apprentissage choisie. Le modèle entraîné sur G1 est constitué d'Entropy, SUV_{mean}, SUV_{max}, SRE (AUC = 0,77) tandis que le modèle entraîné sur G2 est composé de SUV_{peak}, Homogeneity, LGZE et HGZE (AUC = 0,86). On note ainsi l'existence d'une certaine corrélation entre certains index de chaque signature (notamment SUV_{mean} et SUV_{max}). Les valeurs d'AUC les plus élevées sont obtenues en utilisant G2 pour la construction du modèle, et G1 pour sa validation (respectivement AUC = 0,86 et 0,76). Cette signature entraînée sur G2 a montré des résultats prédictifs significativement meilleurs que le SUV_{max}, indicateur couramment reporté à ce jour dans les comptes-rendus de médecine nucléaire.

Ces résultats suggèrent que les imageurs récents, caractérisés par de meilleures sensibilité et résolution spatiale, sont plus sensibles à l'hétérogénéité tumorale, et permettent ainsi d'obtenir des signatures radiomiques plus discriminantes. D'autres paramètres tels que l'activité injectée ou le temps par pas d'acquisition pourraient également avoir influencé la signature radiomique en faveur de G2.

Une cohorte de validation totalement indépendante serait nécessaire pour accroître la validité statistique de cette signature. La constitution d'une cohorte multicentrique initiée au cours de cette thèse auprès de plusieurs centres français a permis de mettre en évidence les difficultés d'ordre méthodologique telles que la non-standardisation des protocoles pour laquelle des travaux sont en cours (6), mais aussi les difficultés juridiques liées à l'échange de données médicales nécessitant des développement majeurs pour accélérer la recherche en imagerie et en radiothérapie (309). La mise en place de réseaux collaboratifs de partage d'images tels que la *German National Cohort* (310) ou le *Quantitative Imaging Network* (311) faciliterait l'échange de données en fixant le cadre juridique du partage d'informations médicales entre les centres.

D'autre part, la méthode de normalisation des résultats des index radiomiques testée n'a pas montré de résultats satisfaisants sur cette cohorte. En effet, aucune signature n'est validée sur le groupe complémentaire. La méthode ComBat agit sur les valeurs des index radiomiques afin de standardiser leurs distributions entre différents groupes associés à différentes machines ou protocoles d'acquisition. Ici, les différences majeures entre les images de G1 et de G2 pourraient expliquer l'inefficacité de cette technique, contrairement aux résultats prometteurs montrés dans la littérature (278). D'autres méthodes de détermination du modèle prédictif doivent également être testées sur ce jeu de données normalisé.

4.1.2 Association entre radiomique et neutrophilie

L'objectif de cette étude, publiée dans le journal *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* en 2017 (254), est de montrer comment l'association entre radiomique et biologie pourrait améliorer la prédiction de la survie après traitement dans les cancers du col de l'utérus localement avancés.

4.1.2.1 Matériel et méthodes

4.1.2.1.1 Inclusion des patientes

Cette analyse est basée sur la même base de données que celle précédemment décrite (268). De la

même façon, la cohorte d'apprentissage (TS) incluait les patientes dont les images ont été acquises sur la machine TEP Siemens Biograph ; la cohorte de validation a été constituée des patientes dont les images ont été acquises sur la machine TEP GE Discovery-690.

4.1.2.1.2 Données biologiques

Les comptes rendus d'analyses biologiques utilisés pour cette étude ont été obtenus avant tout acte chirurgical, chimiothérapie et radiothérapie, et ont tous été réalisés à Gustave Roussy. Le seuil caractérisant la neutrophilie a été fixé à 7,0 G/L (298). L'anémie a été définie comme un taux d'hémoglobine inférieur à 12,0 g/dL. Les patientes ayant reçu des corticostéroïdes, traitées pour une maladie immunitaire, ou présentant une infection ou un syndrome inflammatoire aigu ont été exclues. La survie a été définie comme la durée s'écoulant entre la date de début de la radiothérapie externe et la date de décès pour la survie globale, et la date de récidive loco-régionale pour le contrôle local.

4.1.2.1.3 Score NSG et analyse statistique

Le score NSG (Neutrophil SUV Grade) a été défini à partir de deux paramètres : la neutrophilie et un index issu de l'imagerie TEP, l'analyse radiomique ayant été menée de la même façon que dans la partie 3.2.1. À partir de la cohorte d'apprentissage, l'index radiomique maximisant l'AUC de la courbe ROC pour le contrôle local à 3 ans a été déterminé et sa corrélation avec le taux de neutrophiles calculé par un test de Pearson. Le seuil optimal de cet index a finalement été déterminé à partir du score de Youden (noté J, Équation 22), qui maximise la somme de la sensibilité (Se) et de la spécificité (Sp) :

$$\mathrm{J} = \mathrm{Se} + \mathrm{Sp} - 1 = \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs}} + \frac{\text{vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs}} - 1 \qquad \text{Équation 22}$$

Le NSG a été défini comme :

- NSG = 0 : absence de neutrophilie et bas risque déterminé à partir de l'index TEP
- NSG = 1 : neutrophilie ou haut risque déterminé à partir de l'index TEP
- NSG = 2 : neutrophilie et haut risque déterminé à partir de l'index TEP

Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été comparées en utilisant le test du log-rank pour l'analyse univariée. L'analyse multivariée a été menée à partir des variables pour lesquelles la p-value était inférieure à 0,15 dans l'analyse univariée et un modèle de Cox a été utilisé. Cette analyse a été d'abord effectuée dans TS, puis dans VS, pour évaluer la robustesse des résultats.

4.1.2.2 Résultats

4.1.2.2.1 Caractéristiques des patientes

Sur les 118 patientes initialement identifiées, seules 108 d'entre elles disposaient d'une analyse biologique réalisée à Gustave Roussy, 69 d'entre elles avec des images acquises sur la machine Siemens (TS, 64%) et 39 d'entre elles sur la machine GE (VS, 36%). Les caractéristiques des patientes sont présentées dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Caractéristiques des patientes de la population globale, du set d'entraînement et du set de validation concernant l'analyse de l'association entre imagerie TEP et marqueurs sanguins. Les caractéristiques relevées sur les analyses biologiques ainsi que les données de survie sont également présentées.

Caractéristiques		**Population globale**	**Entraînement**	**Validation**	*p (chi-2 & t-test)*
		n (%) or median [range]			
Patients characteristics					
Nombre de patientes		**108**	**69**	**39**	
Histologie	ADK	17 (16%)	13 (19%)	4 (10%)	*0,367*
	SCC	91 (84%)	56 (81%)	35 (90%)	
Stade FIGO	IB1	6 (6%)	3 (4%)	3 (8%)	*0,022*
	IB2	29 (27%)	24 (35%)	5 (13%)	
	IIA	7 (7%)	7 (10%)	0 (0%)	
	IIB	55 (51%)	29 (42%)	26 (67%)	
	IIIB	8 (7%)	5 (7%)	3 (8%)	
	IVA	3 (2,8%)	1 (1%)	2 (5%)	
Age (années)		47 [27-82]	45 [28-71]	50 [27-82]	*0,004*
Taille tumorale	≤ 5 cm	61 (57%)	37 (54%)	24 (62%)	*0,552*
	> 5 cm	47 (43%)	32 (46%)	15 (38%)	
Status nodal	Négatif	60 (56%)	46 (67%)	14 (36%)	*0,004*
	Positif	48 (44%)	23 (33%)	25 (64%)	
Données biologiques					
Hémoglobine (g/dL)		12,3 [6,5-15,3]	12,2 [6,5-15,3]	12,5 [7,7-14,6]	*0,358*
Plaquettes (G/L)		286 [146-890]	286 [156-890]	286 [146-491]	*0,370*
Leucocytes (G/L)		7,8 [3,3-18]	7,8 [4,1-16,3]	7,8 [3,3-18]	*0,769*
Neutrophilies (G/L)		5,5 [1,4-14]	5,5 [2,3-12,2]	5,2 [1,4-14]	*0,694*
Lymphocytes (G/L)		1,6 [0,2-4,1]	1,6 [0,7-3]	1,7 [0,2-4,1]	*0,228*
Monocytes (G/L)		0,6 [0,2-1,5]	0,5 [0,2-1,3]	0,6 [0,3-1,5]	*0,416*
Survie et contrôle tumoral					
Suivi median (mois)			57,0 (6,8-100,6)	30,8 (5,0-60,0)	
Décès (lié à la maladie)			20 (29%)	13 (33%)	
Récidive locale			21 (30%)	14 (36%)	
Survie globale (3 ans)			70%	65%	
Contrôle local (3 ans)			72%	65%	

4.1.2.2.2 Choix de l'index radiomique optimal par analyse univariée

Les résultats de l'analyse ROC pour la prédiction du contrôle local à 3 ans dans TS par analyse univariée sont présentés dans le Tableau 23. Les coefficients de corrélation de Pearson entre les index radiomiques calculés et la neutrophile sont également renseignés.

Tableau 23 : AUC des courbes ROC dépendantes du temps évaluées dans TS et p-values correspondantes pour le contrôle local à 3 ans. Les coefficients de corrélation de Pearson ρ entre les index radiomiques et la neutrophilie sont également indiqués.

Index radiomiques	**AUC** LC (3 ans)	**Coefficient de corrélation de Pearson (index & taux de neutrophiles)** p	ρ
SUV_{mean}	0.736	0.153	0.174
SUV_{max}	0.746	0.110	0.194
SUV_{peak}	0.753	0.119	0.189
MV	0.614	0.130	0.184
TLG	0.696	0.199	0.157
Homogeneity	0.642	0.294	-0.128
Entropy	0.709	0.173	0.166
SRE	0.633	0.169	0.167
LRE	0.645	0.168	-0.168
LGZE	0.741	0.027	-0.266
HGZE	0.718	0.680	0.051

D'après cette analyse univariée, le SUV_{peak} est l'index radiomique présentant la plus grande valeur d'AUC pour le contrôle loco-régional à 3 ans (AUC = 0,753, TS). Le seuil optimal défini par l'index de Youden est de 10,0 (sensibilité : 0,72 ; spécificité : 0,78 dans TS). Il n'y a pas de corrélation entre la neutrophilie et le SUV_{peak} ($\rho = 0{,}19$ et $p = 0{,}119$ dans TS). Le SUV_{peak} a donc été choisi comme variable issue de l'imagerie TEP pour constituer le score NSG.

4.1.2.2.3 Prédiction du contrôle local en utilisant la neutrophilie ou le SUV_{peak}

A trois ans, dans TS, le contrôle local vaut 80% (95% C.I. : 65–97%) pour les patientes ne présentant pas de neutrophilie en pré-traitement et 33% (95% C.I. : 15–74%) pour les patientes avec neutrophilie ($p = 0{,}025$). Le contrôle local vaut 90% (95% C.I. : 81–99%) pour les patientes avec un $SUV_{peak} < 10$ et 50% (95% C.I. : 35–72%) pour les patientes avec un $SUV_{peak} > 10$ ($p < 0{,}001$, Figure 47).

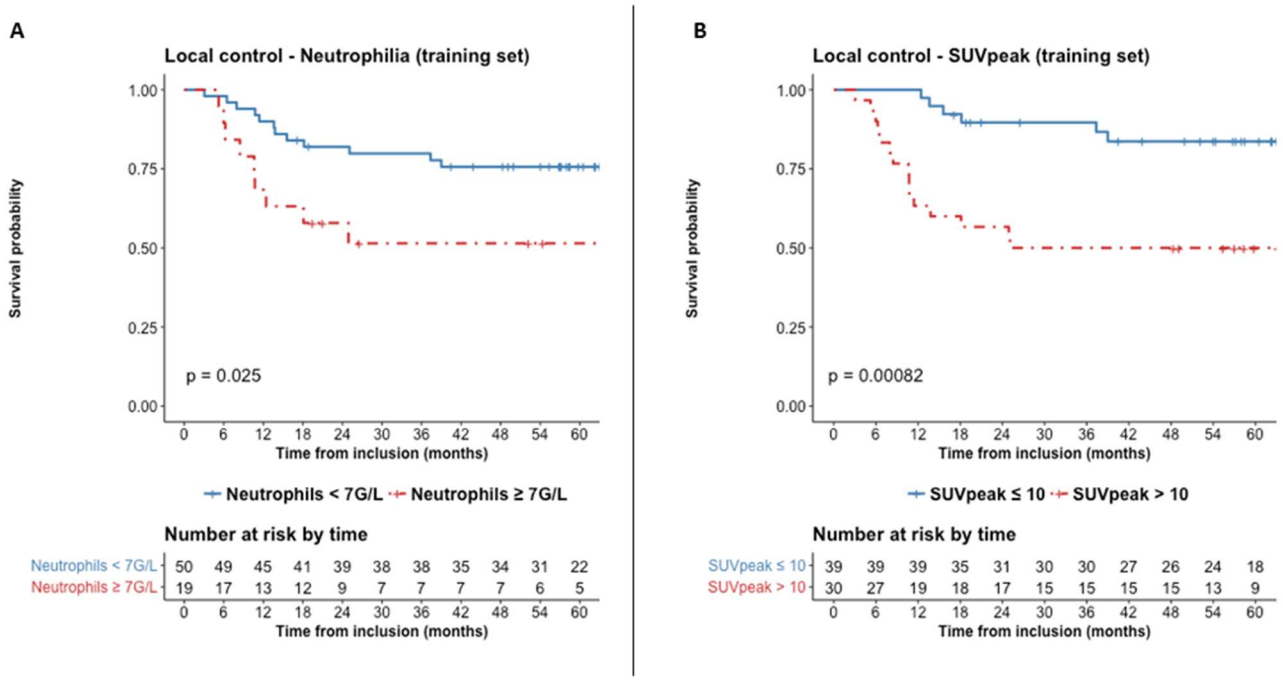


Figure 47 : Contrôle local dans TS pour (A) les patients avec/sans neutrophilie ; (B) présentant des valeurs de SUV_{peak} > ou ≤ 10.

4.1.2.2.4 Prédiction de la réponse en utilisant le score NSG

Dans TS, respectivement 29 (42%), 31 (45%) et 9 (13%) patientes avaient une valeur de NSG de 0, 1 et 2. Le contrôle local à 3 ans était respectivement de 90%, 74% et 11% (p = 0,001) pour les patientes ayant ces trois scores. Dans VS, respectivement 8 (20%), 19 (49%) et 12 (31%) patientes avaient un NSG = 0, 1 et 2. Le contrôle local à 3 ans était respectivement de 100%, 63% et 39% (p = 0,02, Figure 48) pour les patientes ayant ces trois scores. Le score NSG a également permis de séparer de manière significative les courbes de survie globale dans TS et VS (respectivement p < 0,0001 et p = 0,0035).

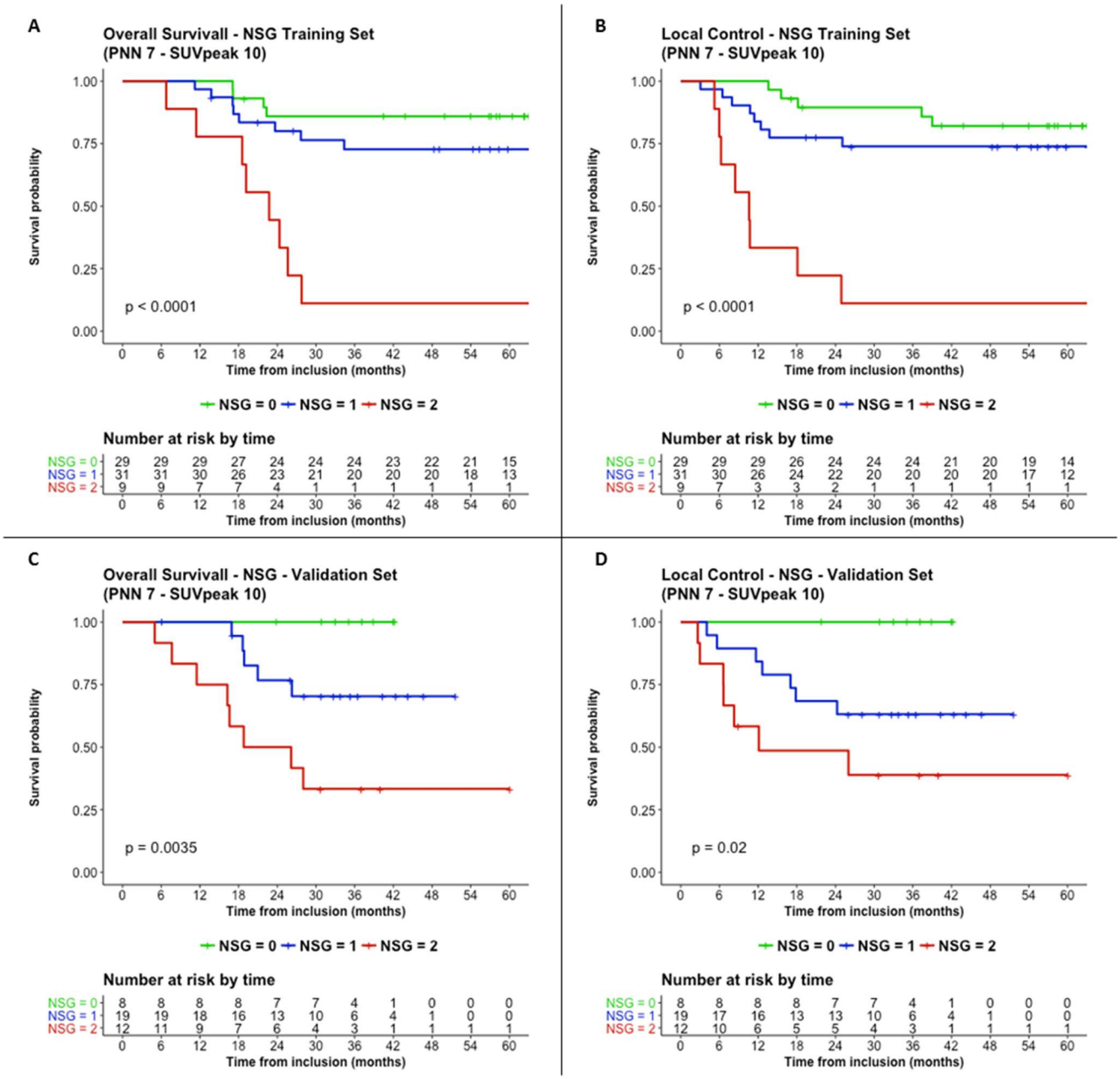


Figure 48 : Survie globale (A, C) et contrôle local à 3 ans (B, D) en fonction du score NSG, dans TS (haut) et VS (bas).

4.1.2.3 Discussion

Cette étude a combiné un paramètre issu de l'imagerie et un paramètre sanguin pour prédire le contrôle locorégional et la survie globale dans une cohorte de patientes traitées pour des cancers du col localement avancés. Le paradigme actuel de l'analyse radiomique consiste à ajouter une information quantitative à l'analyse visuelle ou à la biologie, sans les remplacer totalement (312). De plus en plus d'approches translationnelles sont mises en place dans le domaine de l'oncologie. Une étude a par exemple proposé de regrouper le statut ganglionnaire, le SUV_{max} tumoral et

le volume tumoral sous forme de nomogramme dans les cancers du col (313). Dans notre étude, un seuil de 11,2 pour le SUV_{max} de la tumeur permettait de prédire le contrôle local à 3 ans dans les deux cohortes (TS : $p = 0,009$; VS : $p = 0,029$). Le paramètre optimal issu de l'analyse univariée était cependant le SUV_{peak}. Les résultats ont prouvé la robustesse du score NSG établi à partir du SUV_{peak} et de la neutrophilie, grâce à la validation dans les deux cohortes.

Accessible en routine clinique grâce aux logiciels commerciaux de médecine nucléaire, le SUV_{peak} reflète le métabolisme dans la tumeur et présente l'avantage d'être plus robuste que le SUV_{max} en cas de présence de bruit dans les images (314). Son utilisation reste cependant délicate en cas de tumeurs de faibles volumes, fortement influencées par l'effet de volume partiel.
Le faible nombre de patientes et le caractère rétrospectif de l'étude sont les limitations principales. Une validation sur une cohorte externe reste nécessaire pour assurer la transposabilité du modèle. Cependant, la sélection de deux paramètres facilement collectables à partir des données acquises en routine clinique facilitera la mise en œuvre prospective dans un contexte clinique.

4.1.3 Association entre la fixation de la moelle hématopoïétique et la réponse au traitement

Au-delà de l'association de paramètres issus de l'imagerie et de paramètres issus de l'analyse biologique, il est possible d'utiliser l'imagerie pour mettre en évidence un phénomène biologique sous-jacent. L'imagerie TEP peut par exemple être utilisée pour une quantification non invasive du métabolisme du glucose dans la moelle. Il a en effet été montré que l'hypermétabolisme de la moelle est corrélé avec les taux de leucocytes et neutrophiles, tous deux associés à une mauvaise réponse au traitement (315, 316).

Une étude a été réalisée à Gustave Roussy, visant à montrer que l'hypermétabolisme médullaire décrit par une hyperfixation sur l'imagerie TEP FDG pourrait prédire la survie et la récidive loco-régionale dans les cancers du col (317). Pour ce faire, une sous-cohorte de 116 patientes a été extraite de la cohorte décrite dans le chapitre 4.1.1. Cette étude a montré une corrélation significative entre le SUV_{max} de la moelle et celui de la tumeur ($\rho = 0,41$; $p < 0,001$). Une analyse multivariée a montré que la survie sans progression était significativement plus faible pour les patientes présentant un $SUV_{max} > 2,8$ dans la moelle ($HR = 2,9$; $p < 0,01$, Figure 49). Ces résultats pourraient être expliqués par le rôle pro-inflammatoire du micro-environnement tumoral et l'expression de G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*, ou facteurs de croissance spécifiques de la lignée granulocytaire) par les cellules tumorales.

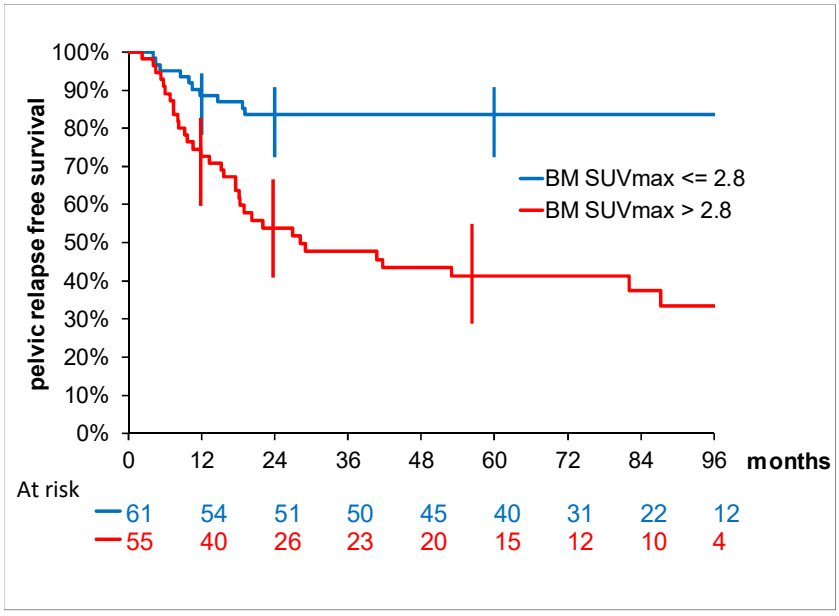


Figure 49 : Courbes de Kaplan-Meier correspondant à la survie sans progression pour la sous-cohorte de 116 patientes. Ces courbes sont stratifiées par rapport à la valeur du SUV_{max} dans la moelle (BM).

Ces données suggèrent une nouvelle fois l'intérêt de la TEP comme un indicateur de l'agressivité tumorale.

4.1.4 Diversité des biomarqueurs TEP pour prédire la réponse au traitement

Les trois études présentées dans ce chapitre ont montré l'intérêt de l'analyse quantitative en TEP, seule ou en combinaison avec la biologie, pour prédire la réponse au traitement des cancers du col utérin localement avancés. L'objectif principal d'une signature de la réponse au traitement est d'anticiper dès le diagnostic les patientes susceptibles de réagir différemment au protocole conventionnel. À ce jour, les outils utilisés en routine ne permettent pas d'évaluer de manière précise le risque de récidive en amont du traitement. Une meilleure définition des patientes à risque permettrait de personnaliser toute la chaîne de traitement et de suivi pour ces cas particuliers. Notamment, différentes techniques telles que l'escalade de dose basée sur l'imagerie, l'injection de nanoparticules pour potentialiser la radiothérapie (comme avec l'essai NANOCOL, NCT03308604, récemment débuté à Gustave Roussy[4]) ou encore l'IRM-Linac pour un traitement plus personnalisé pourraient avoir un impact important dans la prise en charge de ces patientes.

[4] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03308604

Dans ce contexte, la littérature a montré une très grande diversité de biomarqueurs disponibles pour prédire la réponse au traitement. Au-delà de leurs performances seules, différents paramètres doivent être pris en compte dans la définition du biomarqueur idéal. Pour une facilité d'implémentation, le biomarqueur doit être basé sur des données collectées en routine et facilement disponibles quel que soit le centre. Il doit ainsi être simple d'utilisation, par exemple implémenté dans les logiciels cliniques des départements d'imagerie et de radiothérapie. Une compréhension simple des résultats passe par l'élaboration d'un seuil spécifique permettant de statuer de façon binaire entre haut risque et bas risque. Enfin, les considérations économiques et temporelles sont à prendre en compte.

Pour le développement et la mise en œuvre d'un tel biomarqueur, une étape de validation externe est nécessaire, suivie d'essais cliniques visant à évaluer la faisabilité, et l'intérêt en termes de contrôle tumoral d'une implémentation prospective en routine.

4.2 Imagerie IRM per-curiethérapie

En parallèle des études menées sur les images TEP, une étude s'est intéressée au pouvoir prédictif de l'imagerie IRM per-curiethérapie, qui présente l'avantage d'être réalisée en routine clinique pour chaque patiente à Gustave Roussy.

4.2.1 Méthodologie

4.2.1.1 Inclusion des patientes

Les dossiers de 225 patientes atteintes d'un cancer localement avancé du col utérin et incluses dans la cohorte multicentrique RetroEMBRACE (318) ont été relus. Toutes ces patientes ont reçu un traitement conventionnel de radiochimiothérapie et curiethérapie, présenté dans le chapitre 4.1.1.

Différents critères additionnels d'inclusion ont été utilisés. Ainsi, seules les patientes traitées par curiethérapie guidée par IRM ont été incluses. Pour des raisons techniques, l'étude s'est par ailleurs limitée aux planifications dosimétriques réalisées sur le logiciel Oncentra® (Nucletron, Elekta, Stockholm, Suède). D'autre part, du fait de l'impact majeur du protocole d'acquisition des images IRM sur les valeurs des index de texture, seules les images acquises avec des paramètres d'acquisition similaires ont été sélectionnées. Les images ayant été réalisées sur la même machine, la valeur du champ magnétique B_0 était identique (1,5 T). Le temps d'écho (T_E) était également similaire sur les différentes acquisitions. Les paramètres d'intérêt pour le choix des patientes à

inclure sur critères techniques d'acquisition correspondaient ici au temps de répétition (T_R) et à la taille des voxels.

À partir de ces considérations, deux cohortes distinctes ont été établies, pour l'entraînement et la validation du modèle. Les patientes présentant des artefacts à la relecture visuelle ont été exclues pour limiter les biais. Finalement, un suivi minimum de 18 mois était exigé pour les patientes n'ayant pas encore récidivé.

4.2.1.2 Processus d'analyse radiomique

Trente index de texture ont été calculés à l'aide du logiciel LIFEx pour chaque lésion, sur les images IRM T2 FSE, utilisées en routine clinique pour la planification de traitement en curiethérapie. Les volumes CTV-HR segmentés par les radiothérapeutes ont été utilisés pour le calcul des index. La discrétisation absolue a été utilisée. Les bornes de l'intervalle de discrétisation ont été fixées à 0 et 6000 afin d'inclure les valeurs extrêmes d'intensité présentes sur la totalité de la cohorte. Les matrices GLCM, GLRLM, GLSZM et NGLDM ont été calculées. Les matrices GLCM et GLRLM ont été calculées pour 13 directions de l'espace comme décrit précédemment. Pour la matrice NGLDM, seuls les 26 plus proches voisins ont été considérés.

4.2.1.3 Présélection des index radiomiques

Afin d'évaluer la robustesse des index de texture par rapport à la discrétisation, ceux-ci ont été calculés en utilisant cinq nombre de pas différents ($D = 10, 20, 30, 40, 60$) dans un intervalle d'intensités [0 ; 6000] et le coefficient de corrélation de Spearman ρ a été calculé entre les index issus de ces différentes discrétisations ($D = 40$ vs. $D \neq 40$). Pour chaque discrétisation, le coefficient de Spearman entre chaque index de texture et le volume du CTV-HR a également été calculé, afin de ne considérer que les index apportant une information additionnelle au volume dans l'analyse statistique. Finalement, les inter-corrélations entre index ont été analysées. Les index ont été regroupés en groupes de corrélation à partir d'un seuil arbitraire fixé à $|\rho| \geq 0{,}75$.

4.2.1.4 Analyse statistique

L'objectif clinique était défini comme la prédiction de la récidive (locale ou à distance). À cause d'un nombre réduit d'événements, les cas de la récidive spécifiquement locale ou à distance uniquement n'ont pas été considérés.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R 3.3.2 de manière similaire à l'étude présentée dans le chapitre 4.1.1.

À partir de la cohorte d'entraînement, une analyse univariée a été réalisée dans un premier temps pour évaluer la capacité de chacun des index à prédire la récidive. Des tests de Wilcoxon et une analyse ROC ont ainsi été effectués.

Ensuite, une analyse multivariée a été menée pour évaluer la valeur ajoutée de la combinaison des index pour prédire la récidive. En utilisant un sous-ensemble d'index sélectionnés pour leur robustesse et leurs corrélations réduites, une régression logistique multiple puis une sélection des index par le critère d'Akaike ont été effectuées. Des tests de Delong ont été réalisés entre les AUC de la signature multivariée et l'AUC des index issus de l'analyse univariée, ainsi que l'AUC du volume du CTV-HR ($V_{CTV\text{-}HR}$). Finalement, la validité de notre modèle a été vérifiée sur la cohorte de validation.

4.2.2 Résultats

4.2.2.1 Cohorte

Le processus d'inclusion est présenté sur la Figure 50. Parmi les 225 dossiers analysés, 201 patientes ont bénéficié d'une curiethérapie guidée par l'IRM. La dosimétrie a été effectuée sur le logiciel Oncentra® pour 133 d'entre elles.

La cohorte la plus importante au regard des paramètres d'acquisition (C1) est constituée de 64 patientes. Pour chacune d'entre elles, une IRM T2-FSE a été acquise sur le même imageur 1,5T (GE Signa Excite, GE Healthcare, Waukesha, WI) avec les paramètres suivants : $T_R = 3300–3440$ ms, $T_E = 128{,}4$ ms, une taille de matrice de 512×512, et une taille de voxels de 0,586×0,586×3–0,625×0,625×3 mm^3. Quatre patientes ont été exclues en raison d'artefacts de mouvements.

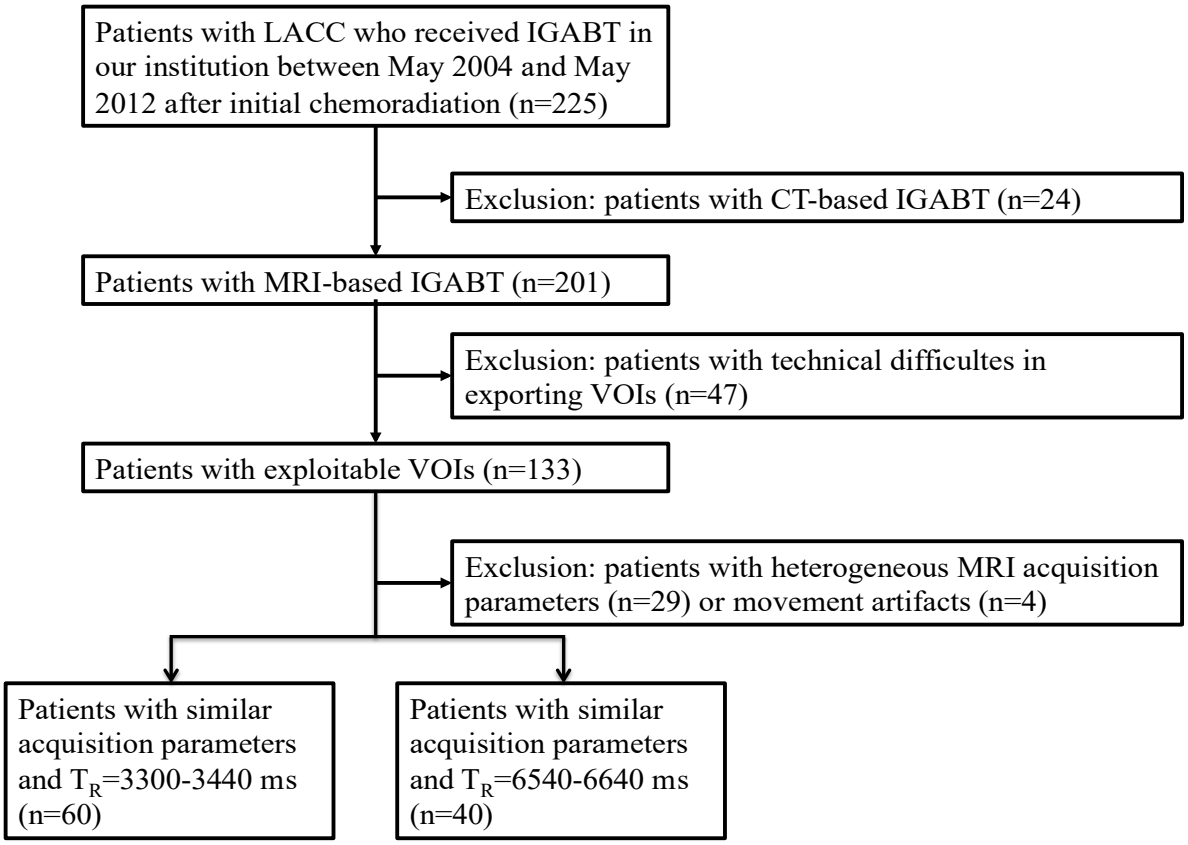


Figure 50 : Processus d'inclusion des patientes.

Les caractéristiques des 60 patientes constituant la cohorte d'entraînement sont présentées dans le Tableau 24. L'âge moyen est de 49 ans (28–48 ans) et le suivi médian de 42 mois (0,8–8,6 ans). À la fin de la période de suivi, 16 patientes ont récidivé (27%).

Le groupe de validation est composé de 40 patientes (C2). Toutes les patientes satisfaisaient aux critères d'inclusion et ont bénéficié d'une IRM acquise sur la même machine, avec les mêmes paramètres que dans C1 à l'exclusion du T_R = 6540–6640 ms. À la fin de la période de suivi, 13 patientes avaient récidivé (32,5%). Les cohortes ont été comparées avec le test du χ^2 de Pearson ou le test de Wilcoxon et aucune différence significative n'a été observée (Tableau 24).

Tableau 24 : Caractéristiques des patientes pour les deux cohortes. EBRT : external beam radiotherapy, CT : computed tomography, LGABT : image guided adaptive brachytherapy, OTT : overall treatment time.

Characteristic		***C1***	***C2***	***P-value***
Number		60	40	
Mean age	Mean (years)	48.7 ± 11.6	44.7 ± 9.0	0.21
	Range (years)	28–78	28–67	-
Follow-up	Median (years)	3.5	4.5	0.11
	Range (years)	0.8–8.6	1.0–8.2	-
Stage (FIGO)	IB1	2 (3.3%)	2 (5%)	NA
	IB2	17 (28.3%)	12 (30%)	1
	IIA	3 (5%)	4 (10%)	NA
	IIB	29 (48.3%)	19 (47.5%)	1
	IIIA	1 (1.7%)	0 (0%)	NA
	IIIB	7 (11.7%)	3 (7.5%)	NA
	IVA	1 (1.7%)	0 (0%)	NA
Nodal involvement		24 (40%)	19 (47.5%)	0.59
Histology	SCC	51 (85%)	33 (82.5%)	0.95
	ADK	5 (8.3%)	6 (15%)	NA
	ASC	4 (6.7%)	1 (2.5%)	NA
EBRT		60 (100%)	40 (100%)	NA
Concurrent CT		55 (92%)	39 (97.5%)	NA
IGABT	MRI-based	60 (100%)	40 (100%)	NA
OTT	Mean (days)	52.8 ± 10.8	50.3 ± 11.9	0.04
MRI protocol	Sequence	FSE T2w (100%)	FSE T2w (100%)	-
	Repetition time (ms)	3300 (78.3%)	6540 (2.5%)	-
		3440 (21.7%)	6600 (92.5%)	-
			6640 (5%)	-
	Pixel size (mm×mm)	0.59×0.59 (81.7%)	0.59×0.59 (90%)	-
		0.61×0.61 (1.7%)	0.63×0.63 (5%)	-
		0.63×0.63 (16.7%)	0.66×0.66 (5%)	-
	Slice thickness (mm)	3 (100%)	3 (100%)	-
HR-CTV	Mean volume (cm^3)	23.4 ± 13.0	32.2 ± 17.3	0.76
	Volume range (cm^3)	5–76	8–79	-
	Mean D90 (Gy)	80.7 ± 7.2	78.7 ± 12.3	0.29
IR-CTV	Mean D90 (Gy)	68.0 ± 4.3	67.4 ± 6.5	0.71
Relapse	Total	16 (26.7%)	13 (32.5%)	0.69
	Local	7 (11.7%)	7 (17.5%)	0.60
	Pelvic	3 (5%)	4 (10%)	NA
	PAN area	4 (6.7%)	6 (15%)	NA
	Metastasis	11 (18.3%)	7 (17.5%)	1

4.2.2.2 Sélection des index de texture

La robustesse des index de texture par rapport au nombre de niveaux de gris D utilisé dans l'étape de discrétisation des intensités a été évaluée grâce à des coefficients de corrélation de Spearman ρ

entre chaque index de texture calculé avec D = 40 et D ≠ 40 (Tableau 25). En utilisant au moins 30 niveaux de gris pour la discrétisation, |ρ| est supérieur à 0,83 pour tous les index à l'exception de LGZE et SZLGE. Le paramètre D affecte significativement les valeurs des index de texture pour D < 30 du fait d'un regroupement trop important des intensités, entraînant une perte d'information sur l'hétérogénéité. Dans les analyses suivantes, D a été fixé arbitrairement à 40 niveaux de gris.

Tableau 25 : Coefficients de corrélation de Spearman entre les index de texture calculés avec D = 40 et D ≠ 40 (D= 10, 20, 30 et 60). Les valeurs en gras sont supérieures à 0,80.

Feature	***Number of discretization steps D***			
	40 vs. 10	*40 vs. 20*	*40 vs. 30*	*40 vs. 60*
Homogeneity	0,39	**0,91**	**0,98**	**0,98**
Energy	0,08	**0,94**	**0,98**	**0,99**
ContrastCM	**0,80**	**0,98**	**1,00**	**1,00**
Correlation	**0,82**	**0,95**	**0,98**	**1,00**
Entropy	0,47	**0,96**	**0,99**	**0,99**
Dissimilarity	0,58	**0,91**	**0,99**	**1,00**
SRE	0,22	**0,97**	**0,99**	**0,99**
LRE	0,14	**0,91**	**0,97**	**0,97**
LGRE	**0,80**	**0,93**	**0,98**	**0,98**
HGRE	**0,95**	**0,96**	**0,99**	**1,00**
SRLGE	**0,89**	0,65	**0,96**	**0,96**
SRHGE	**0,91**	**0,95**	**0,99**	**1,00**
LRLGE	-0,16	**0,90**	**0,99**	**0,99**
LRHGE	0,76	0,73	**0,97**	**0,97**
GLNUr	**0,93**	**0,96**	**0,99**	**0,99**
RLNU	**0,87**	**0,95**	**0,99**	**0,99**
RP	0,08	**0,93**	**0,98**	**0,98**
Coarseness	**0,95**	**0,97**	**1,00**	**1,00**
ContrastDM	0,72	**0,88**	**0,96**	**0,97**
SZE	0,34	0,54	**0,83**	**0,92**
LZE	0,55	**0,93**	**0,99**	**0,98**
LGZE	0,35	0,38	**0,81**	0,64
HGZE	**0,93**	**0,96**	**0,99**	**0,98**
SZLGE	0,08	0,09	0,66	0,58
SZHGE	0,72	**0,91**	**0,98**	**0,97**
LZLGE	0,34	**0,91**	**1,00**	**0,99**
LZHGE	**0,81**	**0,94**	**0,99**	**0,95**
GLNUz	0,79	**0,95**	**0,99**	**0,99**
ZLNU	**0,90**	**0,93**	**0,98**	**0,98**
ZP	0,62	**0,93**	**0,98**	**0,98**

Après l'analyse des corrélations de chaque index de texture au volume, 23 index apparaissent non corrélés à $V_{CTV\text{-}HR}$ ($|\rho| < 0{,}50$) tandis que 4 index étaient hautement corrélés ($|\rho| > 0{,}80$) : RLNU, Coarseness, GLNUr et GLNUz (Tableau 26). Trois index ont été considérés comme modérément corrélés au volume ($0{,}5 \leq |\rho| \leq 0{,}80$).

Tableau 26 : Coefficients de corrélation de Spearman entre les index de texture et le volume du CTV-HR ($V_{CTV\text{-}HR}$) pour D = 40. Les valeurs en gras sont supérieures à 0,80.

Feature	***Spearman correlation coefficient***
Homogeneity	0,10
Energy	-0,08
ContrastCM	-0,06
Correlation	0,44
Entropy	0,06
Dissimilarity	-0,11
SRE	-0,20
LRE	0,24
LGRE	-0,02
HGRE	0,03
SRLGE	-0,08
SRHGE	0,01
LRLGE	0,18
LRHGE	0,28
GLNUr	**0,93**
RLNU	**0,92**
RP	-0,24
Coarseness	**-0,96**
ContrastDM	-0,07
SZE	-0,04
LZE	0,58
LGZE	-0,05
HGZE	0,03
SZLGE	-0,01
SZHGE	-0,03
LZLGE	0,43
LZHGE	0,75
GLNUz	**0,85**
ZLNU	0,62
ZP	-0,23

Enfin, 11 groupes d'index hautement inter-corrélés ($|\rho| > 0{,}75$) ont été identifiés (Tableau 27). Quatre index n'appartenaient à aucun groupe du fait de leurs faibles inter-corrélations avec les autres index : Correlation, ContrastDM, SZE et LZHGE.

Tableau 27 : Groupes d'index inter-corrélés ($|\rho| > 0{,}75$).

Group	***Features***
1	Homogeneity, Energy, Entropy, SRE, LRE, HGRE, SRHGE, LRLGE, RP, LZLGE
2	RLNU, GLNUz, ZLNU
3	GLNUr, Coarseness
4	LZHGE
5	ContrastCM, Dissimilarity, HGZE, SZHGE
6	SZE
7	LGRE, SRLGE, LRHGE
8	LGZE, SZLGE
9	LZE, ZP
10	Correlation
11	ContrastDM

Finalement, considérant ces différentes étapes de pré-sélection des index d'intérêt résumées dans la Figure 51, seuls neuf groupes soit 24 index ont été considérés dans l'analyse clinique.

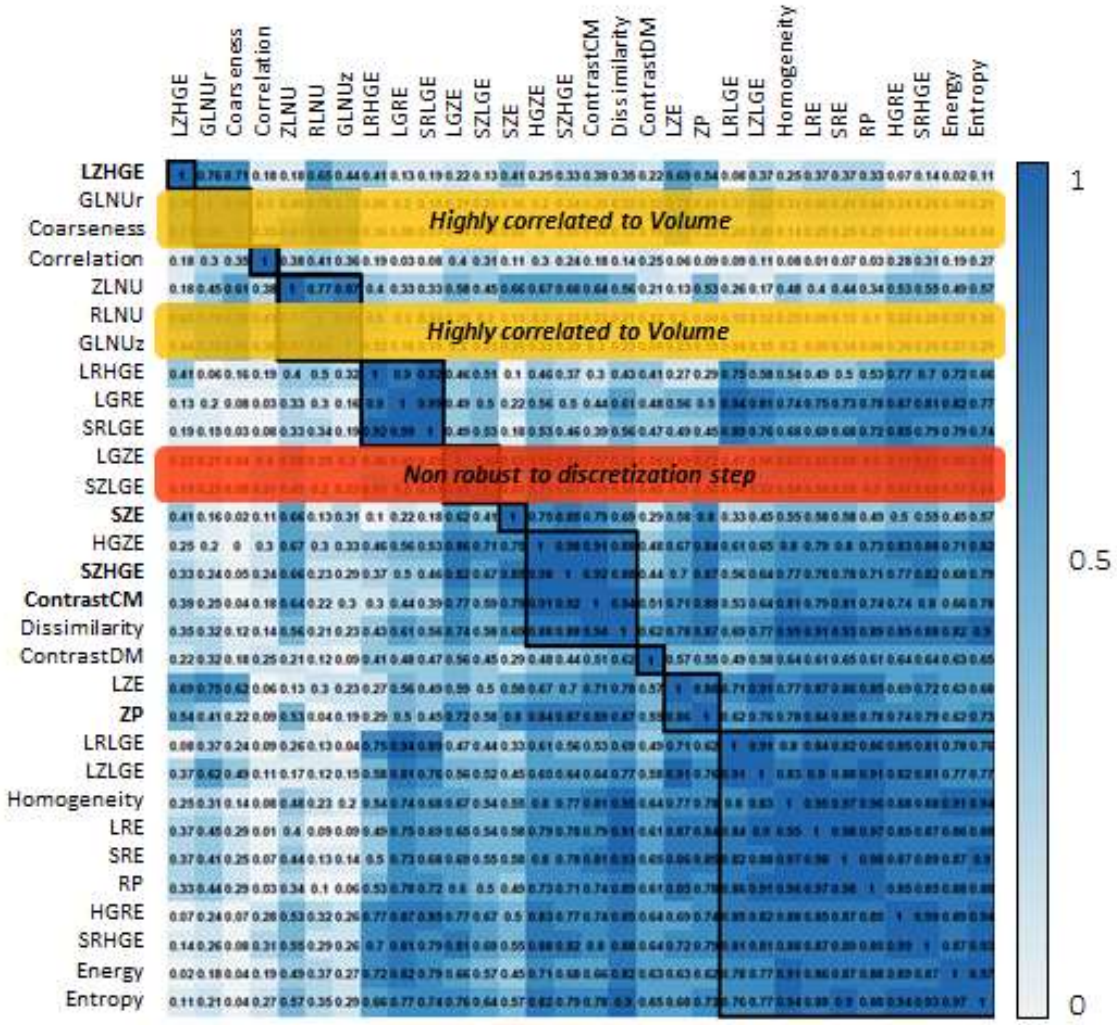


Figure 51 : Matrice de corrélation de Spearman. Les index exclus pour cause de corrélation au volume ou de non-robustesse à l'étape de discrétisation sont mis en évidence.

4.2.2.3 Prédiction de la réponse à la curiethérapie

Les 24 index sélectionnés ont été testés en analyse univariée par des tests de Wilcoxon et une analyse ROC pour prédire la récidive tumorale (Tableau 28). Cinq index prédisaient significativement la récidive : ContrastCM, SZHGE, ZP ($p \leq 0,05$) ; LZHGE, SZE ($p \leq 0,01$).

Tableau 28 : P-values des tests de Wilcoxon, AUC des courbes ROC et intervalles de confiance pour les index de texture présélectionnés et le volume du CTV-HR entre les patientes en récidive et les patientes sans récidive. Les p-values significatives (p < 0,05) sont indiquées en gras.

Feature	***P-value***	***AUC***	***95% C.I.***
HR-CTV volume	0.255	0.60	0.43-0.77
Homogeneity	0.131	0.63	0.47-0.79
Energy	0.836	0.52	0.35-0.68
ContrastCM	**0.045**	0.67	0.50-0.84
Correlation	0.123	0.63	0.47-0.79
Entropy	0.481	0.56	0.39-0.73
Dissimilarity	0.060	0.66	0.50-0.83
SRE	0.111	0.64	0.47-0.80
LRE	0.107	0.64	0.48-0.08
LGRE	0.722	0.53	0.38-0.69
HGRE	0.661	0.54	0.37-0.70
SRLGE	0.579	0.55	0.39-0.71
SRHGE	0.513	0.56	0.39-0.73
LRLGE	0.461	0.56	0.41-0.72
LRHGE	0.078	0.65	0.50-0.80
RP	0.131	0.63	0.47-0.79
ContrastDM	0.557	0.55	0.39-0.71
SZE	**0.005**	0.73	0.59-0.88
LZE	0.072	0.65	0.50-0.81
HGZE	0.057	0.66	0.49-0.84
SZHGE	**0.027**	0.69	0.52-0.86
LZLGE	0.340	0.58	0.43-0.74
LZHGE	**0.005**	0.74	0.59-0.88
ZLNU	0.154	0.62	0.46-0.79
ZP	**0.017**	0.70	0.55-0.86

À partir des 9 groupes d'index identifiés, la méthode de sélection de variables par le critère d'Akaike a été appliquée dans la cohorte C1 sur les 240 combinaisons possibles de 9 variables incluant chacune un index par groupe de corrélation. Une signature à 5 index permettant de prédire la récidive de façon significative a été identifiée (Équation 23), possédant une AUC égale à 0,88 (p < 0,00001, C.I. : 0,78–0,97) :

$$-11{,}65 + 15{,}2 \cdot \mathrm{LGRE} - 2{,}31 \cdot 10^{-5} \cdot \mathrm{LZE} + 2{,}66 \cdot 10^{-6} \cdot \mathrm{LZHGE} - 34{,}3 \cdot \mathrm{SZE} + 15{,}8 \cdot \mathrm{Correlation}$$

Équation 23

Cette signature a montré des performances significativement meilleures que les index individuels identifiés comme significatifs lors de l'analyse univariée, ainsi que le $V_{CTV\text{-}HR}$ (test de Delong : $p \leq 0{,}05$). La validation de cette signature dans C2 a montré des résultats significatifs : $p < 0{,}01$;

AUC = 0,78 ; C.I. : 0,62–0,94.

4.2.3 Discussion

Cette étude a montré l'intérêt de l'analyse de texture basée sur une acquisition IRM pré-curiethérapie pour apporter une information additionnelle sur le risque de récidive. Il s'agit de la première étude radiomique basée sur des images de planification de traitement de curiethérapie pour prédire la récidive des cancers du col. Une signature multivariée montrant des résultats significatifs a été identifiée et validée sur une cohorte institutionnelle, acquise avec des paramètres différents. Cette signature a montré des performances meilleures que le volume du CTV-HR dans les deux cohortes (C1 et C2) comme méthode de prédiction de la récidive et permettrait donc : (i) d'identifier les patients à haut risque de récidive qu'elle soit locale ou à distance, (ii) de personnaliser la stratégie thérapeutique au moment de la deuxième phase de traitement que constitue la curiethérapie. Il s'agit donc d'une technique prometteuse dans le cadre des évolutions futures de la curiethérapie guidée par l'image.

Dans cette étude, les patientes ont été sélectionnées selon des critères précis d'acquisition des images IRM, afin de limiter les biais liés à l'effet de ces paramètres sur les valeurs des index de texture (256, 260, 319). Toutes les images ont été acquises sur la même machine, et les cohortes ont été choisies avec des paramètres de T_R et de taille de voxels proches. Notamment, différentes études ont reporté une amélioration du pouvoir prédictif de l'analyse de texture IRM lorsque la taille des voxels est petite (256, 257, 280).

Une attention particulière a également été portée à la pré-sélection des index en fonction de leur robustesse à la méthode de discrétisation, et au caractère non-redondant de l'information apportée. De la même manière qu'en imagerie TEP (163, 244), cette étude a montré en IRM que la plupart des index de texture étaient indépendants du volume tumoral en utilisant la discrétisation absolue, quel que soit le nombre de niveaux de gris. Pour étudier la valeur ajoutée de la texture en comparaison du volume tumoral, seuls les 26 index non corrélés au volume du CTV-HR ont été considérés. Nous avons également prouvé que le nombre de niveaux de gris peut affecter les valeurs des index de texture notamment pour $D < 30$. Le lissage des intensités engendré par un faible nombre de niveaux de gris entraîne une perte d'information et donc limite les capacités de caractérisation de l'hétérogénéité biologique par les index de texture. L'utilisation de 40 niveaux de gris dans l'analyse statistique a permis de s'affranchir de ce phénomène. Cependant, ce choix est largement dépendant du type d'images IRM analysées et doit être adapté pour chaque étude.

Finalement, pour l'analyse statistique multivariée, nous avons considéré un nombre limité d'index pour réduire le risque de sur-apprentissage. Cet ensemble a été obtenu en étudiant les inter-corrélations entre index. Les analyses ont donc été effectuées par combinaisons linéaires d'index non-corrélés issus des 9 groupes identifiés à la suite de ce processus de sélection de variables.

Cinq index ont montré leur capacité à distinguer seuls les patientes allant récidiver. Ces patientes ont notamment des valeurs plus faibles de SZE, et plus élevées de LZHGE que les patientes ne récidivant pas. Cela signifie que les tumeurs à plus fort risque de récidive contiennent de plus larges zones homogènes de forte intensité. En outre, le volume du CTV-HR, bien qu'identifié dans différentes études comme un facteur pronostique pour le contrôle local (113, 296) ou la récidive à distance (113), n'a pas montré de résultats significatifs dans notre étude. Chargari *et al.* (113) ont montré qu'un $V_{CTV\text{-}HR} > 40\ cm^3$ était un facteur significatif d'apparition de rechute à distance. Dans notre étude cependant, seules cinq patientes de C1 avaient un $V_{CTV\text{-}HR} > 40\ cm^3$, et trois d'entre elles ont récidivé.

Dans l'analyse multivariée, nous avons identifié une signature prédictive de la récidive incluant un nombre réduit de variables grâce au critère de l'AIC. Cette signature à cinq index prédit toute récidive avec une AUC de 0,88 dans la cohorte d'apprentissage (C1), et est plus performante que le $V_{CTV\text{-}HR}$ ainsi que chaque index issu de l'analyse univariée, sauf LZHGE (test de Delong : $p = 0{,}065$). Cette signature a été validée dans la cohorte C2 ($p < 0{,}01$, AUC = 0,78) malgré un nombre de patientes plus faible (N = 40 vs. N = 60). Bien que les patientes de C1 et C2 aient bénéficié d'examens avec des T_R différents, cette validation suggère que des index complémentaires pourraient limiter les effets liés à la différence de protocoles d'acquisition. Cependant, seul un paramètre (T_R) varie entre ces deux cohortes et il est envisageable que cette variation soit trop faible pour entraîner de grandes variations en termes de texture. Le développement de méthodes de standardisation comme celles proposées en section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** permettra d'inclure des patientes provenant d'une cohorte de validation totalement indépendante, et ainsi accroître la validité de notre signature prédictive.

Différentes limitations sont à noter dans cette étude. Tout d'abord, la robustesse à la délinéation n'a pas été évaluée, alors qu'il s'agit d'un facteur connu pour influencer les résultats des analyses de texture dans d'autres modalités (181, 320). Les contours utilisés pour cette analyse proviennent du workflow clinique et ont été utilisés pour la planification de traitement. Une grande variabilité inter-

observateur lors de la délinéation manuelle a été reportée dans de nombreuses études. De plus, ces contours incluent les gaines permettant la visualisation des positions des cathéters, ainsi que des sécrétions vaginales en hypersignal par rapport à la tumeur (Figure 52).

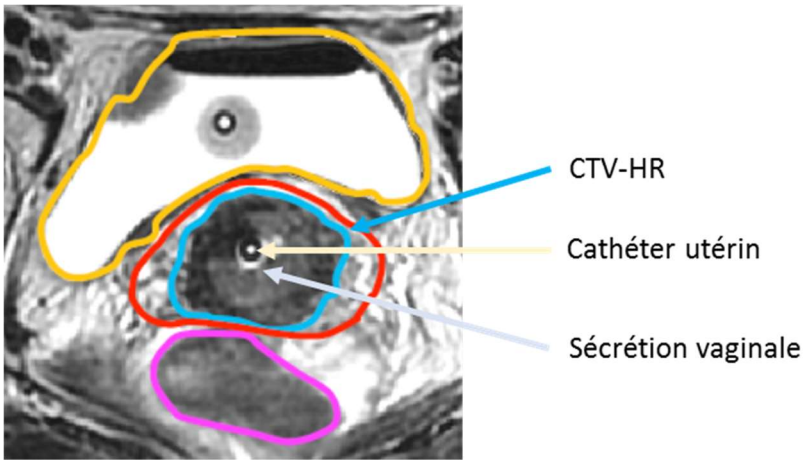


Figure 52 : Contour du CTV-HR incluant le cathéter utérin et les sécretions vaginales.

L'impact de ces éléments au sein du contour utilisé pour l'analyse radiomique a été considéré identique chez la totalité des patientes. L'avantage majeur de ce choix est la facilité d'implémentation de la méthodologie radiomique dans un environnement clinique, à partir de données déjà disponibles sans intervention additionnelle du clinicien.

Enfin, seuls des index de texture ont été considérés dans cette analyse. Les index du premier ordre ainsi que des facteurs biologiques ou dosimétriques pourraient également être inclus dans le modèle afin d'en améliorer sa performance prédictive.

5 Quantification de l'hétérogénéité tumorale locale

Pour aller plus loin dans la quantification de l'hétérogénéité tumorale, il est possible d'effectuer une analyse de texture dite « locale », permettant de réaliser une cartographie de chaque tumeur. Ce chapitre présente la méthodologie mise en place dans le cadre de cette thèse ainsi que des applications cliniques, et des résultats préliminaires en neuro-oncologie.

5.1 Introduction et objectifs

5.1.1 Texture globale et texture locale

La plupart des études radiomiques publiées à ce jour décrivent la tumeur comme une entité globale, sans tenir compte d'éventuelles sous-régions dont les caractéristiques d'hétérogénéité pourraient différer. Avec cette méthode d'analyse dite « globale », les matrices de texture sont ainsi calculées en intégrant l'ensemble des voxels présents dans une coupe (2D), ou dans le volume (3D). En conséquence, l'information est moyennée sur la totalité de la tumeur.

Une autre approche consiste à calculer les matrices de texture dans des sous-régions tumorales, assez réduites pour pouvoir identifier des variations locales d'hétérogénéité, et les représenter sous forme de cartes paramétriques. Ces cartes peuvent être générées à l'échelle du voxel, permettant non plus d'obtenir un vecteur de paramètres radiomiques associé à chaque tumeur, mais un vecteur par voxels. Des sous-niveaux de détails peuvent alors être identifiés au sein de l'entité globale, comme représenté sur l'analogie de la Figure 53.

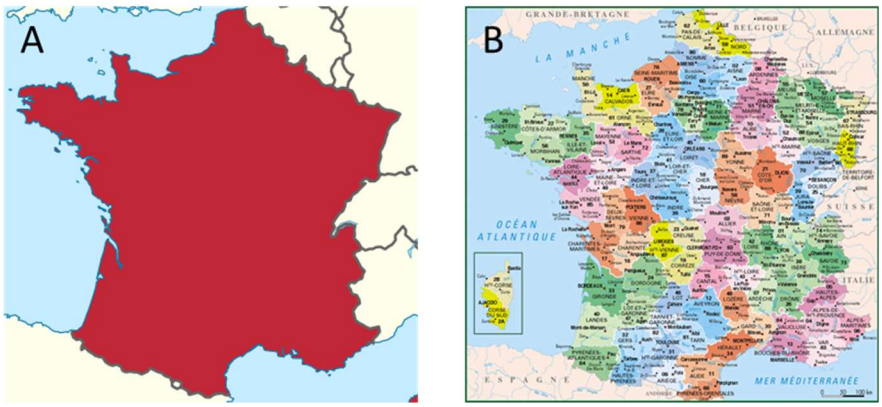


Figure 53 : Analogie géographique schématisant analyse globale (A) vs. analyse locale (B). L'analyse globale permet d'identifier la France comme une entité, parmi les pays voisins. L'analyse locale permet d'identifier la France mais aussi des sous-niveaux de détails, par ses régions et départements.

La Figure 54 présente deux exemples de cartes de texture locale en neurologie. Des cartes correspondant à l'index Entropy ont été calculées sur des séquences IRM T1-Gd d'un glioblastome (A, B, C) et d'une métastase cérébrale (D, E, F).

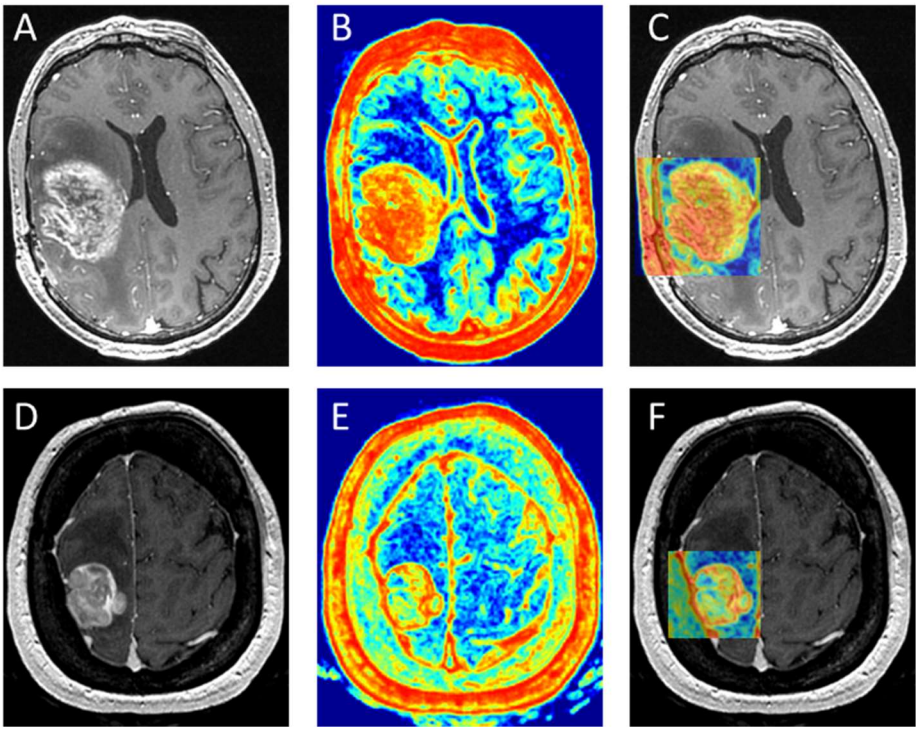


Figure 54 : Cartes paramétriques correspondant à l'index Entropy calculées sur des lésions cérébrales. Glioblastome avec imagerie T1-Gd (A), carte d'Entropy (B), superposition des deux images (C) ; Métastase avec imagerie T1-Gd (D), carte d'Entropy (E) et superposition des deux images (F).

5.1.2 État de l'art

Un nombre réduit d'articles a mentionné l'utilisation de descripteurs locaux pour évaluer la réponse au traitement (321–324), différentier les lésions (325–327) ou proposer de nouveaux volumes-cibles en radiothérapie (144), principalement à partir d'images IRM acquises en routine. On note cependant que dans la plupart des articles (à l'exception de (144)), l'aspect local de l'analyse de texture n'est utilisé que pour de la visualisation, ce qui les distingue peu d'une analyse de texture globale.

5.1.2.1 Classification de lésions cérébrales

Tiwari *et al.* (321) ont inclus rétrospectivement 58 patients traités par radiochimiothérapie pour des

tumeurs cérébrales (tumeurs primitives : N = 33 ; métastases : N = 25) et pour lesquels l'enjeu était la différentiation de la radionécrose et de la progression après irradiation. Cette base de données a été séparée en deux groupes pour l'entraînement (N = 43 incluant 22 tumeurs primitives et 21 métastases) et la validation (N = 15 incluant 11 tumeurs primitives et 4 métastases). Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie pour une lésion progressive identifiée sur l'imagerie T1-Gd de suivi, réalisée neuf mois après la radiothérapie initiale. À partir des pièces opératoires, l'histologie était le gold standard pour statuer entre radionécrose et récidive. Un total de 119 index radiomiques 2D ont été calculés sur chacune des séquences acquises (T1-Gd, T2, FLAIR) sur la base d'une analyse voxel par voxel. Un index médian a été calculé pour chaque patient afin d'obtenir une information globale par lésion, et la réduction de dimension a été effectuée à l'aide de la méthode mRmR (*minimum redundancy and maximum relevance*) afin de ne conserver dans le modèle multivarié que les cinq index les plus discriminants pour différencier la radionécrose de la progression dans chaque groupe (tumeurs primitives et métastases). L'analyse univariée a montré grâce à des tests de Wilcoxon que les index les plus performants étaient des paramètres de texture issus des filtres de Laws, des pyramides de Laplace ainsi qu'une mesure de la corrélation, tous calculés à partir de la séquence FLAIR. Une méthode d'apprentissage automatique supervisé de type SVM a ensuite été utilisée, et ses performances sur la cohorte de validation ont été comparées avec l'analyse visuelle de la totalité des séquences anatomiques par deux experts. Le modèle radiomique était plus performant que l'analyse visuelle pour distinguer la radionécrose de la récidive (91%, 36% et 54% de précision respectivement pour le classifieur, le 1er et le 2nd expert dans les tumeurs primitives, dans la cohorte de validation). La précision globale sur la totalité des lésions de la cohorte de validation était de 80% pour le classifieur, 47% pour le 1er expert et 53% pour le 2nd expert.

5.1.2.2 Classification dans d'autres pathologies cancéreuses

Des études ont également été menées dans le cancer du sein et les cancers gynécologiques.

Parekh *et al.* (327) ont rétrospectivement inclus 124 patientes atteintes de lésions mammaires (26 bénignes, 98 tumeurs) ayant bénéficié d'une IRM multiparamétrique sur une machine 3T. Des séquences T1, T2, DWI, deux types de séquences de DCE et des cartes d'ADC ont été utilisées pour générer des cartes paramétriques radiomiques (8 index d'histogramme et 22 index de texture). Une courbe d'évolution temporelle des index de texture a été représentée pour chaque voxel des séquences dynamiques (DWI et DCE), et six vecteurs d'index radiomiques issus chacun d'une séquence IRM ont été utilisés pour entraîner un modèle IsoSVM de classification, basé à la fois sur

des algorithmes isomap (328) et SVM (329). En particulier, l'analyse statistique a montré que les valeurs de l'index Entropy issu des séquences DCE et DWI étaient significativement plus élevées dans les lésions cancéreuses que dans les lésions bénignes ($p < 0,002$) et l'algorithme IsoSVM a permis d'atteindre une AUC de 0,91 pour la même tâche de classification, avec une validation de type *leave-one-out*.

Dans une étude rétrospective réalisée sur 41 patientes atteintes de léïomyosarcomes utérins (N = 19) ou léïomyomes atypiques (N = 22), Lakhman *et al.* (326) ont identifié 16 index du premier ordre ou issus des filtres de Gabor, capables de différencier les deux pathologies sur une imagerie T2 pré-traitement ($p < 0,05$). Les cartes paramétriques de texture montrent notamment une hétérogénéité plus importante dans les léïomyosarcomes. Une analyse par clustering non supervisé a montré que la combinaison des index d'intensité et des index de texture basés sur les filtres de Gabor atteint une précision de 0,71 pour cette tâche de classification.

5.1.2.3 Application de l'analyse locale en radiothérapie

Bien que les études (321–327) aient été réalisées à l'aide d'index de texture calculés selon l'approche locale, le bénéfice de cette approche n'a pas pu être mis en évidence jusqu'à présent dans la littérature. En effet, l'analyse a été finalement, dans chacun des articles, résumée par le biais de valeurs médianes (321) ou moyennes (327).

La seule étude tenant compte de l'information spatiale de l'hétérogénéité contenue dans les cartes paramétriques a été réalisée par Shiradkar *et al.* (144). Cette étude, basée sur des simulations de plans de traitement, visait à évaluer la faisabilité d'un algorithme automatique basé sur la radiomique (Rad-TRaP) pour proposer des volumes-cibles en radiothérapie pour des tumeurs prostatiques. Deux cohortes rétrospectives de 11 et 12 patients ont été incluses, respectivement pour l'entraînement et la validation du modèle. Tous les patients ont bénéficié d'un examen IRM incluant des séquences T2, DWI et DCE. Un total de 154 cartes paramétriques d'index radiomiques a été extrait à la fois sur l'imagerie T2 et DWI par l'approche locale. Un algorithme mRmR a été utilisé pour sélectionner les index les plus performants dans la détermination des sous-régions cancéreuses de la prostate. L'entraînement du modèle a été effectué grâce à des segmentations des zones tumorales par un expert radiothérapeute. Les images IRM ont ensuite été fusionnées avec les images TDM de planification, puis un GTV a été défini à partir du classifieur radiomique. Une escalade de dose a été prescrite sur un PTV entourant le GTV précédemment défini par analyse radiomique. Des plans de traitement de curiethérapie ont également été générés à partir des cartes

paramétriques radiomiques. Finalement, la valeur ajoutée de cette escalade de dose, basée sur la radiomique, a été évaluée à l'aide de simulations dosimétriques. L'algorithme Rad-TRaP a permis une diminution significative des doses aux organes à risque (rectum, vessie) tout en délivrant la dose prescrite à la lésion. La validation de cette méthode sur une cohorte plus importante ainsi que la mise en place d'essais cliniques restent nécessaires pour confirmer la valeur ajoutée de Rad-TRaP dans le contrôle tumoral.

5.2 Méthodologie

La méthodologie générale d'analyse de texture locale est présentée sur la Figure 55.

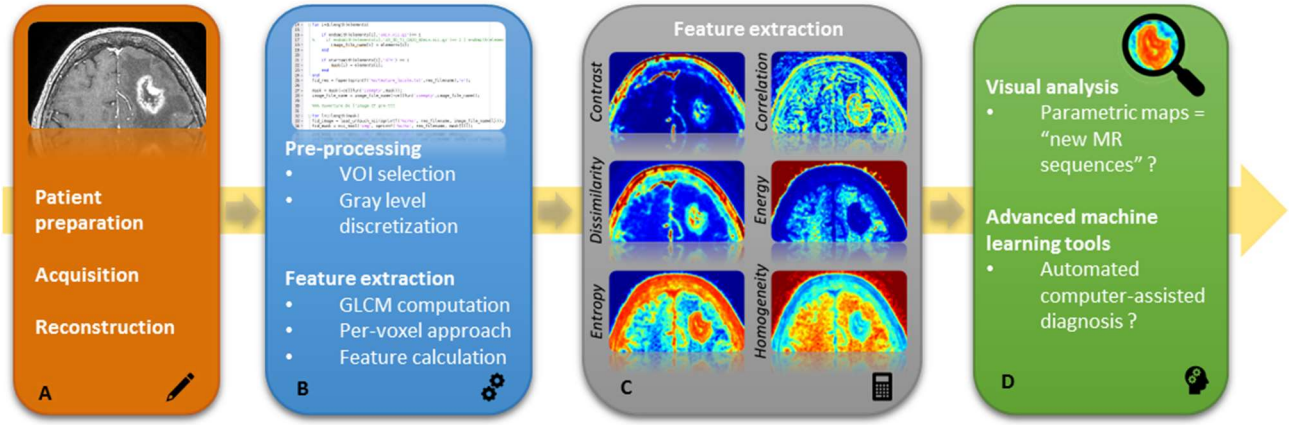


Figure 55 : Méthodologie d'analyse de texture locale.

Cette méthodologie en quatre étapes est assez similaire à la méthodologie d'analyse globale. Les différents points seront détaillés dans les paragraphes suivants. Un code Matlab a été développé afin de réaliser l'ensemble de ces étapes de manière automatisée, et permettre une intégration rapide des cartes résultantes dans des logiciels commerciaux.

5.2.1 Acquisition des images

Les cartes paramétriques de texture peuvent être calculées à partir de toutes les modalités d'imagerie. Cependant, une bonne résolution spatiale et un échantillonnage spatial suffisant semblent nécessaires pour décrire précisément l'hétérogénéité locale. Dans la littérature, la plupart des études présentant des cartes de texture locales sont réalisées à partir d'images IRM multiparamétriques, en raison du contraste apporté par cette technique dans les tissus mous, mais aussi de la diversité des séquences disponibles (144, 321–326). Dans l'étude (325), l'index CoLlAGe a également été calculé sur des images TDM dans le cas de lésions pulmonaires.

Dans le cadre de cette thèse, toutes les analyses de texture locale ont été réalisées sur des images IRM.

5.2.2 Pré-traitement des images

Après l'acquisition des images, la phase de pré-traitement (Figure 55B) est similaire à celle de l'analyse radiomique globale (section 2.2.2.3). Cependant, la phase de délinéation, qui peut entraîner une grande variabilité dans les analyses de texture globale, n'est pas nécessaire avec l'approche locale. La sélection d'une région d'intérêt permet cependant de réduire le temps de calcul en ne réalisant l'analyse que sur un nombre réduit de coupes, ou dans une boîte incluant la lésion à cartographier. La phase de discrétisation des intensités peut être réalisée de façon absolue ou relative, comme présenté dans la section 2.2.2.4.

5.2.3 Calcul des index issus de la matrice de co-occurrence par approche locale

La matrice de co-occurrence, qui reflète la probabilité d'observer une paire de valeurs d'intensités à une distance donnée, dans une direction donnée, a été implémentée dans cette analyse (Figure 26). Tout comme dans l'approche globale, la matrice a été calculée dans 13 directions de l'espace afin de considérer toutes les directions indépendantes entre un voxel et ses 26 voisins. Chacun des index extraits de cette matrice correspond donc à une valeur moyenne de l'index calculé dans ces 13 directions.

Avec l'approche globale, la matrice GLCM est calculée à partir de tous les voxels du volume d'intérêt. Pour l'approche locale, on définit une sous-région incluant un nombre donné de voxels, entourant successivement chaque voxel du volume d'intérêt (Figure 56). Différentes tailles de boîte de calcul ont été utilisées ($3 \times 3 \times 3$, $5 \times 5 \times 5$ et $7 \times 7 \times 7$ voxels) afin d'illustrer l'impact de ce paramètre sur les cartes extraites.

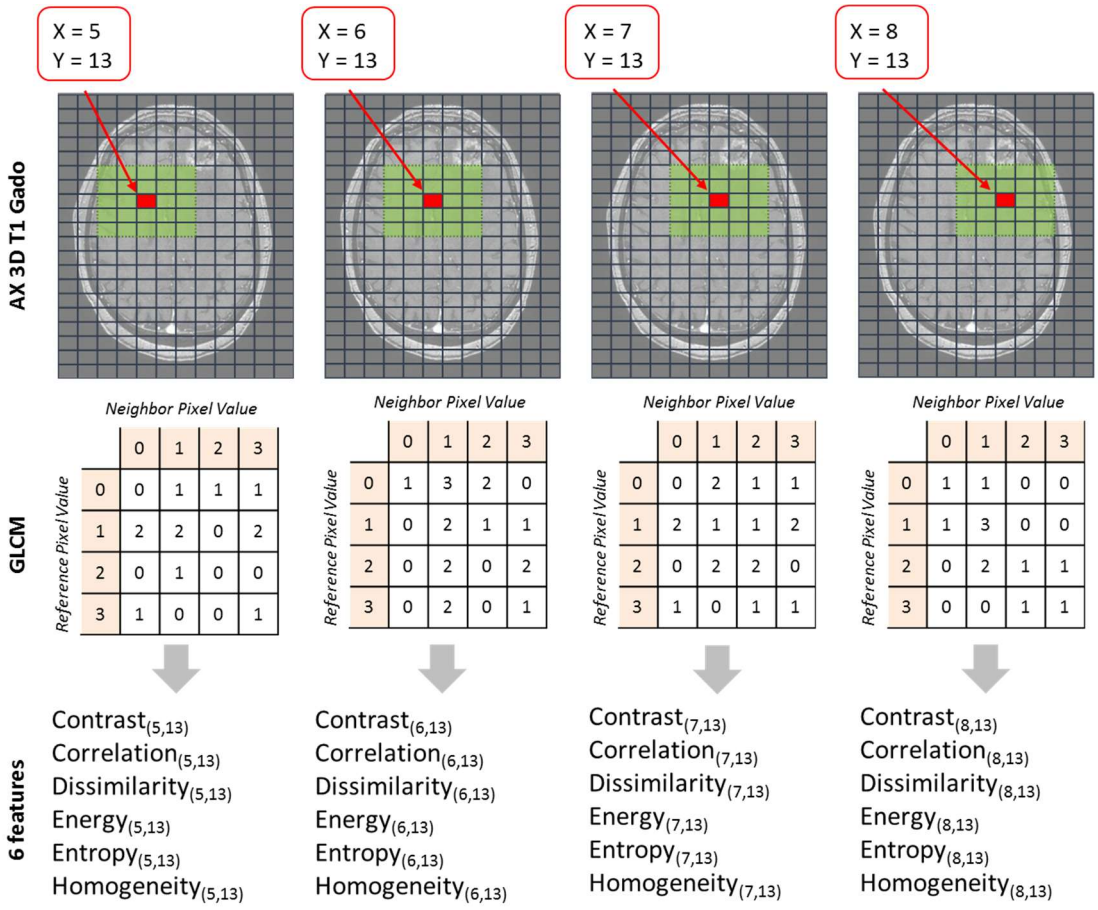


Figure 56 : Calcul de la matrice de co-occurrence par approche locale. Une boîte de calcul de 5 × 5 × 5 voxels est représentée en vert. Le résultat de chaque index de texture calculé dans la boîte verte est reporté dans le voxel en rouge afin de constituer la carte paramétrique.

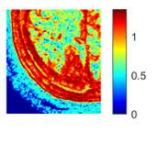
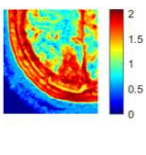
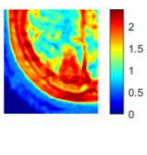
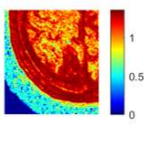
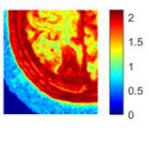
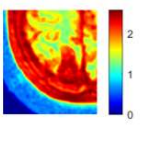
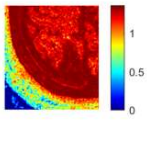
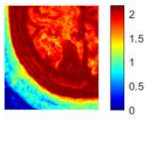
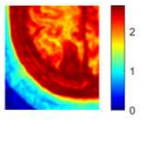
Le Tableau 29 illustre l'influence de ce paramètre sur les cartes correspondant à l'index Entropy et l'histogramme des valeurs de cet index dans la région considérée, pour différents pas de discrétisation absolue (64, 128, 256 ; niveaux de gris dans l'image fixés entre 0 et 32767). L'exemple présenté est un cas de métastase cérébrale traitée par radiothérapie et présentant sur cette coupe une radionécrose.

Si l'on considère une taille de voxels de 0,5 mm × 0,5 mm × 0,9 mm (protocole standard 3D T1 à Gustave Roussy), avec la taille de boîte la plus faible (3 × 3 × 3 voxels), l'information de texture reflétée sur les cartes paramétriques est moyennée dans un volume de 6 mm^3. Avec une boîte de 5 × 5 × 5 voxels, l'information est moyennée dans un volume de 25 mm^3 tandis qu'avec une boîte de 7 × 7 × 7 voxels, le calcul est effectué dans un volume de 77 mm^3. On observe donc un lissage de l'information d'hétérogénéité lorsque la taille de la boîte augmente. Pour ce cas précis, une taille intermédiaire de 5 × 5 × 5 voxels semble être un compromis visuel acceptable afin de limiter le

bruit dans les cartes d'Entropy, et conserver une résolution spatiale satisfaisante.

En augmentant le nombre de niveaux de gris, les histogrammes présentés sur le Tableau 29 montrent un décalage de l'Entropy vers des valeurs plus élevées. Tout comme pour l'analyse de texture globale, il est nécessaire de trouver le meilleur compromis entre un nombre de niveaux de gris faible, qui entraîne une mauvaise quantification de l'hétérogénéité tumorale du fait d'un lissage trop fort, et un nombre de niveaux de gris élevé, pour lequel même les zones considérées homogènes comme la matière blanche apparaissent avec une Entropy élevée, caractéristique d'un tissu hétérogène, du fait du bruit inhérent à l'acquisition.

Tableau 29 : Evaluation visuelle de l'impact de la variation des paramètres de calcul de la matrice de co-occurrence (taille de la boîte) et de discrétisation (nombre de niveaux de gris). Les cartes d'Entropy correspondantes ainsi que les histogrammes des valeurs de l'index Entropy dans la région considérée sont représentés.

Nb. of gray levels	Calculation box		
	3×3×3	5×5×5	7×7×7
64			
128			
256			

Toutes les cartes paramétriques réalisées au cours de ce travail de thèse ont été calculées avec une boîte de 5 × 5 × 5 voxels et une discrétisation absolue en 128 niveaux de gris entre 0 et 32767 sur des images dont les intensités ont été préalablement ré-échantillonnées entre 0 et 32767. Ce choix, basé sur l'analyse visuelle des cartes, devra être validé grâce à des modèles d'apprentissage automatique. De plus, l'analyse devra être menée pour chacun des paramètres de texture d'intérêt.

5.2.4 Génération des cartes paramétriques

Dans ce travail, 6 index ont été calculés à partir de la matrice de co-occurrence : Entropy (mesure

du désordre dans l'image), Homogeneity (mesure de l'homogénéité de la distribution des niveaux de gris), Energy (mesure de l'uniformité de la texture), Contrast (mesure du contraste dans l'image), Correlation (mesure de la dépendance linéaire des niveaux de gris) et Dissimilarity (mesure de la variation des paires des voxels). Les formules de ces index sont présentées dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Index de la matrice de co-occurrence (GLCM) calculés dans le code Matlab d'analyse de texture locale.

Index de la matrice GLCM
$\textbf{Homogeneity} = \text{average}\left(\sum_i \sum_j \frac{\text{GLCM}(i,j)}{1+\lvert i-j\rvert}\right)$
$\textbf{Energy} = \text{average}\left(\sum_i \sum_j \text{GLCM}(i,j)^2\right)$
$\textbf{Contrast} = \text{average}\left(\sum_i \sum_j (i-j)^2 \times \text{GLCM}(i,j)\right)$
$\textbf{Correlation} = \text{average}\left(\sum_i \sum_j \frac{(1-\mu_i)\times(1-\mu_j)\times \text{GLCM}(i,j)}{\sigma_i \times \sigma_j}\right)$
$\textbf{Entropy} = \text{average}\left(-\sum_i \sum_j \text{GLCM}(i,j) \times \log_{10}(\text{GLCM}(i,j)+\boldsymbol{\varepsilon})\right)$
$\textbf{Dissimilarity} = \text{average}\left(\sum_i \sum_j \lvert i-j\rvert \times \text{GLCM}(i,j)\right)$

A ce jour, seules les carte d'Entropy ont fait l'objet d'une analyse sur les données cliniques.

5.2.5 Conversion des cartes paramétriques au format DICOM

Les cartes paramétriques de texture sont sauvegardées coupe par coupe au format texte afin de collecter directement les valeurs brutes des index permettant une analyse simplifiée dans des environnements de recherche, mais aussi au format DICOM dans le but de les réintégrer dans différents logiciels commerciaux (RayStation®, Olea Sphere®) et sur le PACS institutionnel.

Pour cela, un code Matlab a été développé, permettant de convertir de manière automatique les cartes du format texte vers le format DICOM. Afin de faciliter la génération de ces fichiers et de

conserver les en-têtes originaux de l'image, les valeurs d'intensité des voxels des cartes de texture sont directement ré-intégrées dans les fichiers DICOM originaux de la séquence sur laquelle les cartes ont été calculées. Un identifiant unique (*SeriesInstanceUID*) est créé automatiquement à l'aide de la fonction 'dicomuid' de Matlab. Des lignes et colonnes contenant une intensité nulle sont ajoutées autour de chaque coupe afin de générer une carte de même taille que l'image originale (*padding*), même si les données de texture ne sont pas disponibles en bord de zone de calcul à cause de la taille de la boîte de calcul.

5.2.6 Analyse des cartes paramétriques

Les cartes paramétriques de texture ont été intégrées dans le logiciel Olea Sphere® comme des séquences IRM additionnelles (6.1.2). À ce jour, une analyse visuelle ainsi qu'une analyse quantitative ont été menées dans le contexte de la différentiation de la radionécrose et de la progression, dans le cas de tumeurs cérébrales irradiées. La mise en place de méthodes avancées de machine learning permettra à l'avenir de réaliser des analyses plus automatisées, en développant des modèles prédictifs des zones de rechute à l'aide des cartes paramétriques.

5.3 Applications cliniques sur les tumeurs cérébrales

La première application de la texture locale a été effectuée dans les tumeurs cérébrales. En effet, du fait des difficultés à biopsier ces lésions, le développement de méthodes non invasives de caractérisation des tumeurs intracrâniennes est crucial pour améliorer la prise en charge des patients, permettant notamment une évaluation à des temps répétés.

5.3.1 Contexte : radionécrose vs. progression tumorale

La distinction entre progression tumorale et radionécrose dans les tumeurs cérébrales irradiées reste un problème majeur pour les neuroradiologues. Les deux entités sont caractérisées par une augmentation du contraste en IRM, et les patients présentent des signes cliniques similaires. Lorsqu'une radionécrose est considérée de façon erronée comme une progression, le patient est susceptible de recevoir une chirurgie ou une amplification de traitement non nécessaire. À l'inverse, l'absence de traitement à cause d'une progression tumorale non identifiée peut causer une aggravation significative de l'état du patient (330).

La Figure 57A présente un cas de progression tumorale sur une métastase non irradiée, avec un aspect globalement homogène sur l'imagerie T1 avec injection de Gadolinium. Sur la Figure 57B, on identifie un cas de radionécrose sur une métastase post-irradiation, avec un aspect fortement

hétérogène.

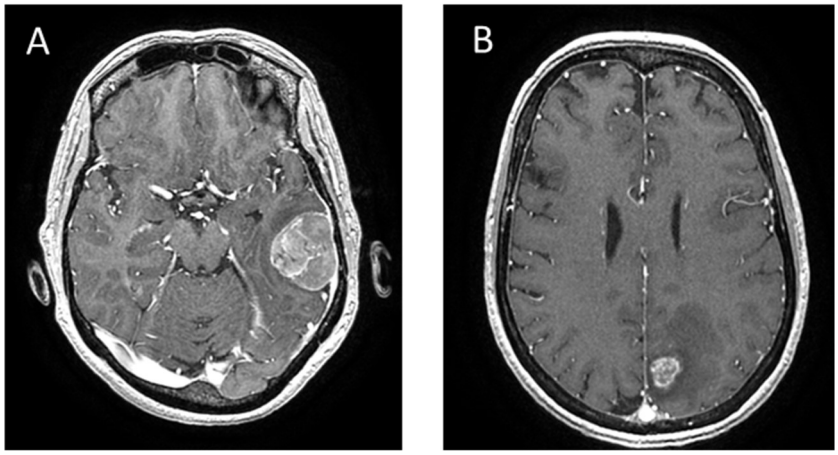


Figure 57 : Cas de progression tumorale sur une métastase non irradiée (A) et de radionécrose sur une métastase irradiée par radiothérapie stéréotaxique (B).

La Figure 58 présente un cas où la différenciation radiologique entre radionécrose et progression n'est pas possible de façon certaine à partir des séquences IRM conventionnelles. Le diagnostic de radionécrose a été confirmé grâce au suivi radiologique par IRM dans les mois ayant suivi cette imagerie.

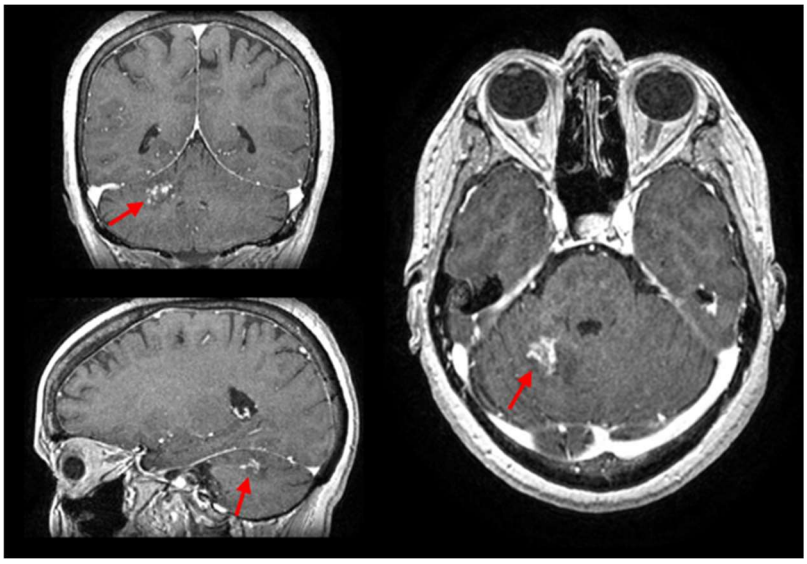


Figure 58 : Cas de radionécrose difficilement identifiable sur les séquences IRM conventionnelles initiales. La patiente, âgée de 55 ans, a été diagnostiquée en 2014 pour un cancer du sein gauche d'emblée métastatique. La métastase cérébrale détectée en 2015 a été traitée par radio-chirurgie. L'image 3D T1-Gd présentée a été acquise en 2018.

5.3.2 Matériel et méthodes

5.3.2.1 Cohorte prospective

Une cohorte prospective de patients atteints de métastases cérébrales a été constituée depuis mai 2014. À ce jour, 105 patients ont été inclus, totalisant 154 examens IRM incluant des séquences T1 avec injection de Gadolinium, T1 tardif (70 à 90 min après injection du produit de contraste), T2 FLAIR, T_2* DSC pour le calcul du CBV et DWI pour le calcul de l'ADC. Un grand nombre de paramètres cliniques et radiologiques ont été collectés (type de primitif, dates de traitement, données de survie, dose reçue et fractionnement, taille de la tumeur, position de la tumeur, analyses quantitatives ADC et CBV). Le suivi radiologique a permis de confirmer le diagnostic de radionécrose ou de progression.

5.3.2.2 Analyse de texture locale

Les cartes paramétriques de texture locale des 6 index issus de la matrice de co-occurrence ont été calculées à partir des séquences T1 avec injection de Gadolinium de 17 patients. La matrice de co-occurrence a été calculée dans des sous-régions de 5 × 5 × 5 voxels, avec une discrétisation absolue en 128 niveaux de gris entre 0 et 32767. Les cartes d'Entropy ont été converties au format DICOM afin d'être intégrées au logiciel Olea Sphere® pour permettre une relecture par les cliniciens.

5.3.2.3 Méthodologie de relecture des images

Dans un premier temps, une analyse visuelle a été menée par deux experts de Gustave Roussy (neuroradiologue et radiothérapeute spécialisés dans le traitement des tumeurs cérébrales) après une phase d'entraînement effectuée sur 80 images, où le diagnostic était confirmé grâce aux images de suivi. Séparément, pour chaque jeu d'images, les experts ont dû émettre un avis de radionécrose (RN) ou de récidive (TM) à partir (i) de la séquence anatomique T1-Gd seule, (ii) de la carte d'Entropy superposée à la séquence T1-Gd, et (iii) de la carte de CBV superposée à la séquence T1-Gd. Dans un second temps, deux régions d'intérêt elliptiques ont été tracées, l'une dans la zone tumorale et l'autre dans la région saine controlatérale sur les cartes d'Entropy et de CBV (Figure 59). Les ratios d'intensité $\frac{\text{tissu pathologique}}{\text{tissu sain}}$ ont été calculés à la fois sur les cartes d'Entropy et de CBV, afin de mettre en évidence un seuil éventuel permettant de différencier la radionécrose de la progression tumorale.

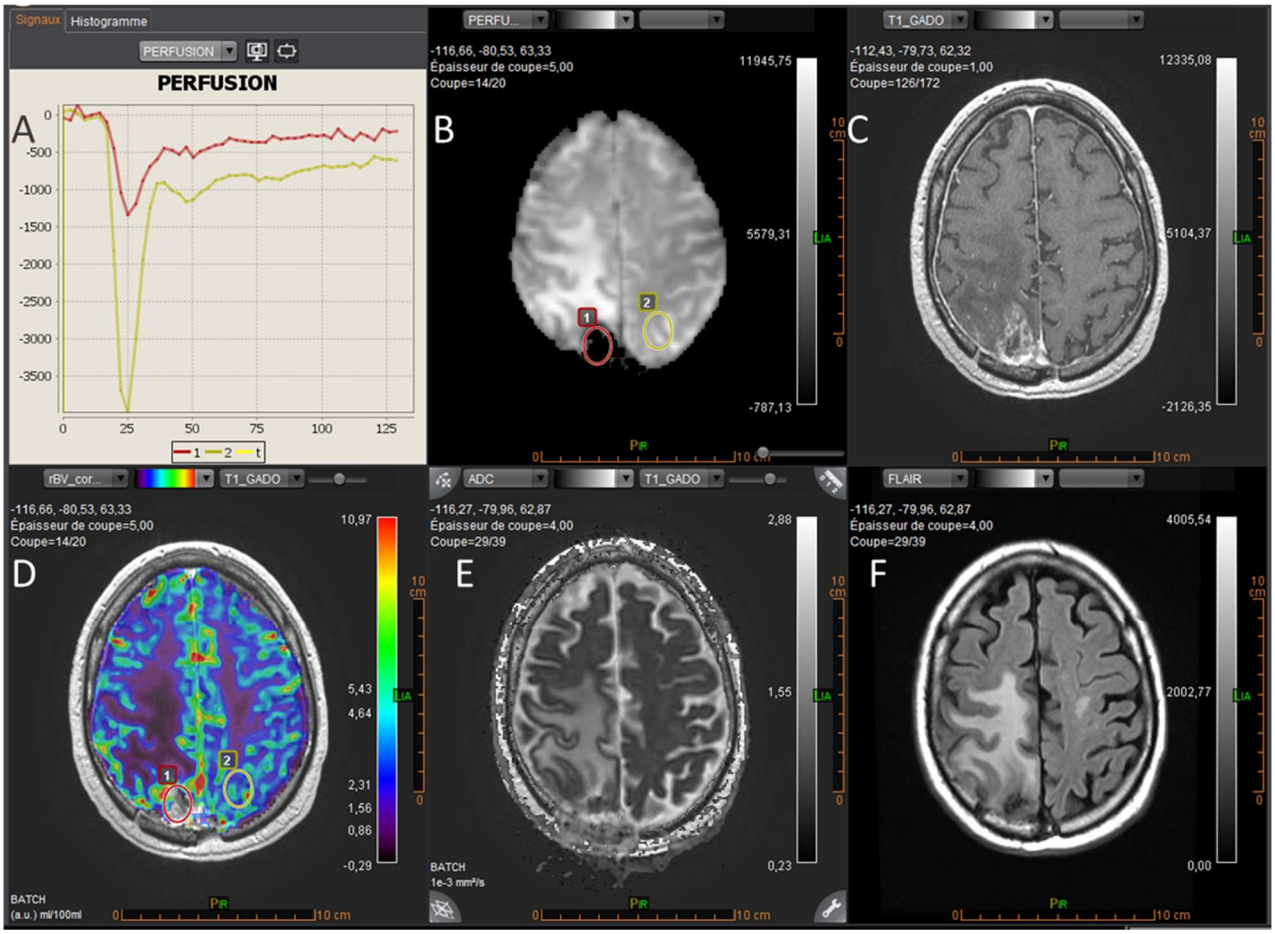


Figure 59 : Analyse des cartes de perfusion avec le logiciel Olea Sphere®, chez un patient atteint d'une métastase irradiée, ici dans une région de radionécrose. La zone d'intérêt 1 (en rouge) correspond à la lésion, et la zone 2 (en jaune) à la région controlatérale. A : courbes d'évolution temporelle de la perfusion cérébrale dans chaque région d'intérêt (lésion en rouge, région controlatérale en jaune) ; B : carte de perfusion au temps initial ; C : séquence 3D T1-Gd ; D : superposition entre la carte de CBV et la séquence T1-Gd ; E : superposition entre la carte d'ADC et la séquence T1-Gd ; F : séquence T2 FLAIR

5.3.3 Résultats préliminaires

Au moment de la rédaction de ce manuscrit, les analyses des images sont en cours. La totalité des cartes de texture ont été générées, et intégrées au logiciel Olea Sphere®. L'analyse des images par les experts a débuté. Seules les cartes d'Entropy ont été analysées à ce stade.

5.3.3.1 Cas cliniques

Différents cas cliniques extrêmes permettent de mettre en évidence une tendance à des valeurs d'Entropy élevées pour la radionécrose, caractérisée dans la plupart des cas par une forte hétérogénéité, et plus faibles pour les zones de progression tumorale.

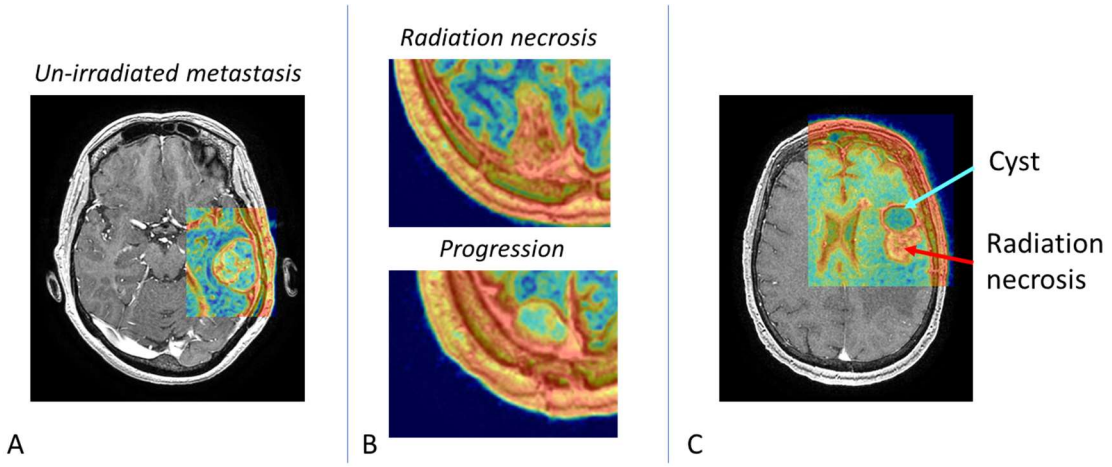


Figure 60 : Exemples de cas cliniques extrêmes. Les superpositions entre l'imagerie T1-Gd et les cartes de l'index Entropy sont présentées. A : métastase non irradiée ; B : coexistence d'une zone de radionécrose et de progression tumorale chez un même patient atteint d'une métastase traitée par radiothérapie stéréotaxique et chirurgie ; C : glioblastome en progression traité par radiothérapie, avec présence d'un kyste liquidien.

L'analyse d'une large cohorte permettra de vérifier ces tendances sur un grand nombre de lésions.

5.3.3.2 Relecture des images

Les résultats préliminaires de la relecture effectuée à l'aveugle par les deux experts (expert 1 : radiologue et expert 2 : radiothérapeute) sont présentés sur le Tableau 31. À ce jour, 17 patients ont été analysés.

Tableau 31 : Premiers résultats de l'analyse visuelle et quantitative des images anatomiques (T1-Gd), cartes d'Entropy, et cartes de CBV par deux experts. RN = radionécrose, TM = progression tumorale, ? = indéterminé, NA = lecture impossible

Patient	**T1-Gd**		**Entropy**		**Ratio**	**CBV**		**Ratio**
	Expert 1	*Expert 2*	*Expert 1*	*Expert 2*		*Expert 1*	*Expert 2*	
1	RN	RN	RN	RN	1,39	RN	RN	0,99
2	RN	RN	RN	RN	1,60	NA	NA	NA
3	RN	RN	RN	RN	1,59	NA	NA	NA
4	?	?	RN	RN	1,39	?	?	0,76
5	RN	?	TM	TM	1,26	NA	NA	NA
6	TM	TM	TM	?	1,36	TM	TM	5,96
7	RN	RN	RN	RN	1,30	RN	RN	1,20
8	RN	RN	RN	RN	1,28	RN	RN	0,46
9	RN	RN	RN	RN	1,28	NA	NA	NA
10	RN	RN	RN	RN	1,27	NA	NA	NA
11	RN	RN	RN	RN	1,57	?	?	1,86
12	?	RN	RN	RN	1,49	NA	NA	NA
13	RN	RN	RN	RN	1,35	?	?	0,27
14	RN	RN	RN	RN	1,38	?	?	0,73
15	?	?	TM	TM	1,47	?	?	3,46
16	?	RN	RN	RN	1,42	?	?	1,32
17	RN	RN	RN	RN	1,24	NA	NA	NA

Par analogie avec les études menées sur le CBV, suggérant un ratio $\frac{\text{tissu pathologique}}{\text{tissu sain}}$ supérieur en présence d'une progression par rapport à une radionécrose (331), il sera nécessaire par la suite d'évaluer l'hypothèse de l'existence d'un tel ratio pour les cartes d'Entropy. L'existence d'un tel seuil en Entropy pourrait apporter une indication supplémentaire au clinicien lorsque que l'imagerie de perfusion n'est pas disponible ou non interprétable.

5.3.4 Perspectives : biopsie guidée par l'image

À ce jour, les techniques d'imagerie utilisées pour guider les biopsies stéréotaxiques des lésions

cérébrales peuvent potentiellement sous-estimer l'agressivité et le caractère hétérogène du cancer. Basée sur une imagerie anatomique IRM, la biopsie est en effet généralement effectuée en un seul point de prélèvement, sans tenir compte de l'hétérogénéité intra-lésionnelle. Une meilleure connaissance de l'hétérogénéité intra-tumorale basée sur de l'imagerie moléculaire, fonctionnelle ou encore des méthodes quantitatives telles que l'analyse de texture locale permettrait de réaliser des points de prélèvement multiples, ciblés sur des régions présentant un phénotype radiologique différent.

Un protocole d'étude prospective est en cours de mise en place, en collaboration avec le service de neurochirurgie de l'Hôpital St-Anne. La réalisation de cartes de texture sur l'IRM pré-opératoire permettra de mettre en évidence des zones aux caractéristiques radiologiques différentes. Le repérage de ces zones sur l'IRM de neuronavigation permettra au neurochirurgien d'identifier des points de biopsie multiples au sein de la tumeur. L'analyse de ces prélèvements multiples permettra de valider biologiquement l'intérêt de l'analyse de texture locale.

6 Perspectives d'intégration dans un workflow de radiothérapie

6.1 Intégration des outils radiomiques dans les logiciels cliniques

Grâce à des environnements de programmation tels que Python, MATLAB et R, des programmes d'analyse radiomique ont été développés et sont disponibles comme PyRadiomics (332), CERR (333), CGITA (334), IBEX (335), *Radiomics Image Processing Toolbox* de R[5]. Différents programmes indépendants tels que LIFEx (176), TexRad (336) ou MaZda (337) peuvent aussi être utilisés, et bénéficient d'une interface graphique simplifiée.

La mise en œuvre d'outils radiomiques en routine clinique est souvent restreinte par leur implémentation exclusive dans des environnements de recherche. À ce jour, peu de logiciels à usage clinique intègrent des solutions d'analyse radiomique. On peut notamment citer Artiview® (AQUILAB), et Olea Sphere® (Olea Medical).

L'analyse de texture locale nécessite actuellement différentes étapes de transferts de fichiers, du PACS vers l'environnement MATLAB, puis d'un dossier local vers les différentes solutions cliniques (Figure 61) : le PACS GE, le logiciel d'imagerie médicale Olea Sphere®, les TPS RayStation® ou Accuray Precision®. Une méthode automatisée utilisant le *Software Development Kit* d'Olea Sphere est en cours de réalisation. Ainsi, l'intégralité de l'analyse de texture locale pourra être effectuée directement dans un environnement clinique, de façon automatisée, sur tous les patients imagés, selon le protocole choisi par les radiologues.

[5] https://CRAN.R-project.org/package=radiomics

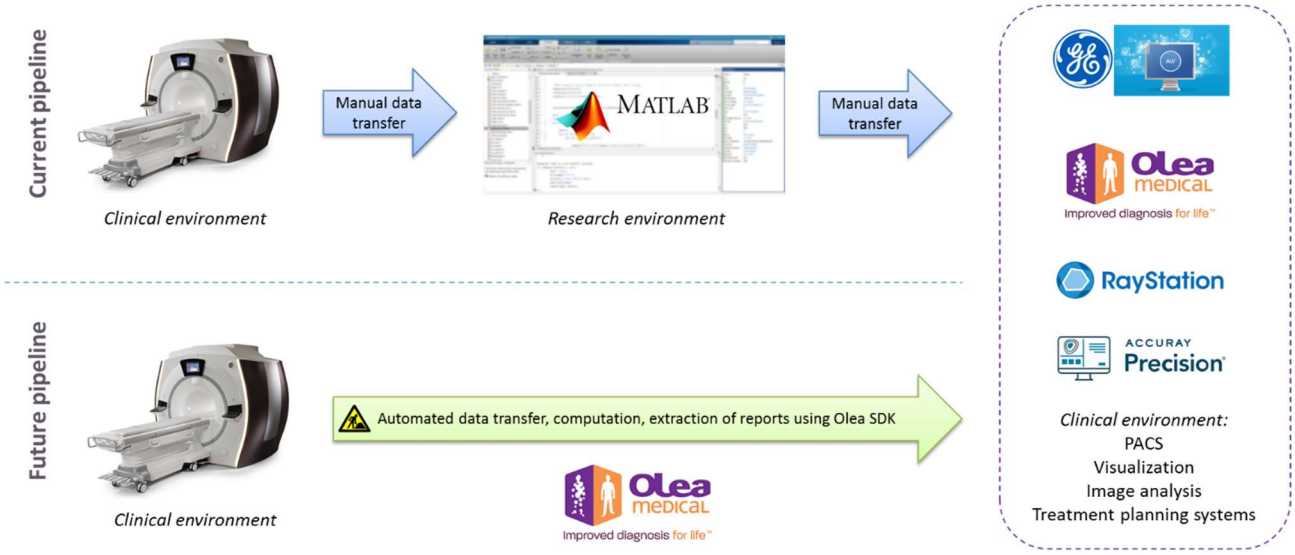


Figure 61 : Processus d'analyse de texture locale. Actuellement, la génération des cartes est effectuée sous Matlab. Une méthode automatisée utilisant directement l'environnement clinique Olea Sphere est en cours de développement.

6.1.1 PACS

L'intégration de données radiomiques dans les PACS institutionnels est possible au format DICOM. Nous avons intégré des cartes paramétriques d'index radiomiques dans le système PACS de Gustave Roussy. Grâce à des en-têtes DICOM spécifiques, elles apparaissent comme des séquences additionnelles dans la série IRM du patient concerné.

6.1.2 Olea Sphere® : imagerie diagnostique

Les cartes de texture locale générées par le code Matlab ont été intégrées au format DICOM dans le logiciel Olea Sphere® afin de permettre des superpositions avec les séquences acquises. La Figure 62 présente une superposition entre une carte paramétrique correspondant à l'index Entropy et une séquence T1-Gd, chez une patiente de 32 ans atteinte d'une tumeur neuroectodermique cérébrale en progression, traitée par radiothérapie stéréotaxique, chimiothérapie et chirurgie. La Figure 63 présente un autre exemple de superposition entre l'imagerie T1-Gd et la carte d'Entropy sur une métastase cérébrale de cancer bronchique traitée par radiothérapie stéréotaxique chez une patiente de 57 ans.

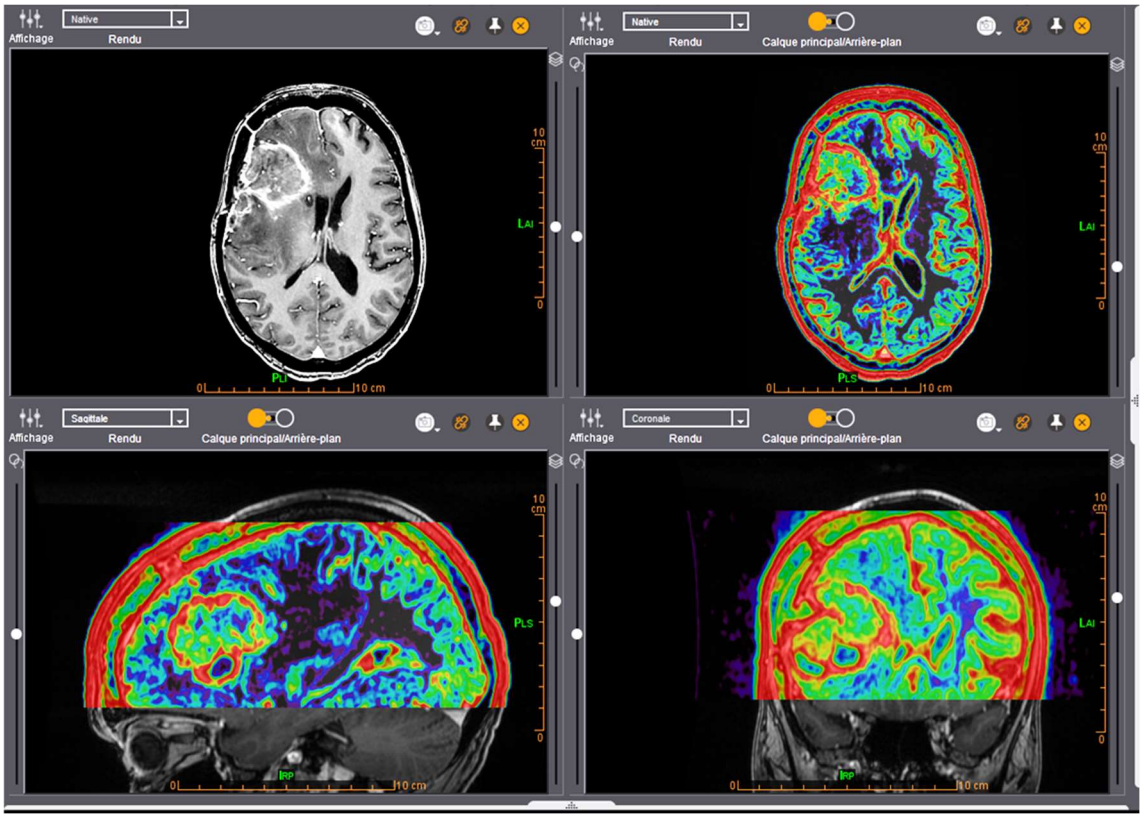


Figure 62 : Visualisation d'une carte d'Entropy superposée à une imagerie T1-Gd dans le module Vision d'Olea Sphere®.

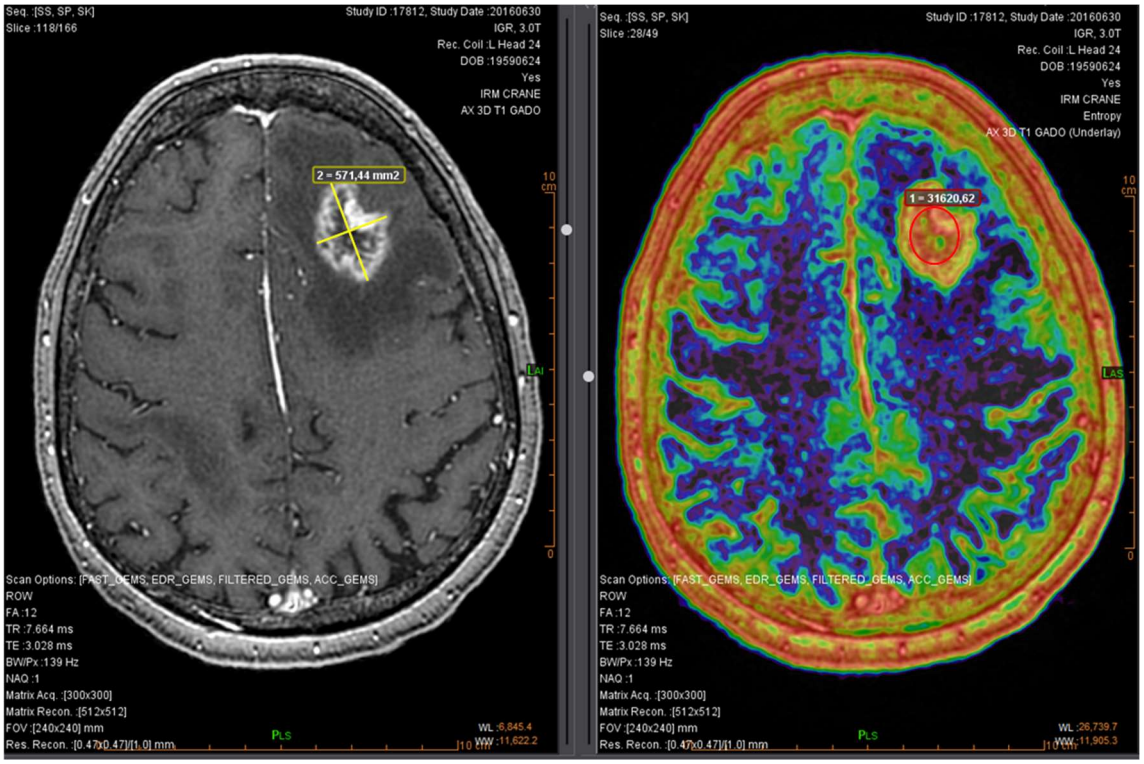


Figure 63 : Séquence T1-Gd (à gauche), superposée à une carte d'Entropy (à droite) pour une métastase cérébrale.

6.1.3 RayStation® : planification de traitement en radiothérapie

La faisabilité de l'intégration des cartes de texture locale dans le système de planification de traitement RayStation® a été évaluée. La superposition des images IRM anatomiques avec les cartes de texture locale, au format DICOM, est possible. Cependant, l'absence de palettes de couleur pour l'imagerie IRM sur ce TPS limite les possibilités d'analyse (Figure 64).

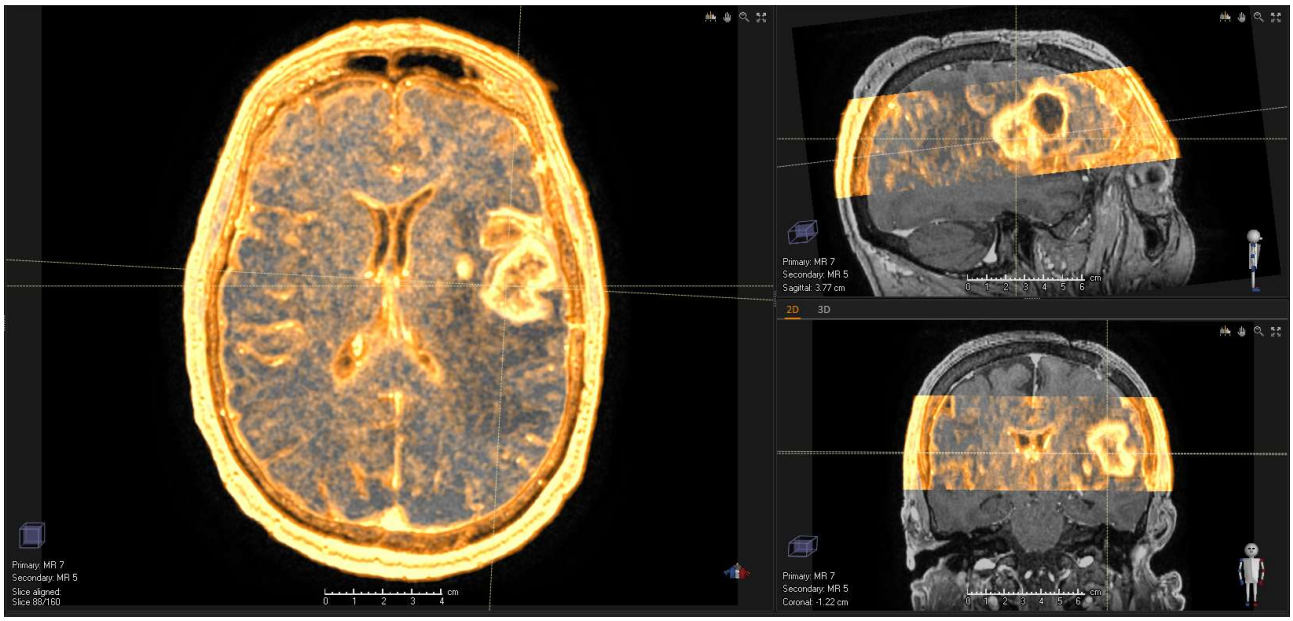


Figure 64 : Intégration d'une carte d'Entropy calculée avec Matlab, en mode superposition sur une imagerie T1-Gd, dans le logiciel RayStation. Les valeurs de l'index Entropy sont représentées en nuances de orange.

6.2 Implication des analyses radiomiques dans la routine clinique

L'analyse radiomique a montré une capacité à évaluer la réponse au traitement par radiothérapie, et devrait permettre de définir des groupes de patients avec un risque plus important de récidive. En parallèle, l'intégration des cartes paramétriques d'index radiomiques dans la pratique clinique pourrait aboutir à des traitements plus personnalisés grâce à une meilleure caractérisation de l'hétérogénéité tumorale. Par exemple, dans le cas des cancers du col utérin, une patiente jeune identifiée avec un mauvais pronostic par l'analyse radiomique pourrait bénéficier d'un traitement plus agressif afin d'améliorer le contrôle tumoral. En complément des méthodes classiques issues de la biologie, la radiomique pourrait également permettre, de manière répétée au cours du traitement, d'évaluer l'agressivité du cancer et donc de prendre les mesures nécessaires pour adapter

le traitement à son évolution.

Dans ce contexte, le concept de Radiomics Target Volume (RTV) a été proposé par Sun *et al.* (145) et est basé sur l'extraction d'index radiomiques de texture, d'intensité, et de forme à partir des techniques d'imagerie multi-modale utilisées de manière conventionnelle en radiothérapie (Figure 65). Ce volume pourrait être pris en compte à terme dans la planification de traitement en radiothérapie. Une irradiation hétérogène de la tumeur permettrait ainsi de mieux cibler les zones les plus actives, et d'épargner les organes à risque en limitant la dose dans les régions peu ou pas agressives de la tumeur.

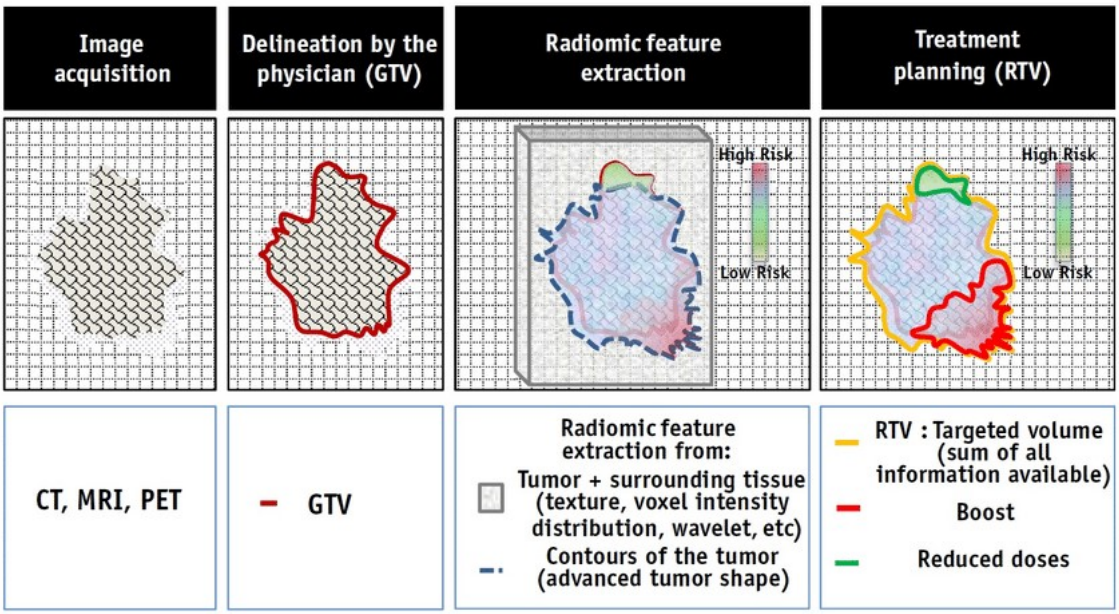


Figure 65 : Concept de Radiomics Target Volume (145).

D'autre part, la radiomique pourrait également être appliquée afin de remplacer des examens d'imagerie indisponibles, coûteux ou impossibles à réaliser du fait de l'état général du patient. Une étude rétrospective est actuellement en cours afin d'évaluer les corrélations entre les cartes d'Entropy calculées sur l'IRM T1-Gd, et la fixation TEP FDOPA dans le cas des tumeurs cérébrales chez quinze patients ayant reçu un examen TEP-IRM (Figure 66).

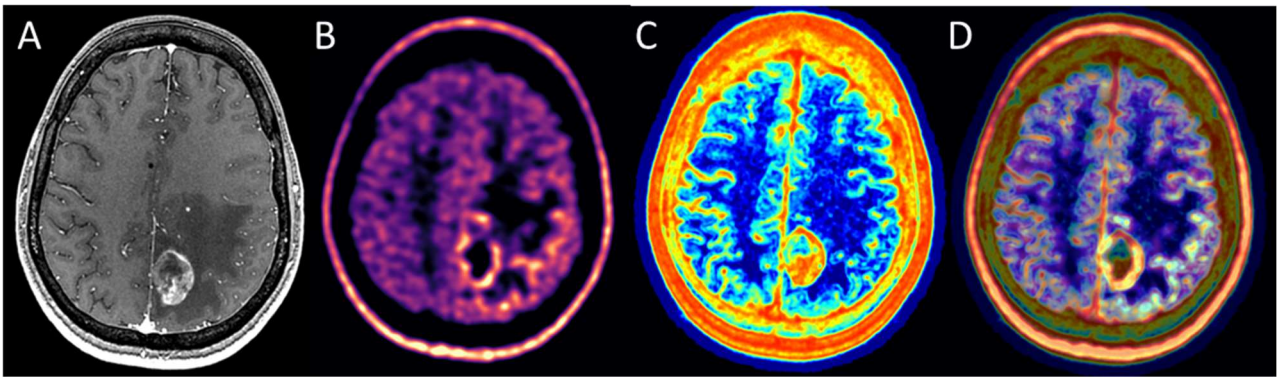


Figure 66 : Patiente de 31 ans atteinte d'un mélanome métastatique traitée par radiochirurgie et thérapie ciblée. Coupe présentant une métastase cérébrale en IRM T1-Gd (A), TEP FDOPA (B), carte d'Entropy calculée sur l'IRM T1-Gd (C), superposition Entropy + TEP FDOPA (D).

La mise en place de techniques de radiothérapie personnalisées, basées sur l'analyse radiomique, nécessite encore de surmonter différents challenges. L'harmonisation des images est une étape cruciale pour faciliter le développement de méthodologies radiomiques en conditions cliniques, où les images proviennent de différents centres. La mise en place de recommandations méthodologiques pour le calcul des index radiomiques permettra une meilleure reproductibilité des études. Le développement d'algorithmes d'intelligence artificielle est également primordial pour générer des cartes de risque de rechute basées sur la texture locale à partir de données rétrospectives et justifier de l'intérêt clinique de cette méthodologie. À partir de ces cartes de risques, des essais cliniques devront être menés afin d'évaluer dans quelle mesure une augmentation réfléchie de la dose permettra un meilleur contrôle tumoral.

Conclusion et perspectives

De nos jours, de nombreux traitements de médecine personnalisée comme les thérapies ciblées ou l'immunothérapie sont développés pour améliorer la prise en charge du cancer. La mise en place de ces techniques nécessite une connaissance approfondie des spécificités de chaque tumeur, notamment d'un point de vue biologique et moléculaire. Pour cela, des techniques d'imagerie, combinées avec des algorithmes de *machine learning,* ont montré leur capacité à assister le clinicien dans son diagnostic. Dans ce but, de nombreux paramètres quantitatifs ont été proposés afin d'extraire un maximum d'informations des différentes images. Ces paramètres ont été regroupés dans l'analyse radiomique, terme introduit au cours de la dernière décennie.

De nombreuses études ont suggéré l'apport des méthodes radiomiques pour l'aide au diagnostic, ou la prédiction de la réponse au traitement. Il est maintenant possible, à l'échelle d'une cohorte institutionnelle de patients, de prédir la survie des patients soumis à un traitement donné à partir d'images pré-traitement, ou encore de distinguer des tumeurs de différents types à partir des données radiologiques, de façon automatisée. Cependant, différents freins majeurs ont été reportés dans la littérature. Les disparités méthodologiques entre les études publiées par différentes équipes, le manque de détails sur les protocoles appliqués sont des limites à la reproductibilité des études et rendent la propagation des modèles et la reproduction des études difficile. Le manque de standardisation des protocoles d'acquisition en imagerie ou encore la diversité technologique des imageurs disponibles limite également la diffusion des modèles radiomiques en routine clinique et ce, à cause de la grande sensibilité des paramètres calculés à la qualité de l'image. Ce deuxième point a un impact fort sur la taille des cohortes de patients analysée dans les études ce qui, par conséquent, réduit les performances des modèles statistiques. D'autre part, à ce jour aucune signature radiomique n'a encore été validée de façon totalement indépendante par un groupe extérieur. Des études prospectives restent nécessaires afin de valider les résultats suggérés dans la littérature.

Au cours de cette thèse, une grande partie du travail a été consacrée à l'étude de la variabilité des index radiomiques aux différents protocoles d'acquisition et de reconstruction et aux technologies des imageurs. Nous avons montré au cours d'une étude sur les cancers du col utérin que les images TEP issues de machines de générations différentes ne fournissaient pas des résultats comparables en termes d'analyse de texture. Suite à ce constat, différentes approches correctives ont été

investiguées : à partir d'acquisitions sur fantôme et de l'analyse d'images multicentriques, une méthode de filtrage d'images a été mise au point. Cette méthode, bien qu'efficace dans certains cas pour harmoniser la qualité des images et rendre les index radiomiques transposables entre les machines lorsque des modifications simples sont apportées au protocole (par exemple le lissage interne à l'algorithme de reconstruction), a montré ses limites pour corriger les différences liées à des phénomènes complexes (comme la modélisation de la PSF ou le changement d'algorithme de reconstruction). D'autre part, une méthode d'harmonisation statistique de correction de l'effet machine a été testée et a permis de mettre en évidence des résultats encourageants. Cette méthode doit encore être validée sur des cohortes plus importantes, dans différentes pathologies.

L'intérêt clinique de l'analyse radiomique a été évalué principalement dans les cancers localement avancés du col utérin. Tout d'abord, un modèle prédictif de la récidive a été construit à partir d'images TEP pré-traitement provenant de deux machines différentes. Ce modèle a été entraîné sur une cohorte, puis validé sur la seconde. Dans un second temps, l'apport de la biologie dans un modèle radiomique a été évalué en intégrant des paramètres tels que la neutrophilie sur la même cohorte. Finalement, un modèle radiomique basé sur l'IRM a été réalisé afin de prédire la réponse à la curiethérapie en utilisant des images réalisées au cours du traitement, entre la phase de radiochimiothérapie et la curiethérapie. Ces différentes études ont prouvé l'apport de l'analyse radiomique pour prédire la réponse au traitement à partir de cohortes institutionnelles. Ces résultats devront être validés dans des cohortes extérieures afin de s'assurer de leur robustesse statistique.

Au-delà de l'analyse radiomique dite globale, dans laquelle on extrait un vecteur de paramères pour chaque tumeur, nous avons développé une méthode mettant en évidence l'hétérogénéité intra-tumorale en effectuant une analyse en sous-régions. Cette caractérisation des différents niveaux d'hétérogénéité au sein de la tumeur par une méthode non invasive est particulièrement utile dans le cas des tumeurs cérébrales, du fait de leur forte hétérogénéité biologique et des difficultés à réaliser des biopsies. Différents aspects méthodologiques ont été traités, aboutissant à un protocole d'étude qui a été mis en place pour l'analyse rétrospective d'une cohorte institutionnelle d'images IRM cérébrales.

Enfin, la finalité de cette thèse a consisté en l'évaluation du potentiel d'intégration de ces outils radiomiques au sein d'un environnement clinique, à la fois dans un service de radiothérapie et d'imagerie médicale. Nous avons prouvé la faisabilité de l'intégration de cartes paramétriques de

texture IRM comme de nouvelles séquences dans des logiciels commerciaux, permettant d'apporter une information complémentaire au radiologue. Concernant la radiothérapie, le développement d'outils d'adaptation de la dose à partir de multiples séquences d'imagerie quantitative reste nécessaire et sera poursuivie.

La place de l'analyse quantitative en imagerie médicale est aujourd'hui très large. Un nombre croissant de fournisseurs de logiciels médicaux développent des solutions d'aide au diagnostic (CAD : *computer-aided diagnosis*), guidant les radiologues dans le suivi temporel des lésions ou dans leur détection. Cependant, la transposition de ces outils au monde de la radiothérapie est encore limitée. Malgré un large panel de possibilités évoquées dans cette thèse, l'utilisation de l'imagerie quantitative reste généralement limitée à une utilisation basique. A titre d'exemple, l'imagerie TEP n'est souvent utilisée que pour la tâche de contourage ou pour la mise en place d'escalades de dose par le biais de seuillage en routine clinique. L'intégration de données radiomiques en tant qu'outils d'aide à la planification de traitement nécessite donc une prise en compte de ces nouveaux éléments dans les solutions commerciales. Notamment, la mise en place d'outils de visualisation intégrant des palettes de couleur, ou de contourage par seuillage sur des images différentes du TDM ou de l'IRM anatomique n'est actuellement pas possible dans la plupart des logiciels de radiothérapie. Dans ce contexte cependant, la délinéation nécessaire des organes par le radiothérapeute offre des perspectives intéressantes de calcul automatisé des index radiomiques en routine, permettant d'évaluer l'agressivité tumorale. La généralisation des techniques de radiothérapie guidée par l'image et notamment l'arrivée sur le marché des accélérateurs-IRM offre des perspectives intéressantes en termes de suivi de l'évolution de l'hétérogénéité tumorale en cours de traitement. Enfin, l'intégration de cartes paramétriques de texture locale de façon automatisée permettrait de guider le radiothérapeute dans la délinéation des volumes cible en mettant en évidence des régions plus ou moins hétérogènes.

A court terme, grâce aux techniques avancées de *machine learning*, la génération de cartes de risque, directement lisibles par le radiothérapeute, générées à partir des différentes cartes paramétriques multimodales, devrait permettre de définir différents volumes-cibles dans lesquels la modulation de la dose sera effectuée afin d'épargner les organes à risque et de personnaliser la dose de façon intelligente.

Bibliographie

1. The Lancet . GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer. *Lancet Lond. Engl.* 2018;392:985.

2. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015;520:609–611.

3. Kantarjian H, Yu PP. Artificial Intelligence, Big Data, and Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1:573–574.

4. Kahn CE. From Images to Actions: Opportunities for Artificial Intelligence in Radiology. *Radiology*. 2017;285:719–720.

5. Jha S, Topol EJ. Adapting to Artificial Intelligence: Radiologists and Pathologists as Information Specialists. *JAMA*. 2016;316:2353–2354.

6. Reuzé S, Schernberg A, Orlhac F, *et al.* Radiomics in Nuclear Medicine applied to Radiation Therapy: methods, pitfalls and challenges. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2018.

7. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, *et al.* Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann. Oncol.* 2017;28:1191–1206.

8. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, *et al.* Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur. J. Cancer*. 2012;48:441–446.

9. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278:563–577.

10. Curran SD, Muellner AU, Schwartz LH. Imaging response assessment in oncology. *Cancer Imaging Off. Publ. Int. Cancer Imaging Soc.* 2006;6:S126-130.

11. Ahrens ET, Bulte JWM. Tracking immune cells in vivo using magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13:755–763.

12. Esmaeili M, Moestue SA, Hamans BC, *et al.* In vivo ^{31}P magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) for metabolic profiling of human breast cancer xenografts. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*. 2015;41:601–609.

13. Haneder S, Juras V, Michaely HJ, *et al.* In vivo sodium (23Na) imaging of the human kidneys at 7 T: preliminary results. *Eur. Radiol.* 2014;24:494–501.

14. Cudalbu C, Comment A, Kurdzesau F, *et al.* Feasibility of in vivo 15N MRS detection of hyperpolarized 15N labeled choline in rats. *Phys. Chem. Chem. Phys. PCCP*. 2010;12:5818–5823.

15. Schmidt R, Laustsen C, Dumez J-N, *et al.* In vivo single-shot 13C spectroscopic imaging of hyperpolarized metabolites by spatiotemporal encoding. *J. Magn. Reson. San Diego Calif 1997*. 2014;240:8–15.

16. Carr DH, Brown J, Bydder GM, *et al.* Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours. *Lancet Lond. Engl.* 1984;1:484–486.

17. Xiao Y-D, Paudel R, Liu J, *et al.* MRI contrast agents: Classification and application (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2016;38:1319–1326.

18. Islam MK, Kim S, Kim H-K, *et al.* Manganese Complex of Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA)-Benzothiazole Aniline (BTA) Conjugate as a Potential Liver-Targeting MRI Contrast Agent. *J. Med. Chem.* 2017;60:2993–3001.

19. Lux F, Tran VL, Thomas E, *et al.* AGuIX® from bench to bedside-Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br. J. Radiol.* 2018:20180365.

20. Diamandis E, Gabriel CPS, Würtemberger U, *et al.* MR-spectroscopic imaging of glial tumors in the spotlight of the 2016 WHO classification. *J. Neurooncol.* 2018.

21. Nandu H, Wen PY, Huang RY. Imaging in neuro-oncology. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2018;11:1756286418759865.

22. Suh CH, Kim HS, Jung SC, *et al.* Multiparametric MRI as a potential surrogate endpoint for decision-making in early treatment response following concurrent chemoradiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2018.

23. Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, *et al.* Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2006;27:1419–1425.

24. Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, *et al.* MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn. Reson. Med.* 1995;34:555–566.

25. Suh CH, Kim HS, Jung SC, *et al.* Perfusion MRI as a diagnostic biomarker for differentiating glioma from brain metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2018.

26. Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Sąsiadek M, *et al.* Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone-Searching for a practical approach. *PloS One*. 2018;13:e0191341.

27. Deviers A, Ken S, Filleron T, *et al.* Evaluation of the lactate-to-N-acetyl-aspartate ratio defined with magnetic resonance spectroscopic imaging before radiation therapy as a new predictive marker of the site of relapse in patients with glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;90:385–393.

28. Ratai E-M, Zhang Z, Fink J, *et al.* ACRIN 6684: Multicenter, phase II assessment of tumor hypoxia in newly diagnosed glioblastoma using magnetic resonance spectroscopy. *PloS One*. 2018;13:e0198548.

29. Mahajan M, Kuber R, Chaudhari K, *et al.* MR imaging of carcinoma cervix. *Indian J. Radiol. Imaging*. 2013;23:247.

30. Laifer-Narin SL, Genestine WF, Okechukwu NC, *et al.* The Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Gynecologic Oncology. *PET Clin.* 2018;13:127–141.

31. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, *et al.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment

planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2005;74:235–245.

32. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, *et al.* Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2006;78:67–77.

33. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, *et al.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2010;96:153–160.

34. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, *et al.* Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2012;103:113–122.

35. Surti S, Karp JS. Advances in time-of-flight PET. *Phys. Med.* 2016;32:12–22.

36. Lois C, Jakoby BW, Long MJ, *et al.* An assessment of the impact of incorporating time-of-flight information into clinical PET/CT imaging. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2010;51:237–245.

37. Rapisarda E, Bettinardi V, Thielemans K, *et al.* Image-based point spread function implementation in a fully 3D OSEM reconstruction algorithm for PET. *Phys. Med. Biol.* 2010;55:4131–4151.

38. Cambraia Lopes P, Bauer J, Salomon A, *et al.* First *in situ* TOF-PET study using digital photon counters for proton range verification. *Phys. Med. Biol.* 2016;61:6203–6230.

39. Koopman D, Groot Koerkamp M, Jager PL, *et al.* Digital PET compliance to EARL accreditation specifications. *EJNMMI Phys.* 2017;4:9.

40. Paidpally V, Chirindel A, Lam S, *et al.* FDG-PET/CT imaging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma. *Imaging Med.* 2012;4:633–647.

41. Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in Clinical PET/CT Operations: Results of an International Survey of Active PET/CT Users. *J. Nucl. Med.* 2011;52:303–310.

42. Galldiks N, Langen K-J. Amino Acid PET – An Imaging Option to Identify Treatment Response, Posttherapeutic Effects, and Tumor Recurrence? *Front. Neurol.* 2016;7.

43. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, *et al.* Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2008;49:694–699.

44. Cicone F, Minniti G, Romano A, *et al.* Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42:103–111.

45. Galldiks N, Stoffels G, Filss C, *et al.* The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET

in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-Oncol.* 2015;17:1293–1300.

46. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, *et al.* Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*. 2005;57:505–511; discussion 505-511.

47. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, *et al.* Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42:685–695.

48. Bekaert L, Valable S, Lechapt-Zalcman E, *et al.* [18F]-FMISO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44:1383–1392.

49. Kanoto M, Kirii K, Hiraka T, *et al.* Correlation between hypoxic area in primary brain tumors and WHO grade: differentiation from malignancy using 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography. *Acta Radiol. Stockh. Swed. 1987*. 2018;59:229–235.

50. Magné N, Chargari C, Vicenzi L, *et al.* New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat. Rev.* 2008;34:671–681.

51. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, *et al.* Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer*. 2005;104:2484–2491.

52. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, *et al.* The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer*. 2007;110:1738–1744.

53. Yen T-C, See L-C, Lai C-H, *et al.* Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008;35:493–501.

54. Chung HH, Kim JW, Han KH, *et al.* Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011;120:270–274.

55. Beyer T, Townsend DW, Brun T, *et al.* A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2000;41:1369–1379.

56. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, *et al.* Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin. Nucl. Med.* 2000;25:905–910.

57. Bailey DL, Pichler BJ, Gückel B, *et al.* Combined PET/MRI: Global Warming-Summary Report of the 6th International Workshop on PET/MRI, March 27-29, 2017, Tübingen, Germany. *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging*. 2018;20:4–20.

58. Tomura N, Kokubun M, Saginoya T, *et al.* Differentiation between Treatment-Induced Necrosis and Recurrent Tumors in Patients with Metastatic Brain Tumors: Comparison among 11C-Methionine-PET, FDG-PET, MR Permeability Imaging, and MRI-ADC-Preliminary Results. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2017;38:1520–1527.

59. Theruvath AJ, Ilivitzki A, Muehe A, *et al.* A PET/MR Imaging Approach for the Integrated Assessment of Chemotherapy-induced Brain, Heart, and Bone Injuries in Pediatric Cancer Survivors: A Pilot Study. *Radiology*. 2017;285:971–979.

60. Ponisio MR, Fowler KJ, Dehdashti F. The Emerging Role of PET/MR Imaging in Gynecologic Cancers. *PET Clin.* 2016;11:425–440.

61. Ohliger MA, Hope TA, Chapman JS, *et al.* PET/MR Imaging in Gynecologic Oncology. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2017;25:667–684.

62. Brandmaier P, Purz S, Bremicker K, *et al.* Simultaneous [18F]FDG-PET/MRI: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) and Standardized Uptake Value (SUV) in Primary and Recurrent Cervical Cancer. *PloS One*. 2015;10:e0141684.

63. Grueneisen J, Beiderwellen K, Heusch P, *et al.* Correlation of standardized uptake value and apparent diffusion coefficient in integrated whole-body PET/MRI of primary and recurrent cervical cancer. *PloS One*. 2014;9:e96751.

64. Grueneisen J, Schaarschmidt BM, Heubner M, *et al.* Integrated PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42:1814–1824.

65. Daniel M, Andrzejewski P, Sturdza A, *et al.* Impact of hybrid PET/MR technology on multiparametric imaging and treatment response assessment of cervix cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2017;125:420–425.

66. Jones D. ICRU Report 50-Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Med. Phys.* 1994;21:833–834.

67. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, *et al.* Report 62. *J. Int. Comm. Radiat. Units Meas.* 1999;os32:NP-NP.

68. Burnet NG. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 2004;4:153–161.

69. van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52:1407–1422.

70. Grégoire V, Haustermans K, Geets X, *et al.* PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2007;48 Suppl 1:68S-77S.

71. Weiss E, Richter S, Krauss T, *et al.* Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume. *Radiother. Oncol.* 2003;67:87–95.

72. Van de Steene J, Linthout N, de Mey J, *et al.* Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiother. Oncol.* 2002;62:37–49.

73. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, *et al.* Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;50:1366–1372.

74. Cazzaniga LF, Marinoni MA, Bossi A, *et al.* Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. *Radiother. Oncol.* 1998;47:293–

296.

75. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, *et al.* Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18 FDG-hybrid PET fusion. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2001;51:923–931.

76. Yamamoto M, Nagata Y, Okajima K, *et al.* Differences in target outline delineation from CT scans of brain tumours using different methods and different observers. *Radiother. Oncol.* 1999;50:151–156.

77. Tzikas A, Karaiskos P, Papanikolaou N, *et al.* Investigating the clinical aspects of using CT vs. CT-MRI images during organ delineation and treatment planning in prostate cancer radiotherapy. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2011;10:231–242.

78. O'Neill BDP, Salerno G, Thomas K, *et al.* MR vs CT imaging: low rectal cancer tumour delineation for three-dimensional conformal radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 2009;82:509–513.

79. Rosewall T, Kong V, Vesprini D, *et al.* Prostate delineation using CT and MRI for radiotherapy patients with bilateral hip prostheses. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2009;90:325–330.

80. 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;57:853–863.

81. De Ruysscher D, Nestle U, Jeraj R, *et al.* PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* 2012;75:141–145.

82. Leclerc M, Lartigau E, Lacornerie T, *et al.* Primary tumor delineation based on (18)FDG PET for locally advanced head and neck cancer treated by chemo-radiotherapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2015;116:87–93.

83. Li X-X, Liu N-B, Zhu L, *et al.* Consequences of additional use of contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT in target volume delineation and dose distribution for pancreatic cancer. *Br. J. Radiol.* 2015;88:20140590.

84. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, *et al.* Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2007;7:949–960.

85. Raaymakers BW, Jürgenliemk-Schulz IM, Bol GH, *et al.* First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Phys. Med. Biol.* 2017;62:L41–L50.

86. Ma Z, Zhang W, Su Y, *et al.* Optical Surface Management System for Patient Positioning in Interfractional Breast Cancer Radiotherapy. *BioMed Res. Int.* 2018;2018:6415497.

87. Lafond C, Simon A, Henry O, *et al.* Radiothérapie adaptative en routine ? État de l'art : point de vue du physicien médical. *Cancer/Radiothérapie*. 2015;19:450–457.

88. Wang R, Zhang S, Zhou L, *et al.* Volume and dosimetric variations during two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Biomed. Mater.*

Eng. 2014;24:1217–1225.

89. Schatteman J, Van Gestel D, Berwouts D, *et al.* A feasibility study on adaptive 18F-FDG-PET-guided radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in the previously irradiated territory. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al*. 2018.

90. Chitapanarux I, Chomprasert K, Nobnaop W, *et al.* A dosimetric comparison of two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer. *J. Radiat. Res. (Tokyo)*. 2015;56:529–538.

91. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, *et al.* Online Adaptive Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;99:994–1003.

92. Henke L, Kashani R, Robinson C, *et al.* Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of the abdomen. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2018;126:519–526.

93. Buschmann M, Majercakova K, Sturdza A, *et al.* Image guided adaptive external beam radiation therapy for cervix cancer: Evaluation of a clinically implemented plan-of-the-day technique. *Z. Med. Phys.* 2017.

94. Raaymakers BW, Lagendijk JJW, Overweg J, *et al.* Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:N229-237.

95. Kerkmeijer LGW, Fuller CD, Verkooijen HM, *et al.* The MRI-Linear Accelerator Consortium: Evidence-Based Clinical Introduction of an Innovation in Radiation Oncology Connecting Researchers, Methodology, Data Collection, Quality Assurance, and Technical Development. *Front. Oncol.* 2016;6:215.

96. Kim J-I, Lee H, Wu H-G, *et al.* Development of patient-controlled respiratory gating system based on visual guidance for magnetic-resonance image-guided radiation therapy. *Med. Phys.* 2017;44:4838–4846.

97. Li H, Chen H-C, Dolly S, *et al.* An integrated model-driven method for in-treatment upper airway motion tracking using cine MRI in head and neck radiation therapy. *Med. Phys.* 2016;43:4700.

98. Ling CC, Humm J, Larson S, *et al.* Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2000;47:551–560.

99. Devic S. Towards Biological Target Volumes Definition for Radiotherapy Treatment Planning: Quo Vadis PET/CT? *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.* 2013;04.

100. Devic S, Tomic N, Faria S, *et al.* Defining radiotherapy target volumes using 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography: still a Pandora's box? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78:1555–1562.

101. Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, *et al.* Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012;9:674–687.

102. Henriques de Figueiredo B, Zacharatou C, Galland-Girodet S, *et al.* Hypoxia imaging with

[18F]-FMISO-PET for guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al*. 2015;191:217–224.

103. Lelandais B, Ruan S, Denœux T, *et al.* Fusion of multi-tracer PET images for dose painting. *Med. Image Anal.* 2014;18:1247–1259.

104. Thorwarth D, Geets X, Paiusco M. Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2010;96:317–324.

105. Meijer G, Steenhuijsen J, Bal M, *et al.* Dose painting by contours versus dose painting by numbers for stage II/III lung cancer: practical implications of using a broad or sharp brush. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2011;100:396–401.

106. Barragán AM, Differding S, Janssens G, *et al.* Feasibility and robustness of dose painting by numbers in proton therapy with contour-driven plan optimization: Feasibility and robustness of dose painting by numbers in proton therapy. *Med. Phys.* 2015;42:2006–2017.

107. Duprez F, De Neve W, De Gersem W, *et al.* Adaptive dose painting by numbers for head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;80:1045–1055.

108. Differding S, Sterpin E, Hermand N, *et al.* Radiation dose escalation based on FDG-PET driven dose painting by numbers in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a dosimetric comparison between TomoTherapy-HA and RapidArc. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* 2017;12:59.

109. Schlenter M, Berneking V, Krenkel B, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer with simultaneous integrated boost after molecular imaging with 18F-choline-PET/CT : Clinical results and quality of life. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al*. 2018.

110. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:987–996.

111. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, *et al.* Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2010;97:377–381.

112. Metcalfe P, Liney GP, Holloway L, *et al.* The potential for an enhanced role for MRI in radiation-therapy treatment planning. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2013;12:429–446.

113. Chargari C, Mazeron R, Escande A, *et al.* Image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Patterns of relapse by brachytherapy planning parameters. *Brachytherapy*. 2016;15:456–462.

114. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, *et al.* Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015;139:288–294.

115. Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, *et al.* Adaptive 3D Image-Guided Brachytherapy: A Strong Argument in the Debate on Systematic Radical Hysterectomy for Locally Advanced Cervical Cancer. *The Oncologist*. 2013;18:415–422.

116. Magné N, Chargari C, SanFilippo N, *et al.* Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. *Brachytherapy*.

2010;9:274–277.

117. Fumagalli I, Haie-Méder C, Chargari C. 3D brachytherapy for cervical cancer: New optimization ways. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* 2018;22:345–351.

118. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, *et al.* The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2018;9:48–60.

119. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144:646–674.

120. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *cell*. 2000;100:57–70.

121. Allison KH, Sledge GW. Heterogeneity and cancer. *Oncol. Williston Park N*. 2014;28:772–778.

122. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, *et al.* Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339:1546–1558.

123. Höglund M, Gisselsson D, Säll T, *et al.* Coping with complexity. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2002;135:103–109.

124. Shibata D, Schaeffer J, Li Z-H, *et al.* Genetic Heterogeneity of the c-K-ras Locus in Colorectal Adenomas but not in Adenocarcinomas. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85:1058–1063.

125. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, *et al.* Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:883–892.

126. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, *et al.* The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467:1109–1113.

127. Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010;1805:105–117.

128. Jamal-Hanjani M, Quezada SA, Larkin J, *et al.* Translational implications of tumor heterogeneity. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2015;21:1258–1266.

129. Robertson-Tessi M, Gillies RJ, Gatenby RA, *et al.* Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes. *Cancer Res.* 2015;75:1567–1579.

130. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*. 2009;45:228–247.

131. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, *et al.* Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. *J. Radiol. Diagn. Interv.* 2014;95:678–692.

132. Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006;24:3245–3251.

133. Burton A. RECIST: right time to renovate? *Lancet Oncol.* 2007;8:464–465.

134. Segal E, Sirlin CB, Ooi C, *et al.* Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat. Biotechnol.* 2007;25:675–680.

135. Diehn M, Nardini C, Wang DS, *et al.* Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105:5213–5218.

136. Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, *et al.* The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. *Clin. Radiol.* 2010;65:517–521.

137. Liang C, Huang Y, He L, *et al.* The development and validation of a CT-based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and stage III-IV colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016.

138. Wu W, Parmar C, Grossmann P, *et al.* Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Front. Oncol.* 2016;6.

139. Mu W, Chen Z, Liang Y, *et al.* Staging of cervical cancer based on tumor heterogeneity characterized by texture features on (18)F-FDG PET images. *Phys. Med. Biol.* 2015;60:5123–5139.

140. Li H, Zhu Y, Burnside ES, *et al.* Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *NPJ Breast Cancer*. 2016;2.

141. Huang Y, Liu Z, He L, *et al.* Radiomics Signature: A Potential Biomarker for the Prediction of Disease-Free Survival in Early-Stage (I or II) Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*. 2016;281:947–957.

142. Zhang B, Tian J, Dong D, *et al.* Radiomics Features of Multiparametric MRI as Novel Prognostic Factors in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2017;23:4259–4269.

143. Cozzi L, Dinapoli N, Fogliata A, *et al.* Radiomics based analysis to predict local control and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with volumetric modulated arc therapy. *BMC Cancer*. 2017;17:829.

144. Shiradkar R, Podder TK, Algohary A, *et al.* Radiomics based targeted radiotherapy planning (Rad-TRaP): a computational framework for prostate cancer treatment planning with MRI. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* 2016;11:148.

145. Sun R, Orlhac F, Robert C, *et al.* In Regard to Mattonen et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;95:1544–1545.

146. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, *et al.* Use of PET and PET/CT for Radiation Therapy Planning: IAEA expert report 2006–2007. *Radiother. Oncol.* 2009;91:85–94.

147. Foster B, Bagci U, Mansoor A, *et al.* A review on segmentation of positron emission tomography images. *Comput. Biol. Med.* 2014;50:76–96.

148. Drever L, Roa W, McEwan A, *et al.* Iterative threshold segmentation for PET target volume delineation. *Med. Phys.* 2007;34:1253–1265.

149. Adams R, Bischof L. Seeded region growing. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*

1994;16:641–647.

150. Bağci U, Yao J, Caban J, *et al.* A graph-theoretic approach for segmentation of PET images. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* 2011;2011:8479–8482.

151. Grady L. Random walks for image segmentation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 2006;28:1768–1783.

152. Onoma DP, Ruan S, Thureau S, *et al.* Segmentation of heterogeneous or small FDG PET positive tissue based on a 3D-locally adaptive random walk algorithm. *Comput. Med. Imaging Graph. Off. J. Comput. Med. Imaging Soc.* 2014;38:753–763.

153. Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *Int. J. Comput. Vis.* 1988;1:321–331.

154. Geets X, Lee JA, Bol A, *et al.* A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2007;34:1427–1438.

155. Aristophanous M, Penney BC, Martel MK, *et al.* A Gaussian mixture model for definition of lung tumor volumes in positron emission tomography. *Med. Phys.* 2007;34:4223–4235.

156. Hatt M, Cheze le Rest C, Descourt P, *et al.* Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;77:301–308.

157. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, *et al.* A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2009;28:881–893.

158. Pham DL, Xu C, Prince JL. Current methods in medical image segmentation. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2000;2:315–337.

159. Ma Z, Tavares JMRS, Jorge RN. Segmentation of Structures in Medical Images: Review and a New Computational Framework. *8th Int. Symp. Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* 2008.

160. Hatt M, Lee JA, Schmidtlein CR, *et al.* Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *Med. Phys.* 2017;44:e1–e42.

161. Vinod SK, Jameson MG, Min M, *et al.* Uncertainties in volume delineation in radiation oncology: A systematic review and recommendations for future studies. *Radiother. Oncol.* 2016;121:169–179.

162. Ghose S, Holloway L, Lim K, *et al.* A review of segmentation and deformable registration methods applied to adaptive cervical cancer radiation therapy treatment planning. *Artif. Intell. Med.* 2015;64:75–87.

163. Orlhac F, Soussan M, Chouahnia K, *et al.* 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PloS One*. 2015;10:e0145063.

164. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, *et al.* Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in

esophageal cancer. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2011;52:369–378.

165. Yang F, Thomas MA, Dehdashti F, *et al.* Temporal analysis of intratumoral metabolic heterogeneity characterized by textural features in cervical cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013;40:716–727.

166. Vallières M, Freeman CR, Skamene SR, *et al.* A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys. Med. Biol.* 2015;60:5471–5496.

167. Carles M, Bach T, Torres-Espallardo I, *et al.* Significance of the impact of motion compensation on the variability of PET image features. *Phys. Med. Biol.* 2018.

168. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, *et al.* Image biomarker standardisation initiative-feature definitions. *ArXiv Prepr. ArXiv161207003*. 2016.

169. Dercle L, Ammari S, Bateson M, *et al.* Limits of radiomic-based entropy as a surrogate of tumor heterogeneity: ROI-area, acquisition protocol and tissue site exert substantial influence. *Sci. Rep.* 2017;7:7952.

170. Mallat SG. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 1989;11:674–693.

171. Laws KI. Rapid Texture Identification. In: Wiener TF, ed.; 1980:376–381.

172. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* 1973;SMC-3:610–621.

173. Xu D-H, Kurani AS, Furst JD, *et al.* Run-length encoding for volumetric texture. *4th IASTED Int. Conf. Vis. Imaging Image Process. VIP*. 2004;27.

174. Thibault G, Fertil B, Navarro C, *et al.* Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix Application to Cell Nuclei Classification. *10th Int. Conf. Pattern Recognit. Inf. Process. PRIP 2009 Minsk*. 2009.

175. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* 1989;19:1264–1274.

176. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, *et al.* LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res.* 2018:canres.0125.2018.

177. Sahiner B, Chan HP, Petrick N, *et al.* Improvement of mammographic mass characterization using spiculation meausures and morphological features. *Med. Phys.* 2001;28:1455–1465.

178. Rangayyan RM, Mudigonda NR, Desautels JE. Boundary modelling and shape analysis methods for classification of mammographic masses. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2000;38:487–496.

179. Rangayyan RM, El-Faramawy NM, Desautels JE, *et al.* Measures of acutance and shape for classification of breast tumors. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 1997;16:799–810.

180. Cusumano D, Dinapoli N, Boldrini L, *et al.* Fractal-based radiomic approach to predict

complete pathological response after chemo-radiotherapy in rectal cancer. *Radiol. Med. (Torino)*. 2018;123:286–295.

181. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, *et al.* Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat. Commun.* 2014;5.

182. He X, Sahiner B, Gallas BD, *et al.* Computerized characterization of lung nodule subtlety using thoracic CT images. *Phys. Med. Biol.* 2014;59:897–910.

183. Jun Wang null, Xia Liu null, Di Dong null, *et al.* Prediction of malignant and benign of lung tumor using a quantitative radiomic method. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* 2016;2016:1272–1275.

184. Pena E, Ojiaku M, Inacio JR, *et al.* Can CT and MR Shape and Textural Features Differentiate Benign Versus Malignant Pleural Lesions? *Acad. Radiol.* 2017;24:1277–1287.

185. Bogowicz M, Riesterer O, Ikenberg K, *et al.* Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;99:921–928.

186. Huynh E, Coroller TP, Narayan V, *et al.* Associations of Radiomic Data Extracted from Static and Respiratory-Gated CT Scans with Disease Recurrence in Lung Cancer Patients Treated with SBRT Deutsch E, ed. *PLOS ONE*. 2017;12:e0169172.

187. Song SH, Park H, Lee G, *et al.* Imaging Phenotyping Using Radiomics to Predict Micropapillary Pattern within Lung Adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*. 2017;12:624–632.

188. Chaddad A, Desrosiers C, Toews M, *et al.* Predicting survival time of lung cancer patients using radiomic analysis. *Oncotarget*. 2017;8.

189. Reuzé S, Limkin E, Ou D, *et al.* A radiomic signature based on advanced tumor shape parameters (Spiculated-ness) to predict the outcome of locally advanced (LA) HNSCC patients. *J. Clin. Oncol.* 2016;34 suppl. 15.

190. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, *et al.* CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother. Oncol.* 2015;114:345–350.

191. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, *et al.* 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2015;56:38–44.

192. Buvat I, Orlhac F, Soussan M. Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? *J. Nucl. Med.* 2015;56:1642–1644.

193. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, *et al.* Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci. Rep.* 2015;5.

194. Roman-Jimenez G, Acosta O, Leseur J, *et al.* Random forests to predict tumor recurrence following cervical cancer therapy using pre- and per-treatment 18F-FDG PET parameters. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.*

2016;2016:2444–2447.

195. Desbordes P, Ruan S, Modzelewski R, *et al.* Predictive value of initial FDG-PET features for treatment response and survival in esophageal cancer patients treated with chemo-radiation therapy using a random forest classifier. *PloS One*. 2017;12:e0173208.

196. Gao X, Chu C, Li Y, *et al.* The method and efficacy of support vector machine classifiers based on texture features and multi-resolution histogram from (18)F-FDG PET-CT images for the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Eur. J. Radiol.* 2015;84:312–317.

197. Lartizien C, Rogez M, Niaf E, *et al.* Computer-aided staging of lymphoma patients with FDG PET/CT imaging based on textural information. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2014;18:946–955.

198. Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, *et al.* [18F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44:1945–1954.

199. Gallivanone F, Panzeri MM, Canevari C, *et al.* Biomarkers from in vivo molecular imaging of breast cancer: pretreatment 18F-FDG PET predicts patient prognosis, and pretreatment DWI-MR predicts response to neoadjuvant chemotherapy. *Magma N. Y. N*. 2017;30:359–373.

200. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, *et al.* Test–Retest Reproducibility Analysis of Lung CT Image Features. *J. Digit. Imaging*. 2014;27:805–823.

201. Armato SG, Meyer CR, Mcnitt-Gray MF, *et al.* The Reference Image Database to Evaluate Response to therapy in lung cancer (RIDER) project: a resource for the development of change-analysis software. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008;84:448–456.

202. Kohavi R, John GH. Wrappers for feature subset selection. *Artif. Intell.* 1997;97:273–324.

203. Zou H, Hastie T. Regularization and Variable Selection via the Elastic Net. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol.* 2005;67:301–320.

204. Lao J, Chen Y, Li Z-C, *et al.* A Deep Learning-Based Radiomics Model for Prediction of Survival in Glioblastoma Multiforme. *Sci. Rep.* 2017;7.

205. Pan SJ, Yang Q. A Survey on Transfer Learning. *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.* 2010;22:1345–1359.

206. Kumar V, Gu Y, Basu S, *et al.* Radiomics: the process and the challenges. *Magn. Reson. Imaging*. 2012;30:1234–1248.

207. Karlberg AM, Sæther O, Eikenes L, *et al.* Quantitative comparison of PET performance—Siemens Biograph mCT and mMR. *EJNMMI Phys.* 2016;3.

208. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, *et al.* Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44:4–16.

209. Quak E, Le Roux P-Y, Lasnon C, *et al.* Does PET SUV Harmonization Affect PERCIST Response Classification? *J. Nucl. Med.* 2016;57:1699–1706.

210. Lasnon C, Hicks RJ, Beauregard J-M, *et al.* Impact of point spread function reconstruction on thoracic lymph node staging with 18F-FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2012;37:971–976.

211. Andersen FL, Klausen TL, Loft A, *et al.* Clinical evaluation of PET image reconstruction using a spatial resolution model. *Eur. J. Radiol.* 2013;82:862–869.

212. Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, *et al.* Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. *Eur. J. Radiol.* 2014;83:226–230.

213. Tsujikawa T, Tsuyoshi H, Kanno M, *et al.* Selected PET radiomic features remain the same. *Oncotarget*. 2018;9.

214. Dickson JC, O'Meara C, Barnes A. A comparison of CT- and MR-based attenuation correction in neurological PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;41:1176–1189.

215. Cortes-Rodicio J, Sanchez-Merino G, Garcia-Fidalgo MA, *et al.* Identification of low variability textural features for heterogeneity quantification of (18)F-FDG PET/CT imaging. *Rev. Espanola Med. Nucl. E Imagen Mol.* 2016;35:379–384.

216. Bailly C, Bodet-Milin C, Couespel S, *et al.* Revisiting the Robustness of PET-Based Textural Features in the Context of Multi-Centric Trials. *PloS One*. 2016;11:e0159984.

217. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, *et al.* Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol.* 2010;49:1012–1016.

218. Yan J, Chu-Shern JL, Loi HY, *et al.* Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2015;56:1667–1673.

219. Shiri I, Rahmim A, Ghaffarian P, *et al.* The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies. *Eur. Radiol.* 2017.

220. Nyflot MJ, Yang F, Byrd D, *et al.* Quantitative radiomics: impact of stochastic effects on textural feature analysis implies the need for standards. *J. Med. Imaging Bellingham Wash*. 2015;2:041002.

221. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, *et al.* Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med. Phys.* 2017;44:1050–1062.

222. Mackin D, Fave X, Zhang L, *et al.* Harmonizing the pixel size in retrospective computed tomography radiomics studies Tian J, ed. *PLOS ONE*. 2017;12:e0178524.

223. Carles M, Torres-Espallardo I, Alberich-Bayarri A, *et al.* Evaluation of PET texture features with heterogeneous phantoms: complementarity and effect of motion and segmentation method. *Phys. Med. Biol.* 2017;62:652–668.

224. Yip S, McCall K, Aristophanous M, *et al.* Comparison of texture features derived from static and respiratory-gated PET images in non-small cell lung cancer. *PloS One*. 2014;9:e115510.

225. Oliver JA, Budzevich M, Zhang GG, *et al.* Variability of Image Features Computed from Conventional and Respiratory-Gated PET/CT Images of Lung Cancer. *Transl. Oncol.* 2015;8:524–

534.

226. Oliver JA, Budzevich M, Hunt D, *et al.* Sensitivity of Image Features to Noise in Conventional and Respiratory-Gated PET/CT Images of Lung Cancer: Uncorrelated Noise Effects. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2017;16:595–608.

227. Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, *et al.* Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from ^{18}F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*. 2017.

228. Oh JS, Kang BC, Roh J-L, *et al.* Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (18)F-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22:2746–2754.

229. Surasi DS, Bhambhvani P, Baldwin JA, *et al.* 18F-FDG PET and PET/CT Patient Preparation: A Review of the Literature. *J. Nucl. Med. Technol.* 2014;42:5–13.

230. Lasnon C, Houdu B, Kammerer E, *et al.* Patient's weight: a neglected cause of variability in SUV measurements? A survey from an EARL accredited PET centre in 513 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016;43:197–199.

231. Beaulieu S, Kinahan P, Tseng J, *et al.* SUV varies with time after injection in (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2003;44:1044–1050.

232. Kurland BF, Muzi M, Peterson LM, *et al.* Multicenter Clinical Trials Using 18F-FDG PET to Measure Early Response to Oncologic Therapy: Effects of Injection-to-Acquisition Time Variability on Required Sample Size. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2016;57:226–230.

233. Wangerin KA, Muzi M, Peterson LM, *et al.* Effect of (18)F-FDG uptake time on lesion detectability in PET imaging of early stage breast cancer. *Tomogr. J. Imaging Res.* 2015;1:53–60.

234. de Groot EH, Post N, Boellaard R, *et al.* Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging. *EJNMMI Res.* 2013;3:63.

235. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, *et al.* Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2005;46:1342–1348.

236. Dewalle-Vignion A-S, Yeni N, Petyt G, *et al.* Evaluation of PET volume segmentation methods: comparisons with expert manual delineations. *Nucl. Med. Commun.* 2012;33:34–42.

237. Withofs N, Bernard C, Van der Rest C, *et al.* FDG PET/CT for rectal carcinoma radiotherapy treatment planning: comparison of functional volume delineation algorithms and clinical challenges. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2014;15:4696.

238. Cheebsumon P, Yaqub M, van Velden FHP, *et al.* Impact of [^{18}F]FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: need for improved tumour delineation methodology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011;38:2136–2144.

239. Bashir U, Azad G, Siddique MM, *et al.* The effects of segmentation algorithms on the measurement of 18F-FDG PET texture parameters in non-small cell lung cancer. *EJNMMI Res.*

2017;7:60.

240. Ben Bouallègue F, Tabaa YA, Kafrouni M, *et al.* Association between textural and morphological tumor indices on baseline PET-CT and early metabolic response on interim PET-CT in bulky malignant lymphomas. *Med. Phys.* 2017;44:4608–4619.

241. Johnson PB, Young LA, Lamichhane N, *et al.* Quantitative imaging: Correlating image features with the segmentation accuracy of PET based tumor contours in the lung. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2017;123:257–262.

242. van Velden FHP, Kramer GM, Frings V, *et al.* Repeatability of Radiomic Features in Non-Small-Cell Lung Cancer [(18)F]FDG-PET/CT Studies: Impact of Reconstruction and Delineation. *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging*. 2016;18:788–795.

243. Knudtsen IS, van Elmpt W, Ollers M, *et al.* Impact of PET reconstruction algorithm and threshold on dose painting of non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2014;113:210–214.

244. Orlhac F, Soussan M, Maisonobe J-A, *et al.* Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships Between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *J. Nucl. Med.* 2014;55:414–422.

245. Hatt M, Laurent B, Fayad H, *et al.* Tumour functional sphericity from PET images: prognostic value in NSCLC and impact of delineation method. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018;45:630–641.

246. Hatt M, Dekker A, De Ruysscher D, *et al.* Accurate functional volume definition in PET for radiotherapy treatment planning. In: IEEE; 2008:5567–5571.

247. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, *et al.* Robustness of intratumour ^{18}F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013;40:1662–1671.

248. Altazi BA, Zhang GG, Fernandez DC, *et al.* Reproducibility of F18-FDG PET radiomic features for different cervical tumor segmentation methods, gray-level discretization, and reconstruction algorithms. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2017;18:32–48.

249. Foley KG, Hills RK, Berthon B, *et al.* Development and validation of a prognostic model incorporating texture analysis derived from standardised segmentation of PET in patients with oesophageal cancer. *Eur. Radiol.* 2018;28:428–436.

250. Berthon B, Marshall C, Evans M, *et al.* ATLAAS: an automatic decision tree-based learning algorithm for advanced image segmentation in positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.* 2016;61:4855–4869.

251. Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, *et al.* The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci. Rep.* 2015;5:11075.

252. Orlhac F, Thézé B, Soussan M, *et al.* Multiscale Texture Analysis: From 18F-FDG PET Images to Histologic Images. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2016;57:1823–1828.

253. Orlhac F, Nioche C, Soussan M, *et al.* Understanding changes in tumor textural indices in PET: a comparison between visual assessment and index values in simulated and patient data. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2016.

254. Schernberg A, Reuze S, Orlhac F, *et al.* A score combining baseline neutrophilia and primary tumor SUVpeak measured from FDG PET is associated with outcome in locally advanced cervical cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017.

255. Hatt M, Tixier F, Pierce L, *et al.* Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present… any future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44:151–165.

256. Mayerhoefer ME, Szomolanyi P, Jirak D, *et al.* Effects of MRI acquisition parameter variations and protocol heterogeneity on the results of texture analysis and pattern discrimination: an application-oriented study. *Med. Phys.* 2009;36:1236–1243.

257. Waugh SA, Lerski RA, Bidaut L, *et al.* The influence of field strength and different clinical breast MRI protocols on the outcome of texture analysis using foam phantoms. *Med. Phys.* 2011;38:5058–5066.

258. Molina D, Pérez-Beteta J, Martínez-González A, *et al.* Influence of gray level and space discretization on brain tumor heterogeneity measures obtained from magnetic resonance images. *Comput. Biol. Med.* 2016;78:49–57.

259. Molina D, Pérez-Beteta J, Martínez-González A, *et al.* Lack of robustness of textural measures obtained from 3D brain tumor MRIs impose a need for standardization Sherman JH, ed. *PLOS ONE*. 2017;12:e0178843.

260. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn. Reson. Imaging*. 2004;22:81–91.

261. Goya-Outi J, Orlhac F, Calmon R, *et al.* Computation of reliable textural indices from multimodal brain MRI: suggestions based on a study of patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *Phys. Med. Biol.* 2018;63:105003.

262. Jirák D, Dezortová M, Hájek M. Phantoms for texture analysis of MR images. Long-term and multi-center study. *Med. Phys.* 2004;31:616–622.

263. Yang F, Dogan N, Stoyanova R, *et al.* Evaluation of radiomic texture feature error due to MRI acquisition and reconstruction: A simulation study utilizing ground truth. *Phys. Medica PM Int. J. Devoted Appl. Phys. Med. Biol. Off. J. Ital. Assoc. Biomed. Phys. AIFB*. 2018;50:26–36.

264. Menze BH, Jakab A, Bauer S, *et al.* The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2015;34:1993–2024.

265. Pruessmann KP, Weiger M, Börnert P, *et al.* Advances in sensitivity encoding with arbitrary *k* -space trajectories: SENSE With Arbitrary *k* -Space Trajectories. *Magn. Reson. Med.* 2001;46:638–651.

266. Wohlberg B, Rodriguez P. An Iteratively Reweighted Norm Algorithm for Minimization of Total Variation Functionals. *IEEE Signal Process. Lett.* 2007;14:948–951.

267. Guerquin-Kern M, Haberlin M, Pruessmann KP, *et al.* A Fast Wavelet-Based Reconstruction

Method for Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2011;30:1649–1660.

268. Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, *et al.* Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from ^{18}F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*. 2017.

269. Bettinardi V, Presotto L, Rapisarda E, *et al.* Physical Performance of the new hybrid PET/CT Discovery-690. *Med. Phys.* 2011;38:5394.

270. Surti S, Kuhn A, Werner ME, *et al.* Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2007;48:471–480.

271. Reynés-Llompart G, Gámez-Cenzano C, Romero-Zayas I, *et al.* Performance Characteristics of the Whole-Body Discovery IQ PET/CT System. *J. Nucl. Med.* 2017;58:1155–1161.

272. Ahn S, Ross SG, Asma E, *et al.* Quantitative comparison of OSEM and penalized likelihood image reconstruction using relative difference penalties for clinical PET. *Phys. Med. Biol.* 2015;60:5733–5751.

273. Quak E, Le Roux P-Y, Hofman MS, *et al.* Harmonizing FDG PET quantification while maintaining optimal lesion detection: prospective multicentre validation in 517 oncology patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42:2072–2082.

274. Boellaard R. The engagement of FDG PET/CT image quality and harmonized quantification: from competitive to complementary. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016;43:1–4.

275. Lasnon C, Majdoub M, Lavigne B, *et al.* (18)F-FDG PET/CT heterogeneity quantification through textural features in the era of harmonisation programs: a focus on lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016;43:2324–2335.

276. Ptáček J, Karhan P, Fiala P. Optimal reconstruction matrix and PET image filtration for point-spread function and time-of-flight reconstruction - A phantom study. *Phys. Medica PM Int. J. Devoted Appl. Phys. Med. Biol. Off. J. Ital. Assoc. Biomed. Phys. AIFB*. 2017;39:95–99.

277. Riegler G, Karanikas G, Rausch I, *et al.* Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [18F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients. *Eur. J. Radiol.* 2017;90:20–26.

278. Orlhac F, Boughdad S, Philippe C, *et al.* A post-reconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *J. Nucl. Med.* 2018:jnumed.117.199935.

279. Johnson WE, Li C, Rabinovic A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostat. Oxf. Engl.* 2007;8:118–127.

280. Mayerhoefer ME, Szomolanyi P, Jirak D, *et al.* Effects of magnetic resonance image interpolation on the results of texture-based pattern classification: a phantom study. *Invest. Radiol.* 2009;44:405–411.

281. Scarpace L, Mikkelsen T, Cha S, *et al.* Radiology Data from The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme [TCGA-GBM] collection. 2016.

282. Clark K, Vendt B, Smith K, *et al.* The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and

Operating a Public Information Repository. *J. Digit. Imaging*. 2013;26:1045–1057.

283. Madabhushi A, Udupa JK. New methods of MR image intensity standardization via generalized scale. *Med. Phys.* 2006;33:3426–3434.

284. Nyúl LG, Udupa JK, Zhang X. New variants of a method of MRI scale standardization. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2000;19:143–150.

285. Shinohara RT, Sweeney EM, Goldsmith J, *et al.* Statistical normalization techniques for magnetic resonance imaging. *NeuroImage Clin.* 2014;6:9–19.

286. Shah M, Xiao Y, Subbanna N, *et al.* Evaluating intensity normalization on MRIs of human brain with multiple sclerosis. *Med. Image Anal.* 2011;15:267–282.

287. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, *et al.* [18F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2016;11.

288. Scher N, Castelli J, Depeursinge A, *et al.* (18 F)-FDG PET/CT parameters to predict survival and recurrence in patients with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Cancer/Radiothérapie*. 2018.

289. Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Escande A, *et al.* Tumor dose-volume response in image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: A meta-regression analysis. *Brachytherapy*. 2016;15:537–542.

290. Follen M, Levenback CF, Iyer RB, *et al.* Imaging in cervical cancer. *Cancer*. 2003;98:2028–2038.

291. Sun Y, Lu P, Yu L. The Volume-metabolic Combined Parameters from (18)F-FDG PET/CT May Help Predict the Outcomes of Cervical Carcinoma. *Acad. Radiol.* 2016;23:605–610.

292. Hong JH, Jung US, Min KJ, *et al.* Prognostic value of total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in patients with locally advanced cervical cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2016;37:843–848.

293. Yang F, Young L, Grigsby P. Predictive Value of Standardized Intratumoral Metabolic Heterogeneity in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Chemoradiation. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 2016;26:777–784.

294. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, *et al.* Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit.* 2009;42:1162–1171.

295. Lucia F, Visvikis D, Desseroit M-C, *et al.* Prediction of outcome using pretreatment18F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018;45:768–786.

296. Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, *et al.* Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2015;114:257–263.

297. Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, *et al.* Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy? *Oncotarget*. 2016;7:74886–74894.

298. Schernberg A, Escande A, Rivin Del Campo E, *et al.* Leukocytosis and neutrophilia predicts outcome in anal cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2017;122:137–145.

299. Schernberg A, Moureau-Zabotto L, Rivin Del Campo E, *et al.* Leukocytosis and neutrophilia predict outcome in locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Oncotarget*. 2017;8:11579–11588.

300. Schernberg A, Huguet F, Moureau-Zabotto L, *et al.* External validation of leukocytosis and neutrophilia as a prognostic marker in anal carcinoma treated with definitive chemoradiation. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2017;124:110–117.

301. Escande A, Haie-Meder C, Mazeron R, *et al.* Brachytherapy for Conservative Treatment of Invasive Penile Carcinoma: Prognostic Factors and Long-Term Analysis of Outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;99:563–570.

302. Nioche C, Orlhac F, Buvat I. A software for characterizing intra-tumor heterogeneity in multimodality imaging towards the creation of reference charts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43 suppl.1:OP516.

303. Akaike. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Second International Symposium on Information Theory, Budapest; 1973.

304. Zhang Z. Variable selection with stepwise and best subset approaches. *Ann. Transl. Med.* 2016;4:136–136.

305. Xue F, Lin LL, Dehdashti F, *et al.* F-18 fluorodeoxyglucose uptake in primary cervical cancer as an indicator of prognosis after radiation therapy. *Gynecol. Oncol.* 2006;101:147–151.

306. Kunos C, Radivoyevitch T, Abdul-Karim FW, *et al.* 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography standard uptake value ratio as an indicator of cervical cancer chemoradiation therapeutic response. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 2011;21:1117–1123.

307. Choi J, Kim HJ, Jeong YH, *et al.* The Role of (18) F-FDG PET/CT in Assessing Therapy Response in Cervix Cancer after Concurrent Chemoradiation Therapy. *Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;48:130–136.

308. Nakamura K, Okumura Y, Kodama J, *et al.* The predictive value of measurement of SUVmax and SCC-antigen in patients with pretreatment of primary squamous cell carcinoma of cervix. *Gynecol. Oncol.* 2010;119:81–86.

309. Skripcak T, Belka C, Bosch W, *et al.* Creating a data exchange strategy for radiotherapy research: towards federated databases and anonymised public datasets. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2014;113:303–309.

310. Bamberg F, Kauczor H-U, Weckbach S, *et al.* Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology*. 2015;277:206–220.

311. Kalpathy-Cramer J, Freymann JB, Kirby JS, *et al.* Quantitative Imaging Network: Data Sharing and Competitive AlgorithmValidation Leveraging The Cancer Imaging Archive. *Transl.*

Oncol. 2014;7:147–152.

312. Aerts HJWL. The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine: A Review. *JAMA Oncol.* 2016;2:1636–1642.

313. Kidd EA, El Naqa I, Siegel BA, *et al.* FDG-PET-based prognostic nomograms for locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012;127:136–140.

314. Lodge MA. Repeatability of SUV in Oncologic ^{18}F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2017;58:523–532.

315. Yagi M, Froelich J, Arentsen L, *et al.* Longitudinal FDG-PET Revealed Regional Functional Heterogeneity of Bone Marrow, Site-Dependent Response to Treatment and Correlation with Hematological Parameters. *J. Cancer*. 2015;6:531–537.

316. Murata Y, Kubota K, Yukihiro M, *et al.* Correlations between 18F-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT. *Nucl. Med. Biol.* 2006;33:999–1004.

317. Seban RD, Robert C, Dercle L, *et al.* OC-0394: Pretreatment bone marrow SUVmax in locally advanced cervical cancer: a novel prognostic biomarker? *Radiother. Oncol.* 2018;127:S202.

318. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, *et al.* Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2016;120:428–433.

319. Fruehwald-Pallamar J, Hesselink JR, Mafee MF, *et al.* Texture-Based Analysis of 100 MR Examinations of Head and Neck Tumors - Is It Possible to Discriminate Between Benign and Malignant Masses in a Multicenter Trial? *ROFO. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.* 2016;188:195–202.

320. Leijenaar RTH, Carvalho S, Velazquez ER, *et al.* Stability of FDG-PET Radiomics features: An integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol.* 2013;52:1391–1397.

321. Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, *et al.* Computer-Extracted Texture Features to Distinguish Cerebral Radionecrosis from Recurrent Brain Tumors on Multiparametric MRI: A Feasibility Study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2016;37:2231–2236.

322. Larroza A, Moratal D, Paredes-Sánchez A, *et al.* Support vector machine classification of brain metastasis and radiation necrosis based on texture analysis in MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*. 2015;42:1362–1368.

323. Tiwari P, Danish SF, Jiang B, *et al.* Association of computerized texture features on MRI with early treatment response following laser ablation for neuropathic cancer pain: preliminary findings. *J. Med. Imaging Bellingham Wash*. 2015;2:041008.

324. Viswanath S, Toth R, Rusu M, *et al.* Identifying Quantitative In Vivo Multi-Parametric MRI Features For Treatment Related Changes after Laser Interstitial Thermal Therapy of Prostate Cancer. *Neurocomputing*. 2014;144:13–23.

325. Prasanna P, Tiwari P, Madabhushi A. Co-occurrence of local anisotropic gradient orientations (CoLIAGe): distinguishing tumor confounders and molecular subtypes on MRI. *Med. Image*

Comput. Comput.-Assist. Interv. MICCAI Int. Conf. Med. Image Comput. Comput.-Assist. Interv. 2014;17:73–80.

326. Lakhman Y, Veeraraghavan H, Chaim J, *et al.* Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Atypical Leiomyoma: Diagnostic Accuracy of Qualitative MR Imaging Features and Feasibility of Texture Analysis. *Eur. Radiol.* 2017;27:2903–2915.

327. Parekh VS, Jacobs MA. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:43.

328. Tenenbaum JB, de Silva V, Langford JC. A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science*. 2000;290:2319–2323.

329. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach. Learn.* 1995;20:273–297.

330. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, *et al.* Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol.* 2014;10:1277–1297.

331. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, *et al.* Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. *Diagn. Interv. Imaging*. 2014;95:985–1000.

332. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, *et al.* Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res.* 2017;77:e104–e107.

333. Apte AP, Iyer A, Crispin-Ortuzar M, *et al.* Technical Note: Extension of CERR for computational radiomics: A comprehensive MATLAB platform for reproducible radiomics research. *Med. Phys.* 2018.

334. Fang Y-HD, Lin C-Y, Shih M-J, *et al.* Development and evaluation of an open-source software package “CGITA” for quantifying tumor heterogeneity with molecular images. *BioMed Res. Int.* 2014;2014:248505.

335. Zhang L, Fried DV, Fave XJ, *et al.* IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. *Med. Phys.* 2015;42:1341–1353.

336. Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, *et al.* Non–Small Cell Lung Cancer: Histopathologic Correlates for Texture Parameters at CT. *Radiology*. 2013;266:326–336.

337. Szczypinski PM, Strzelecki M, Materka A. Mazda - a software for texture analysis. In: IEEE; 2007:245–249.

Annexe 1 : Index radiomiques calculés par le logiciel LIFEx

1st order features			
	minValue	$\mathbf{minValue} = \min(\mathrm{HISTO})$	Valeur minimale de l'intensité
	meanValue	$\mathbf{meanValue} = \mathrm{mean}(\mathrm{HISTO})$	Valeur moyenne de l'intensité
	stdValue	$\mathbf{stdValue} = \mathrm{std}(\mathrm{HISTO})$	Écart-type de l'intensité
	maxValue	$\mathbf{maxValue} = \max(\mathrm{HISTO})$	Valeur maximale de l'intensité
	SkewnessH	$\mathbf{SkewnessH} = \frac{\frac{1}{E}\sum_i(\mathrm{HISTO}(i) - \overline{\mathrm{HISTO}})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{E}\sum_i(\mathrm{HISTO}(i) - \overline{\mathrm{HISTO}})^2}\right)^3}$	Mesure l'asymétrie de la distribution
	KurtosisH	$\mathbf{KurtosisH} = \frac{\frac{1}{E}\sum_i(\mathrm{HISTO}(i) - \overline{\mathrm{HISTO}})^4}{\left(\frac{1}{E}\sum_i(\mathrm{HISTO}(i) - \overline{\mathrm{HISTO}})^2\right)^2}$	Mesure l'aplatissement de la distribution
	EntropyH / Entropy_log10	$\mathbf{Entropy_log10} = -\sum_i p(i) \times \log_{10}(p(i) + \varepsilon)$	Mesure du désordre
	Entropy_log2	$\mathbf{Entropy_log2} = -\sum_i p(i) \times \log_2(p(i) + \varepsilon)$	
	EnergyH	$\mathbf{EnergyH} = \sum_i p(i)^2$	Mesure de l'uniformité de la distribution
2nd order features			
Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM)	Homogeneity	$\mathbf{Homogeneity} = \mathrm{average}\left(\sum_i\sum_j \frac{\mathrm{GLCM}(i,j)}{1 + \lvert i - j \rvert}\right)$	Mesure l'homogénéité de la distribution, et vaut 1 pour une image constante
	Energy	$\mathbf{Energy} = \mathrm{average}\left(\sum_i\sum_j \mathrm{GLCM}(i,j)^2\right)$	Mesure l'uniformité de la texture et augmente pour une distribution constante de niveaux de gris
	ContrastCM	$\mathbf{Contrast} = \mathrm{average}\left(\sum_i\sum_j (i-j)^2 \times \mathrm{GLCM}(i,j)\right)$	Mesure le contraste dans l'image
	Correlation	$\mathbf{Correlation} = \mathrm{average}\left(\sum_i\sum_j \frac{(1-\mu_i) \times (1-\mu_j) \times \mathrm{GLCM}(i,j)}{\sigma_i \times \sigma_j}\right)$	Mesure la dépendance linéaire des niveaux de gris dans l'image
	Entropy / Entropy_log10	$\mathbf{Entropy_log10} = \mathrm{average}\left(-\sum_i\sum_j \mathrm{GLCM}(i,j) \times \log_{10}(\mathrm{GLCM}(i,j) + \varepsilon)\right)$	Mesure le désordre : des valeurs élevées correspondent à une texture aléatoire

	Entropy_log2	$\mathbf{Entropy_log2} = \text{average}\left(-\sum_i \sum_j \text{GLCM}(i,j) \times \log_2(\text{GLCM}(i,j) + \varepsilon)\right)$	
	Dissimilarity	$\mathbf{Dissimilarity} = \text{average}\left(\sum_i \sum_j \lvert i - j \rvert \times \text{GLCM}(i,j)\right)$	Mesure de la variation des niveaux de gris
3rd order features			
Gray-Level Run Length Matrix (GLRLM)	SRE: Short Run Emphasis	$\mathbf{SRE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i,j)}{j^2}\right)$	Mesure la distribution des courtes séries
	LRE: Long Run Emphasis	$\mathbf{LRE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i,j) \times j^2\right)$	Mesure la distribution des longues séries
	LGRE: Low Gray-Level Run Emphasis	$\mathbf{LGRE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i,j)}{i^2}\right)$	Mesure la distribution des séries de bas niveaux de gris
	HGRE: High Gray-Level Run Emphasis	$\mathbf{HGRE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i,j) \times i^2\right)$	Mesure la distribution des séries de hauts niveaux de gris
	SRLGE: Short-Run Low Gray-level Emphasis	$\mathbf{SRLGE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i,j)}{i^2 \times j^2}\right)$	Mesure la distribution des courtes séries de bas niveaux de gris
	SRHGE: Short-Run High Gray-level Emphasis	$\mathbf{SRHGE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i,j) \times i^2}{j^2}\right)$	Mesure la distribution des courtes séries de hauts niveaux de gris
	LRLGE: Long-Run Low Gray-level Emphasis	$\mathbf{LRLGE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i,j) \times j^2}{i^2}\right)$	Mesure la distribution des longues séries de bas niveaux de gris
	LRHGE: Long-Run High Gray-level Emphasis	$\mathbf{LRHGE} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i,j) \times i^2 \times j^2\right)$	Mesure la distribution des longues séries de hauts niveaux de gris
	GLNUr: Gray-Level Non-Uniformity for run	$\mathbf{GLNUr} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_i \left(\sum_j \text{GLRLM}(i,j)\right)^2\right)$	Mesure la non-uniformité des niveaux de gris
	RLNU: Run-Length Non-Uniformity	$\mathbf{RLNU} = \text{average}\left(\frac{1}{H}\sum_j \left(\sum_i \text{GLRLM}(i,j)\right)^2\right)$	Mesure la non-uniformité des longueurs de séries homogènes
	RP: Run Percentage	$\mathbf{RP} = \text{average}\left(\frac{H}{\sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i,j) \times j}\right)$	Mesure l'homogénéité de la distribution des séries homogènes
Neighborhood Gray-	Coarseness	$\mathbf{Coarseness} = \frac{1}{\sum_i \text{NGLDM}(i,1) \times \text{NGLDM}(i,2)}$	Mesure la rugosité d'une texture

Level Different Matrix (NGLDM)	ContrastDM	$\mathbf{Contrast} = \left(\sum_i \sum_j \mathrm{NGLDM}(i,1) \times \mathrm{NGLDM}(j,1) \times (i-j)^2\right) \times \frac{\mathrm{NGLDM}(i,2)}{E \times G \times (G-1)}$	Mesure le contraste sur l'image
Gray-Level Size Zone Matrix (GLSZM)	SZE: Short Zone Emphasis	$\mathbf{SZE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\mathrm{GLSZM}(i,j)}{j^2}$	Mesure la distribution des petites zones homogènes
	LZE: Long Zone Emphasis	$\mathbf{LZE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \mathrm{GLSZM}(i,j) \times j^2$	Mesure la distribution des grandes zones homogènes
	LGZE: Low Gray-level Zone Emphasis	$\mathbf{LGZE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\mathrm{GLSZM}(i,j)}{i^2}$	Mesure la distribution des zones de bas niveaux de gris
	HGZE: High Gray-level Zone Emphasis	$\mathbf{HGZE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \mathrm{GLSZM}(i,j) \times i^2$	Mesure la distribution des zones de hauts niveaux de gris
	SZLGE: Short-Zone Low Gray-level Emphasis	$\mathbf{SZLGE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\mathrm{GLSZM}(i,j)}{i^2 \times j^2}$	Mesure la distribution des petites zones homogènes de bas niveaux de gris
	SZHGE: Short-Zone High Gray-level Emphasis	$\mathbf{SZHGE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\mathrm{GLSZM}(i,j) \times i^2}{j^2}$	Mesure la distribution des petites zones homogènes de hauts niveaux de gris
	LZLGE: Long-Zone Low Gray-level Emphasis	$\mathbf{LZLGE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \frac{\mathrm{GLSZM}(i,j) \times j^2}{i^2}$	Mesure la distribution des grandes zones homogènes de bas niveaux de gris
	LZHGE: Long-Zone High Gray-level Emphasis	$\mathbf{LZHGE} = \frac{1}{H}\sum_i \sum_j \mathrm{GLSZM}(i,j) \times i^2 \times j^2$	Mesure la distribution des grandes zones homogènes de hauts niveaux de gris
	GLNUz: Gray-Level Non-Uniformity for zone	$\mathbf{GLNUz} = \frac{1}{H}\sum_i \left(\sum_j \mathrm{GLSZM}(i,j)\right)^2$	Mesure de la non-uniformité des niveaux de gris
	ZLNU: Zone-Length Non-Uniformity	$\mathbf{ZLNU} = \frac{1}{H}\sum_j \left(\sum_i \mathrm{GLSZM}(i,j)\right)^2$	Mesure de la non-uniformité des tailles de zones
	ZP: Zone Percentage	$\mathbf{ZP} = \frac{1}{\sum_i \sum_j \mathrm{GLSZM}(i,j) \times j}$	Mesure de l'homogénéité des zones homogènes

Annexe 2 : Liste des publications

Publications dans des revues à comité de lecture :

- EJ Limkin, S Reuzé, A Carré, R Sun, A Schernberg, A Alexis, E Deutsch, C Ferté, C Robert, *The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features*, Scientific Reports (*under review)*

- A Alexis, S Reuzé, S Bockel, K Berthelot, A-S Dirand, I Dumas, F Orlhac, R Sun, C Haie-Meder, C Chargari, E Deutsch, C Robert, *Radiomics-based analysis of pre-brachytherapy MRI for predicting relapse in locally advanced cervical cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys *(under review)*

- R-D Seban, C Robert, L Dercle, R Yeh, S Reuzé, A Schernberg, J Lumbroso, M Schlumberger, C Haie-Meder, C Chargari, E Deutsch, *Increased bone marrow SUV_{max} on ^{18}F-FDG PET is associated with higher locoregional treatment failure in patients with cervical cancer treated by chemoradiotherapy and brachytherapy*, OncoImmunology *(under review)*

- C Nioche, F Orlhac, S Boughdad, S Reuzé, J Goya-Outi, C Robert, C Barakat, M Soussan, F Frouin, Irène Buvat, *LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in tumor heterogeneity characterization*, Cancer Research 2018

- S Reuzé, A Schernberg, F Orlhac, R Sun, C Chargari, L Dercle, E Deutsch, I Buvat, C Robert, *Radiomics in Nuclear Medicine applied to Radiation Therapy: methods, pitfalls and challenges*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018

- A Schernberg, S Reuzé, F Orlhac, I Buvat, L Dercle, R Sun, E Limkin, A Escande, C Haie-Meder, E Deutsch, C Chargari, C Robert, *A score combining baseline neutrophilia and primari tumor SUV_{peak} is associated with outcome in locally advanced cervical cancer*, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017

- R Sun, EJ Limkin, L Dercle, S Reuzé, E Zacharaki, C Chargari, A Schernberg, AS Dirand, A Alexis, N Paragios, E Deutsch, C Ferté, C Robert, *Computational medical imaging (radiomics)*

and potential for immuno-oncology, Cancer Radiotherapy 2017

- S Reuzé, F Orlhac, C Chargari, C Nioche, E Limkin, F Riet, A Escande, C Haie-Meder, L Dercle, S Gouy, I Buvat, E Deutsch, C Robert, *Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from ^{18}F-FDG PET images acquired with different scanners,* Oncotarget 2017

- EJ Limkin, R Sun, L Dercle, E I Zacharaki, C Robert, S Reuzé, A. Schernberg, N. Paragios, E Deutsch, C Ferté, *Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology,* Ann Oncol 2017

- R Sun, F Orlhac, C Robert, S Reuzé, A Schernberg, I Buvat, E Deutsch, C Ferté. *In Regard to Mattonen et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016

Communications orales en congrès nationaux et internationaux :

- A de Causans, S Reuzé, et al., *Glioblastoma versus Cerebral Metastases: Differentiation Using a Radiomic Evaluation on Post-Contrast 3DT1 MR Images*, RSNA 2018, Chicago, USA

- S Reuzé, et al., *Voxel scale texture analysis: an innovative radiomics pipeline for intra-tumoral heterogeneity characterization in glioblastoma*, JFR 2018, Paris, France

- S Reuzé, et al., *A preliminary MRI harmonization method for multicenter radiomic analysis in glioblastoma*, JFR 2018, Paris, France

- A De Causans, S Reuzé, et al, *Glioblastomes versus Métastases Cérébrales : une Analyse de Texture basée sur des Séquences d'IRM 3DT1 après Injection de Produit de Contraste*, JFR 2018, Paris, France

- S Reuzé, et al., *A MRI radiomic signature for predicting brachytherapy outcomes in locally advanced cervical cancer*, JFR 2018, Paris, France

- A Alexis, S Reuzé, et al., *A MRI radiomic signature for predicting brachytherapy outcomes in locally advanced cervical cancer*, SFPM 2018, Toulouse, France

- R-D Seban, C Robert, L Dercle, R Yeh, S Reuzé, et al., *Increased bone marrow SUV_{max} on ^{18}F-FDG-PET is associated with higher locoregional treatment failure in patients with cervical cancer treated by chemoradiotherapy and brachytherapy*, ESTRO 2018, Barcelona, Spain

- S Reuzé, et al., *An innovative MRI harmonization method for multicenter radiomic analysis in glioblastoma European Congress of Radiology*, ECR 2018, Vienna, Austria

- S Reuzé, et al., *A MRI radiomic signature for predicting brachytherapy outcomes in locally advanced cervical cancer*, ESTRO 2018, Barcelona, Spain

- AS Dirand, S Reuzé*, et al., *An innovative normalization method for MRI texture analysis to characterize tumor heterogeneity in glioblastoma*, seminar young scientists SFPM, 2017, Fort-Mahon, France (*presenting author)

- A Alexis, S Reuzé*, et al., *Texture analysis on pre-brachytherapy MRI for predicting relapse in locally advanced cervical cancer*, seminar young scientists SFPM, 2017, Fort-Mahon, France (*presenting author)

- S Reuzé, et al., *Harmonization of ^{18}F-FDG PET images for multicenter radiomic studies*, SFPM 2017, Lyon, France

- S Reuzé, et al., *Prediction of cervical cancer recurrence using textural features calculated from 18F-FDG PET images*, CNIV 2016, Paris, France

- S Reuzé, et al., *Prediction of cervical cancer recurrence using textural features calculated from 18F-FDG PET images*, SNMMI 2016, San Diego, USA

Communications orales en workshops et journées scientifiques :

- S Reuzé, et al., *Voxel scale texture analysis : a new radiomics pipeline for tumor heterogeneity characterization*, Journées scientifiques de l'école doctorale de cancérologie 2018, Roscoff, France (prix de la meilleure communication orale)

- S Reuzé, et al., *Multimodal imaging biomarkers for predicting cervical cancer treatment outcome:*

towards a clinical implementation?, Journées scientifiques de Gustave Roussy 2018, Tours, France

- S Reuzé, et al., *Implementation of radiomic studies in multimodal imaging*, Journées scientifiques de Gustave Roussy 2017, Tours, France

- S Reuzé, et al., *Analyse de texture en TEP : prédiction de la récidive locale et robustesse des index*, workshop PIM 2016, Orsay, France

Posters :

- A De Causans, S Reuzé et al., *Analyse de Texture : un outil d'orientation diagnostique. Exemple d'une cohorte de 140 lésions cérébrales*, JFR 2018, Paris, France

- A Gobert, R Sun, L Hendriks, S Reuzé et al., *Assessment of efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of brain metastases radionecrosis: A retrospective cohort analysis.*, ASCO 2018, Chicago, USA

- A Gobert, R Sun, L Hendriks, S Reuzé et al., *Assessment of clinical, radiological and radiomic predictive factors of bevacizumab efficacy in brain metastases radionecrosis treatment.*, ASCO 2018, Chicago, USA

- S Reuzé, et al., *Development of a filter-based method for multicenter PET image harmonization in radiomic studies*, ESTRO 2018, Barcelona, Spain

- S Reuzé, et al., *An innovative MRI harmonization method allowing large scale radiomics analysis in glioblastoma*, ESTRO 2018, Barcelona, Spain

- E.J.C Limkin, S Reuzé, et al., *Evaluation of the pertinence of CT-based radiomics shape features with 3D printed phantoms*, ESTRO 2018, Barcelona, Spain

- S Reuzé, et al., *Diversity of PET imaging biomarkers predicting cervical cancer treatment outcome: where do we stand?*, ESTRO 2018, Barcelona, Spain

- A Schernberg, S Reuzé, et al., *A score combining SUVpeak of the primary tumor computed on pre-treatment 18F-FDG-PET scans and neutrophilia predicts outcome in locally advanced cervical cancer*, ASTRO 2017, San Diego, USA

- R Sun, E Limkin, L Dercle, S Champiat, S Reuzé, et al., *A novel radiomic based imaging tool to monitor tumor lymphocyte infiltration and outcome of patients treated by anti-PD-1/PD-L1*, ESMO 2017, Madrid, Spain

- C Nioche, F Orlhac, S Boughdad, S Reuzé, et al., *A freeware for tumor heterogeneity characterization in PET, SPECT, CT, MRI and US to accelerate advances in radiomics*, SNMMI 2017, Denver, USA

- I Chabert, F Dhermain, S Bibard, S Reuzé, et al., *Correlation between 18F-FDOPA uptake and tumor relapse in recurrent high-grade gliomas*, ESTRO 2017, Turin, Italia

- S Reuzé, et al., *Multi-device textural analysis on 18F-FDG PET images for predicting cervical cancer recurrence*, ESTRO 2017, Turin, Italia

- E J C Limkin, A Schernberg, S Reuzé, et al., *An advanced tumor shape radiomic signature predicts recurrence of locally advanced (LA) HNSCC patients*, ESMO 2016, Copenhagen, Denmark

- S Reuzé, et al., *A radiomic signature based on advanced tumor shape parameters (Spiculated-ness) predicts the outcome of locally advanced (LA) HNSCC patients*, ASCO 2016, Chicago, USA

Titre : Extraction et analyse de biomarqueurs issus des TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie

Mots clés : Hétérogénéité biologique, TEP, IRM, radiomique, radiothérapie, planification de traitement

Résumé :
Au-delà des techniques conventionnelles de diagnostic et de suivi du cancer, l'analyse radiomique a pour objectif de permettre une médecine plus personnalisée dans le domaine de la radiothérapie, en proposant une caractérisation non invasive de l'hétérogénéité tumorale. Basée sur l'extraction de paramètres quantitatifs avancés (histogrammes des intensités, texture, forme) issus de l'imagerie multimodale, cette technique a notamment prouvé son intérêt pour définir des signatures prédictives de la réponse aux traitements. Dans le cadre de cette thèse, des signatures de la récidive des cancers du col utérin ont notamment été développées, à partir de l'analyse radiomique seule ou en combinaison avec des biomarqueurs conventionnels, apportant des perspectives majeures dans la stratification des patients pouvant aboutir à une adaptation spécifique de la dosimétrie.
En parallèle de ces études cliniques, différentes barrières méthodologiques ont été soulevées, notamment liées à la grande variabilité des protocoles et technologies d'acquisition des images, qui entraîne un biais majeur dans les études radiomiques multicentriques. Ces biais ont été évalués grâce à des images de fantômes et des images multicentriques de patients pour l'imagerie TEP, et deux méthodes de correction de l'effet de stratification ont été proposées. En IRM, une méthode de standardisation des images par harmonisation des histogrammes a été évaluée dans les tumeurs cérébrales.
Pour aller plus loin dans la caractérisation de l'hétérogénéité intra-tumorale et permettre la mise en œuvre d'une radiothérapie personnalisée, une méthode d'analyse locale de la texture a été développée. Adaptée particulièrement aux images IRM de tumeurs cérébrales, ses capacités à différencier des sous-régions de radionécrose ou de récidive tumorale ont été évaluées. Dans ce but, les cartes paramétriques d'hétérogénéité ont été proposées à des experts comme des séquences IRM additionnelles.
À l'issue de ce travail, une validation dans des centres extérieurs des modèles développés, ainsi que la mise en place d'essais cliniques intégrant ces méthodes pour personnaliser les traitements seront des étapes majeures dans l'intégration de l'analyse radiomique en routine clinique.

Title : Extraction and analysis of biomarkers derived from PET and MR imaging for improved treatment planning in radiotherapy

Keywords : Biological heterogeneity, PET, MRI, radiomics, radiotherapy, treatment planning

Abstract:
Beyond the conventional techniques of diagnosis and follow-up of cancer, radiomic analysis could allow to personalize radiotherapy treatments, by proposing a non-invasive characterization of tumor heterogeneity. Based on the extraction of advanced quantitative parameters (histograms of intensities, texture, shape) from multimodal imaging, this technique has notably proved its interest in determining predictive signatures of treatment response. During this thesis, signatures of cervical cancer recurrence have been developed, based on radiomic analysis alone or in combination with conventional biomarkers, providing major perspectives in the stratification of patients that can lead to dosimetric treatment plan adaptation.
However, various methodological barriers were raised, notably related to the great variability of the protocols and technologies of image acquisition, which leads to major biases in multicentric radiomic studies. These biases were assessed using phantom acquisitions and multicenter patient images for PET imaging, and two methods enabling a correction of the stratification effect were proposed. In MRI, a method of standardization of images by harmonization of histograms has been evaluated in brain tumors.
To go further in the characterization of intra-tumor heterogeneity and to allow the implementation of a personalized radiotherapy, a method for local texture analysis has been developed. Specifically adapted to brain MRI, its ability to differentiate sub-regions of radionecrosis or tumor recurrence was evaluated. For this purpose, parametric heterogeneity maps have been proposed to experts as additional MRI sequences.
In the future, validation of the predictive models in external centers, as well as the establishment of clinical trials integrating these methods to personalize radiotherapy treatments, will be mandatory steps for the integration of radiomic in the clinical routine.