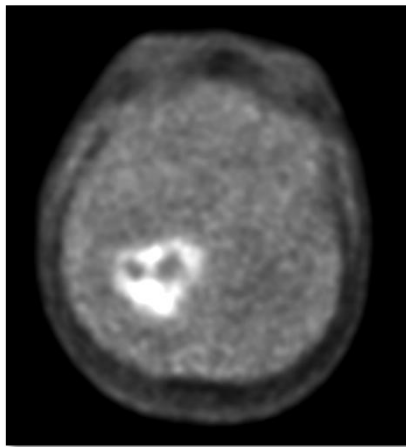


Évaluation de méthodes de segmentation d'images obtenues par tomographie par émission de positons (TEP) au [^{18}F]-FMISO dans le cadre de tumeurs cérébrales malignes.



Aurore Lafleur
(03 avril – 1 juin 2012)

Master 1 Physique – Recherche
CHU de Bordeaux – Service de Médecine Nucléaire

Responsable du stage : Frédéric Lamare

Remerciements

Je tiens à remercier dans un premier temps mon maître de stage, Frédéric Lamare, ingénieur de recherche au sein du service de médecine nucléaire pour son attention, son aide et ses connaissances qu'il a su m'apporter tout au long de ce stage.

Je souhaite également remercier, le professeur Phillippe FERNANDEZ, pour m'avoir fait part de ses connaissances en médecine nucléaire afin de mieux apprécier mon sujet de recherche. Ainsi que le professeur et chef de service Michèle ALLARD pour m'avoir accueillie dans ce service.

De plus je remercie l'ensemble de l'équipe du service de médecine nucléaire pour leur accueil et leur sympathie.

Table des matières

Remerciements

Table des figures

Abréviations

Introduction

1. Contexte de l'étude

1.1. Le protocole clinique étudié

1.1.1. Les glioblastomes

1.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

1.2. Le ^{18}F -fluoromisonidazole : [^{18}F]-FMISO

1.3. La tomographie par émission de positons (TEP)

1.3.1. Mode de fonctionnement et mesure

1.3.2. Types d'évènements mesurés

1.3.3. Acquisition des images

1.3.4. Quantification en TEP : SUV et corrections

2. Exploitation des données cliniques

2.1. Volume d'intérêt sur les images IRM

2.2. Préparation et recalage des images TEP

2.3. Volume hypoxique

2.4. Méthodes de segmentation

2.4.1. Segmentation par seuillage fixe

2.4.2. Segmentation par seuillage adaptatif

2.4.3. Segmentation automatique via FLAB

3. Présentation et analyse des résultats

3.1. Comparaison des différentes méthodes de segmentation

3.1.1. Fractions hypoxiques

3.1.2. Zones de concordance et discordance TEP/IRM

3.2. Intérêt des traceurs de l'hypoxie en radiothérapie

Conclusion

Bibliographie

Annexes

Table des figures et tableaux

Fig1. Structure du ^{18}F -fluoromisonidazole : [^{18}F]-FMISO	2
Fig2. Schéma d'annihilation d'un positon émis par le Fluor 18 avec un électron de la matière	3
Fig3. Schéma de détection en coïncidence des photons émis via la couronne de détection	3
Fig4. Schémas des trois types de coïncidences détectées lors d'un examen TEP	4
Fig5. Imageur TEP/TDM.....	4
Fig6. Image IRM (gauche), Image TEP (droite)	4
Fig7. Exemple de contourage tumoral via le logiciel PMOD sur une coupe d'une image IRM	5
Fig8. Phénomènes à la base de l'hypoxie au sein des tissus tumoraux (a) Vascularisation des tumeurs (b) Prolifération cellulaire	6
Fig9. Outil de segmentation automatique FLAB appliqué à une image TEP d'une tumeur cérébrale	8
Fig10. Comparaison des fractions hypoxiques calculées pour les 13 patients à partir des méthodes de segmentation par seuillage fixe, adaptatif et automatique FLAB (2H, 3H)	9
Fig11. Image TEP à 2h : patients 5, 6, 9, 4.....	10
Tab1. SUV (fond)/SUV (tumeur) pour les 13 patients admis dans le protocole à 2h et 3h après l'injection du radio traceur	10
Tab2. Fraction nécrotique pour les 13 patients admis dans le protocole via les volumes tumoraux et nécrotiques définis par le radiothérapeute	10
Fig12. Représentation des volumes de concordance et de discordance entre les volumes TEP, IRM	11
Fig13.a/b Comparaison des volumes discordants (TEP+ et IRM-) à 2h et 3h pour les 13 patients entre les méthodes de seuillage fixe, adaptatif et automatique FLAB	11
Fig14. Fusion des volumes segmentés à partir des images IRM et TEP pour la méthode de segmentation par seuillage adaptatif pour trois patients	12
Fig15. Schéma du métabolisme cellulaire du fluoromisonidazole	12
Tab3. Différence de volumes concordants et discordants entre les images acquises à 2h et 3h	12
Fig16. Comparaison des volumes concordants (TEP+ et IRM+) à 3h pour les 13 patients entre les méthodes de seuillage fixe, adaptatif et automatique FLAB	13
Fig17.a/b (a) Distribution de dose (tumeur cérébrale) : 60 Gy (dose initiale) + 14 Gy (escalade de dose) sur le volume TEP au [^{18}F]-MISO après segmentation (b) Volumes définis en radiothérapie (PTV, GTV, BTV, CTV)	14

Abréviations

FH : Fraction hypoxique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé

pO₂ : Pression partielle en dioxygène

ROI : Région d'intérêt

SUV : Standardized Uptake Value

TEP : Tomographie par Émission de Positons (en anglais PET)

TDM : Tomodensitométrie

VH : volume hypoxique tumoral

Voxels : Pixel en 3D

VOI : Volume d'intérêt

VT : volume total tumoral

Introduction

En oncologie, les traitements se font essentiellement par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie néanmoins certaines tumeurs sont résistantes à ces derniers. Des études ont montré que ce phénomène de chimio et radorésistance pouvait s'expliquer par le caractère hypoxique, des tumeurs et entrainer un mauvais pronostic.

En effet la diminution de la pression partielle en oxygène (hypoxie) peut se produire dans de nombreuses pathologies notamment dans les tumeurs cérébrales comme les glioblastomes. L'hypoxie s'établit lorsque la quantité d'oxygène délivrée aux tissus est insuffisante par rapport aux besoins cellulaires, et lorsque la pression partielle (pO_2) se trouve inférieure à 10 mm Hg soit une tension moyenne en O_2 de 1,5% au sein des tumeurs (tissus sains : 7%).

Il est donc important de pouvoir déterminer les volumes hypoxiques tumoraux, afin de permettre par exemple un meilleur ciblage thérapeutique des zones hypoxiques particulièrement radio résistante, grâce à une augmentation de la dose à délivrer en radiothérapie au sein de ces zones.

L'évaluation des zones d'hypoxie peut s'effectuer grâce à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) de manière non invasive. Un radio pharmaceutique tel que le [^{18}F]-FMISO marqué au Fluor 18, possède comme propriété principale la fixation sur les tissus hypoxiques notamment sur les tumeurs cérébrales malignes de type glioblastomes sur lesquelles a porté notre étude. C'est alors cette fixation au cours du temps que nous avons étudié.

Ceci nécessite toutefois une standardisation des examens TEP de façon à identifier précisément les zones fixant le [^{18}F]-FMISO, d'où l'intérêt de disposer d'outils de segmentation robustes.

Le volume issu de l'image TEP au [^{18}F]-FMISO est aujourd'hui déterminé à partir d'une méthode de segmentation dite adaptative basée à la fois sur le bruit de fond dans les tissus voisins de la tumeur et sur la fixation tumorale. Il a semblé intéressant de tester d'autres méthodes de segmentation afin, d'une part de comparer les volumes tumoraux définis de manière automatique en TEP et manuellement par le radiothérapeute en IRM et, d'autre part d'évaluer l'impact de ces différents volumes sur la prise en charge du patient en radiothérapie.

Dans une première partie, sera présenté le contexte de l'étude. Nous développerons par la suite les données exploitées durant le stage, pour enfin exposer et discuter des résultats obtenus.

1. Contexte de l'étude

1.1. Le protocole clinique étudié

1.1.1. Les glioblastomes

Les tumeurs cérébrales se caractérisent par des proliférations anarchiques de cellules au sein du cerveau. On en distingue deux sortes, les tumeurs primitives cérébrales issues directement des cellules du cerveau et celles provenant d'autres cellules, les tumeurs métastatiques. Nous nous consacrerons uniquement aux tumeurs primaires dans notre étude.

Parmi celles-ci nous pouvons isoler le glioblastome, qui est la plus commune et la tumeur de plus haut grade (IV) en terme d'agressivité selon la classification de l'O.M.S., nous parlerons de tumeurs malignes. En France, nous comptons environ 2000 cas par an. Ce sont des cancers de mauvais pronostic pour lesquels l'espérance de vie reste faible (survie moyenne de 5% à 5ans). Les glioblastomes sont connues pour être des tumeurs très agressives, et relativement résistantes aux thérapeutiques anticancéreuses du fait de leur récurrence rapide dans le champ d'irradiation et de leur hypoxie. C'est pourquoi des études sont faites afin d'optimiser les traitements.

1.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour pouvoir être inclus dans l'étude réalisée actuellement au CHU de Bordeaux, plusieurs critères sont à satisfaire : les patients doivent être âgés au minimum de 18 ans, porteurs d'un glioblastome non opérable, et présenter les critères cliniques permettant d'indiquer un traitement par radio-chimiothérapie à la suite de l'examen TEP. Enfin le patient ne doit avoir aucune contre-indication concernant la réalisation d'une IRM et l'injection d'un traceur radioactif. Toutefois dans le protocole d'étude figure quelques critères d'exclusion : la présence de métastases à distance, les patients présentant un autre type de cancer, les femmes enceintes ou allaitant, les femmes non ménopausées sans contraception efficace en cours,... Les patients inclus dans l'étude ont effectué un examen TEP au [¹⁸F]-FMISO durant la période entre la détection de la tumeur et la radiothérapie.

1.2. Le ¹⁸F-fluoromisonidazole : [¹⁸F]-FMISO

Nous avons vu précédemment que l'hypoxie des tumeurs malignes telles que les glioblastomes pouvait altérer les traitements en oncologie du fait de sa résistance à la chimio et radiothérapie. Afin d'évaluer l'hypoxie tumorale *in vivo*, un radio traceur est utilisé en TEP : le [¹⁸F]-FMISO (fluoromisonidazole marqué au ¹⁸F) (voir [fig.1](#)). Il permet d'optimiser la définition des volumes à irradier.

Le fluor 18, émetteur β⁺, peut être produit en bombardant une cible d'H₂¹⁸O avec un faisceau de protons de 17 MeV, 40 μA pendant environ 70 minutes. Cela permet d'obtenir 120 GBq de ¹⁸F en fin d'irradiation de période physique d'environ 110 minutes. Après irradiation, la solution est transférée de manière automatisée, via un capillaire, dans un flacon intermédiaire situé sur l'automate de synthèse de la solution mère, dans une enceinte blindée. Le produit fini correspond à une solution de [¹⁸F]-FMISO dans un mélange eau/chlorure de sodium/éthanol. L'administration du [¹⁸F]-FMISO se fait au patient par injection intraveineuse lente avec une activité de 3,7 MBq/kg.

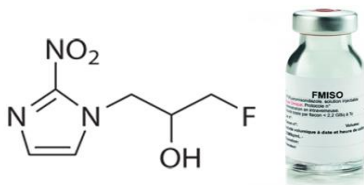


Fig. 1. Structure du ¹⁸F-fluoromisonidazole : [¹⁸F]-FMISO

1.3. La tomographie par émission de positons

1.3.1. Modes de fonctionnement et mesure

La Tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale fonctionnelle non invasive créée en 1975, permettant de mesurer l'activité métabolique des cellules au sein d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration radioactive d'un radio traceur (ou radio pharmaceutique) composé d'une molécule vectrice et d'un marqueur radioactif, injecté au patient par voie intraveineuse.

La molécule vectrice (le fluoromisonidazole ici) est choisie de manière à ce qu'elle se fixe au niveau des tissus tumoraux (du fait de leur faible concentration en oxygène).

Le marqueur radioactif, dans notre cas le Fluor-18 émetteur β⁺, permet de localiser la tumeur grâce à l'émission d'un positon.

Une fois le positon émis par désintégration de l'élément radioactif, celui-ci après avoir subi diverses collisions avec les atomes environnant voit son énergie diminuer, va s'annihiler avec un électron du milieu et ainsi émettre deux photons gamma d'énergie de 511 keV à (180±0,25)° (voir [fig.2](#)) détecté par la couronne de détection, entourant le corps du patient (voir [fig.3](#)). Le signal détecté sera d'autant plus important que le radio pharmaceutique sera retenu à un endroit (importante fixation).

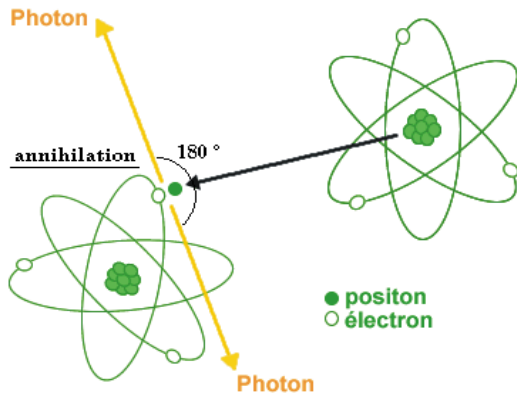


Fig.2. Schéma d'annihilation d'un positon émis par le Fluor 18 avec un électron de la matière

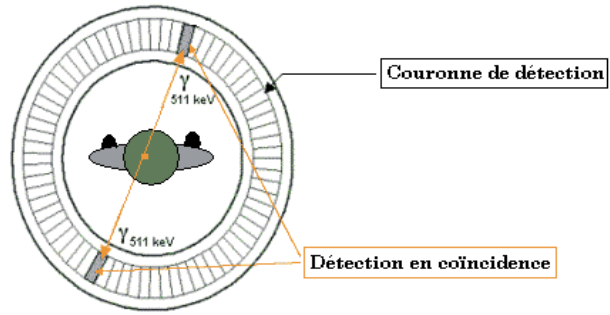


Fig.3. Schéma de détection en coïncidence des photons émis via la couronne de détection d'une TEP

En TEP, la mesure repose sur la détection en coïncidence des événements, les photons émis suite à l'annihilation positon-électron doivent être détectés dans la même fenêtre temporelle de coïncidence (temps de résolution de coïncidence : 6 à 8 nanosecondes) qui est ouverte par le premier des deux photons à atteindre un détecteur. Ils doivent également se trouver dans la fenêtre énergétique définie préalablement (typiquement 450-620 keV). Ces deux photons détectés, dits en coïncidence, forment alors une ligne de réponse (LOR) qui joint les deux détecteurs ayant capté les deux photons.

Le but de la TEP étant de reconstruire une image tridimensionnelle de la distribution de la radioactivité dans les différents organes du patient de manière précise, il est nécessaire de compter des millions de coïncidences. Notons qu'il est important de distinguer trois sortes d'évènements en coïncidence pouvant être détectés.

1.3.2. Types d'évènements mesurés

Plusieurs évènements aboutissent à la détection de deux photons en coïncidence, (voir *fig. 4*):

Coïncidences vraies : les deux photons sont issus d'une seule et même désintégration et ne subissent aucune interaction avec le milieu entre le lieu d'annihilation et le point de détection.

Coïncidences fortuites : les deux photons ne proviennent pas d'un même lieu d'annihilation, mais sont cependant détectés dans la même fenêtre de coïncidence, ainsi la LOR correspondra à une fausse ligne de coïncidence. Ce taux de coïncidences fortuites N_f dépend de la largeur temporelle de coïncidence et du taux de comptage de chaque détecteur (N_1 et N_2), elles ont pour effet de diminuer le contraste entre les structures dans l'image et d'augmenter le niveau de bruit. Pour corriger ce type de coïncidences, une méthode couramment utilisée consiste à considérer une seconde fenêtre temporelle (60 ns) plus grande que la précédente dans laquelle seules des coïncidences fortuites vont être comptées.

Coïncidences diffusées : au moins un des deux photons subit une ou plusieurs diffusions Compton modifiant la trajectoire du photon générant ainsi une LOR différente de celle désirée et une perte énergétique du photon. Au niveau des images, cela se traduit par une diminution du contraste, du rapport signal sur bruit, par une perte en résolution spatiale et une modification du nombre d'évènements comptés par pixel. Afin de limiter le nombre de coïncidences diffusées une fenêtre en énergie est considérée pour ne sélectionner que les énergies autour de 511 keV (450-620keV). Lors de la reconstruction des images, des méthodes de correction ont été développées pour corriger ces coïncidences diffusées.

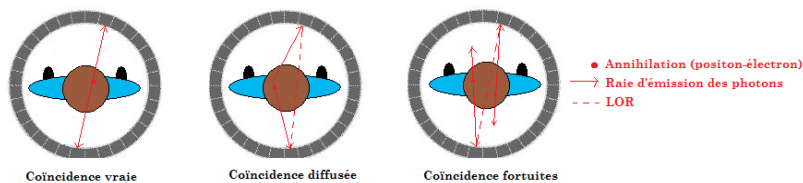


Fig. 4. Schémas des trois types de coïncidences détectées lors d'un examen TEP

1.3.3. Acquisition des images TEP

L'acquisition des images TEP est réalisée en mode 3D sur un imageur TEP/TDM (*fig.5*).



Fig. 5. Imageur TEP/TDM

En accord avec les protocoles rapportés dans la littérature, l'examen débute immédiatement après l'injection du radio pharmaceutique ($[^{18}\text{F}]\text{-FMISO}$) avec une acquisition dynamique (0h) durant 15 minutes. Cette séquence comprend 31 images statiques (12 images de 10 secondes, 8 images de 15 secondes, 11 images de 1 minute).

Cette première série d'images est suivie de trois acquisitions TEP statiques de 10 minutes, acquises 2h, 3h, et 4h après l'injection du radio traceur.

Ce protocole permet de rendre compte de l'évolution de la fixation du traceur au cours du temps au sein du patient. Les images sont par la suite reconstruites de façon itérative à l'aide d'un algorithme de reconstruction avec et sans correction d'atténuation. Notre étude ayant pour but d'évaluer de façon quantitative la fixation du $[^{18}\text{F}]\text{-FMISO}$, nous utiliserons uniquement les images corrigées de l'atténuation.

Les acquisitions TEP sont couplées avec acquisition TDM hélicoïdale. En effet avant chaque acquisition TEP, il est indispensable de réaliser un scanner à rayon X, qui sera nécessaire à corriger les données TEP des effets d'atténuation.

Une IRM en séquence pondérée en mode T1, avec injection de gadolinium (^{64}Gd) comme produit de contraste a également été réalisée afin de pouvoir comparer les images obtenues à l'aide des deux systèmes d'imagerie (voir exemple sur la *fig.6*).

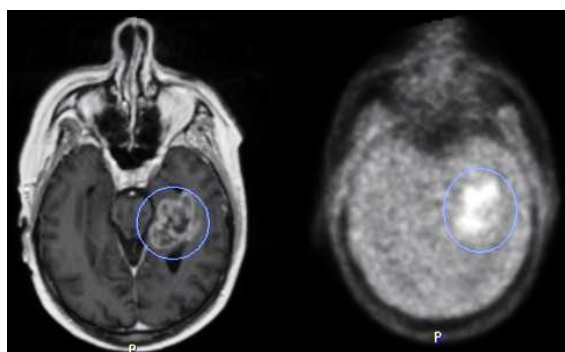


Fig. 6. Exemple d'un patient : Image IRM (gauche), Image TEP (droite)

1.3.4. Quantification en TEP : SUV et corrections

La valeur de fixation normalisée appelée Standardized Uptake Value (SUV) [1] est l'index quantitatif le plus fréquemment utilisé en imagerie TEP afin de mesurer le métabolisme cellulaire du radio-traceur (ici le $[^{18}\text{F}]\text{-FMISO}$) et d'obtenir des paramètres quantitatifs de fixation.

Le SUV (exprimé en g/mL) correspond à une normalisation de la valeur de fixation mesurée dans le volume d'intérêt (VOI) dans l'image par l'activité injectée diluée dans le volume du patient rapporté à la masse du patient :

$$SUV = \frac{\text{Fixation dans le tissu d'intérêt (kBq/mL)}}{\text{Dose injectée (kBq)/Masse du patient (g)}}$$

Considérons la masse volumique du patient de 1 g/mL, alors le SUV est sans dimension, et serait égal à 1 dans le cas où le radio traceur est uniformément réparti dans l'organisme. Cependant dès lors qu'il y a une hétérogénéité dans la répartition de ce dernier, le SUV diffère de 1.

Afin de quantifier la fixation du radio pharmaceutique dans le VOI représenté sur les images TEP, deux mesures du SUV sont utilisées :

Le SUV max : SUV calculé en tenant compte de la valeur maximale de fixation mesurée dans le VOI.

Le SUV moyen : SUV calculée à partir de la valeur moyenne de la fixation mesurée sur tous les voxels du VOI.

Il existe des phénomènes tels que le temps mort, les phénomènes de reconstruction tomographique, les coïncidences fortuites, etc... qui affectent directement les valeurs de fixation estimées et donc les valeurs de SUV.

L'ensemble de ces corrections en TEP permet de comparer les niveaux de fixation des différentes lésions. Elle permet une meilleure visualisation des lésions profondes, et facilite la localisation de celles-ci, grâce à des images plus représentatives de la fixation du traceur au sein des différents organes.

2. Exploitation des données cliniques

Les images TEP réalisées au [¹⁸F]-FMISO sur les 13 patients ont été exploitées durant ce stage. L'exploitation des données concerne la délimitation d'un volume tumoral à l'aide de différentes méthodes de segmentation.

2.1. Volume d'intérêt sur les images IRM

Les volumes d'intérêt (VOIs) ont été définis préalablement sur les images IRM isotrope (taille des voxels identiques pour les 3 vues : sagittale, transversale, coronale) après un contourage de la tumeur coupe par coupe à l'aide du logiciel PMOD pour l'ensemble des patients. Ce logiciel a été élaboré pour la recherche en médecine nucléaire, et nous a constamment été utile lors de la segmentation des images IRM et TEP.

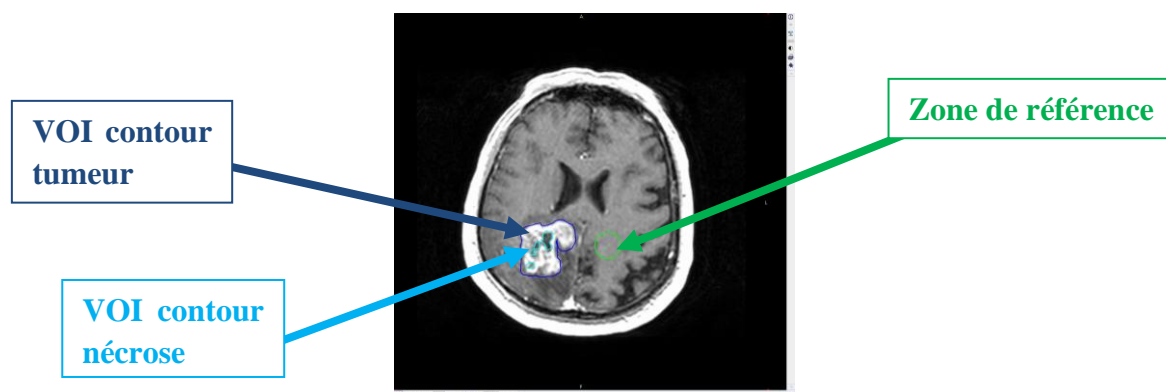


Fig7. Exemple de contourage tumoral via le logiciel PMOD sur une coupe d'une image IRM pondérée en T1 (⁶⁴Gd)

Une IRM cérébrale est une technique d'imagerie médicale permettant de visualiser les structures cérébrales de façon non-invasive avec une haute résolution. L'injection de gadolinium permet la mise en évidence de la vascularisation et ainsi d'un important afflux sanguin. Le fait que le glioblastome soit hyper vascularisé, engendre un rehaussement de son signal qui se traduit sur l'image IRM par une couleur blanche, à la différence des volumes nécrotiques qui apparaissent noirs du fait de leur non vascularisation (hyposignal).

Le VOI représentant le contour de la tumeur globale apparaît en bleu foncé sur l'image précédente, celui représentant le contour de la nécrose (tissus composés de cellules non vivantes) apparaît bleu clair. De plus une zone de référence a été également définie, elle nous sera utile lors de la segmentation de la tumeur sur les images TEP (voir *fig.7*).

2.2. Préparation des images TEP

Durant ce stage nous nous sommes intéressés à la comparaison d'image TEP et IRM, pour cela il est important de recalcr l'ensemble des images acquises les unes avec les autres car les examens n'ont pas été réalisés en même temps sur les mêmes machines d'imagerie.

C'est pourquoi afin d'exploiter les données, un travail de recalage images TEP/TEP et images IRM/TEP a eu lieu lors d'un stage de Master 2.

2.3. Volume hypoxique

Le manque d'oxygène dans les tissus tumoraux est un facteur témoin de la diminution de la radiosensibilité. Elle apparaît dès lors que la quantité d'oxygène délivrée aux tissus est insuffisante par rapport aux besoins cellulaires ($pO_2 < 10$ mmHg). Deux phénomènes peuvent lui donner naissance, le premier peut provenir de la vascularisation des tumeurs, créant des vaisseaux ou capillaires anormaux favorisant une insuffisance en apport d'oxygène et générant ainsi des zones hypoxiques au sein même de la tumeur (voir *fig8 (a)*). Le deuxième facteur d'hypoxie est la prolifération des cellules tumorales entraînant leur éloignement par rapport aux vaisseaux et capillaires, sources principales d'oxygène (voir *fig8 (b)*). [2]

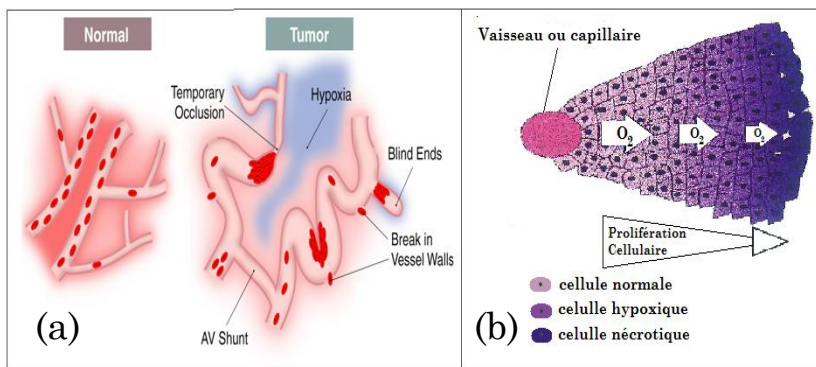


Fig8. Phénomènes à la base de l'hypoxie au sein des tissus tumoraux

(a) Vascularisation des tumeurs

(b) Prolifération cellulaire

Le radio traceur utilisé s'accumule spécifiquement dans les cellules hypoxiques, de ce fait la fixation de $[^{18}F]$ -FMISO mesurée dans les images TEP représente le caractère hypoxique de la tumeur. Nous pouvons alors en segmentant la tumeur via les images TEP, obtenir le volume hypoxique de celle-ci que l'on comparera par la suite au volume tumoral total de référence dessiné par le radiothérapeute à l'aide d'une image IRM.

Afin de réaliser le contourage d'une tumeur sur une image TEP, il existe différentes méthodes de segmentation, cependant à ce jour aucune n'est privilégiée en routine clinique. Lors de ce stage nous avons donc décidé de comparer différentes de ces méthodes avec la segmentation réalisée sur l'image IRM par le radiothérapeute à l'aide du logiciel PMOD.

2.4. Méthodes de segmentation

Par définition, en traitement d'images, la segmentation est usuellement définie comme l'opération consistant à partitionner une image en zones homogènes ou régions. Une région est alors définie comme un ensemble de pixels qui partagent une caractéristique commune comme l'intensité, la couleur, la texture, etc. [3]

2.4.1. Segmentation par seuillage fixe

L'objectif étant de déterminer le volume tumoral, l'utilisation d'une segmentation à partir d'un seuil fixe est l'une des plus fréquentes. Cependant pour ce type de segmentation plusieurs méthodes sont utilisées, certaines études font état d'un seuil égal à une valeur numérique du SUV (par exemple : 2,5), d'autres utilisent un pourcentage de la valeur maximale du SUV au sein de la lésion tumorale (très souvent 42% du SUV_{max}).

Dans notre cas nous avons choisi d'utiliser la formule faisant intervenir le SUV_{moyen} dans la zone de référence (hors lésion) soit :

$$Seuil = 1,4 * SUV_{moyen}$$

La valeur 1,4 a été retenue à partir d'une étude faite par Annalisa Rivière qui avait testé sur trois patients, dans le cadre d'une thèse de médecine, des seuils variant de 1,2 à 1,5 fois la valeur du SUV_{moyen} dans la région de référence. Pour les valeurs 1,2 et 1,3 un signal encore visible apparaissait même en dehors de la lésion, dans la région des tissus sains et la valeur 1,5 rognait une partie du volume tumoral recherché. C'est pourquoi, la valeur 1,4 a été retenue afin de définir le seuil fixe permettant la segmentation du VOI.

Nous avons également utilisé la méthode de seuillage fixe, à partir d'une valeur seuil étant égale à 42% du SUV_{max} de la lésion engendrant des résultats non satisfaisants.

Les valeurs de seuil fixe ont été définies pour les images TEP (recalées sur l'image IRM) prises à 2h et 3h après l'injection du radio traceur au patient.

2.4.2. Segmentation par seuillage adaptatif

Un système d'imagerie métabolique et fonctionnelle des tumeurs tel que la TEP est intéressant. Elle apporte une aide supplémentaire en radiothérapie grâce à la fixation du radio traceur (dans notre cas le $[^{18}F]$ -FMISO) dans les cellules tumorales permettant de remonter au volume cible recherché. Toutefois, les images issues de la TEP présentent une résolution spatiale faible (4 à 5 mm) et un niveau élevé de bruit, ce qui engendre des difficultés dans la délimitation du contour de la tumeur.

Le principe de ces méthodes repose sur l'utilisation d'un seuil sur l'intensité au-dessus duquel tout voxel est considéré comme appartenant au volume tumoral. Ce seuil peut être soit appliqué de manière fixe comme nous l'avons vu, soit être variable dépendant alors de paramètres de l'image (bruit de fond, rapport signal sur bruit de fond [S/B]); dans ce cas, le seuil est dit adaptatif.

Nous avons choisi d'appliquer la méthode de Daisne et al [4], elle nécessite le calcul du rapport signal sur bruit (S/B) sans faire intervenir le volume tumoral et permet alors de déterminer un seuil optimal. La courbe représentant le seuil optimal en fonction du rapport S/B est de la forme :

$$Seuil (\%) = a + \frac{b}{[S/B]}$$

où a et b sont des constantes spécifiques à la caméra TEP/TDM utilisée et qui ont été déterminées lors d'un précédent stage de master 2 [5] sur des patients porteurs de tumeurs des voies aérodigestives supérieures.

Pour la caméra TEP/TDM considéré dans ce stage, l'équation finale s'écrit alors :

$$\text{Seuil (\%)} = 37,6 + \frac{48,5}{[S/B]}$$

Ainsi afin d'obtenir les volumes hypoxiques qui rendent compte du volume tumoral, nous avons appliqué cette méthode de segmentation par seuillage adaptatif à nos données.

2.4.3. Segmentation automatique via FLAB

Comme nous l'avons vu, la détermination des volumes tumoraux est une étape essentielle pour le suivi thérapeutique. Cette tâche complexe est généralement effectuée manuellement par un radiothérapeute associant ainsi une importante incertitude sur le tracé du contour tumoral.

Afin de réduire l'intervention de l'utilisateur des méthodes ont été mises en place afin de rendre automatique la détermination de ces volumes sur des images TEP issues de données cliniques. Cependant du fait de la grande variabilité des paramètres tels que le bruit, le flou, le contraste, les fixations et formes hétérogènes des tumeurs, aucune méthode de segmentation automatique ne prédomine sur les autres.

La méthode proposée nommée FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian) [6-7-8] est basée sur l'utilisation d'une mesure statistique prenant en compte simultanément les deux caractéristiques principales des images TEP, à savoir le bruit statistique et le flou lié à la résolution spatiale (à la différence des méthodes de segmentation statistique « dures » ne tenant compte que du bruit et non du flou). Elle permet de réaliser à la fois des segmentations binaires à 2 classes (une classe pour la tumeur et une pour le fond) et non binaires à 3 classes dans le cas de fixation hétérogène au sein de la tumeur (une classe pour le fond et deux classes pour la tumeur hétérogène).

Après des tests sur fantômes, FLAB a montré une supériorité par rapport aux méthodes de segmentation par seuillage fixe ou adaptatif tant en terme de robustesse que de précision ne nécessitant pas d'optimisation préalable de l'outil d'imagerie. Nous nous sommes donc intéressés à cette méthode afin de la comparer aux précédentes sur des images TEP de tumeurs cérébrales détectées après fixation du [¹⁸F]-MISO.

Il est important de préciser que comme les méthodes de segmentation précédemment citées, FLAB n'a pas été développé dans le but de segmenter une image TEP corps entier du patient. L'objectif est de segmenter une zone restreinte de l'image centrée sur la tumeur, sélectionnée par l'utilisateur. (voir *fig.9*)

De plus dans le cas des patients étudiés, seule la méthode de segmentation binaire a pu fonctionner. Ceci est dû au faible contraste entre la fixation tumorale et la fixation dans les tissus sains environnants.

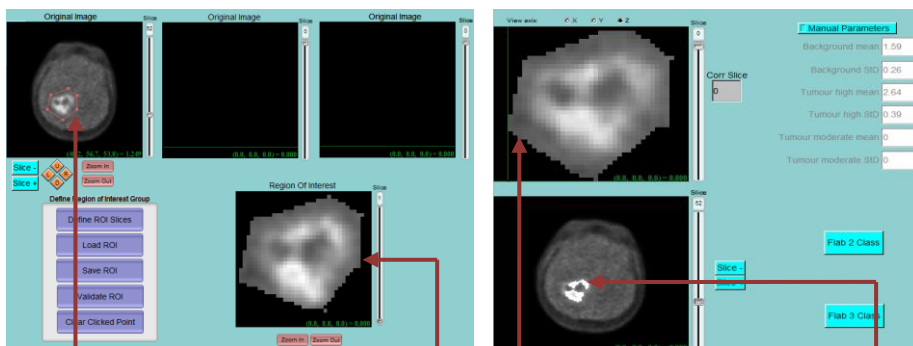


Fig9. Outil de segmentation automatique FLAB appliqué à une image TEP d'une tumeur cérébrale (patient 8)

Délimitation manuelle d'un volume comprenant l'intégralité de la tumeur sur l'image TEP d'origine

ROI (région d'intérêt dessinée)

VOI obtenue après segmentation binaire automatique via FLAB 2 Classes

3. Présentation et analyse des résultats

3.2. Comparaison des différentes méthodes de segmentation

3.2.1. Fractions hypoxiques

L'utilisation de diverses méthodes de segmentation nous a permis de les comparer entre elles, notamment en mesurant à l'aide du logiciel PMOD les volumes hypoxiques (volumes obtenus après segmentation sur les images TEP) dans lesquels s'est fixé le radio traceur et qui ont été segmentés coupe par coupe pour l'ensemble des patients. Une fois ces volumes mesurés, nous avons établi les fractions hypoxiques (FH) des glioblastomes étudiés. La FH est le rapport entre le volume hypoxique tumoral (VH) et le volume total tumoral (VT) défini manuellement par le radiothérapeute sur les images IRM.

Nous avons fait figurer dans les histogrammes suivants (*fig.10*), l'intégralité de nos résultats pour les trois méthodes de segmentation à 2h et 3h après injection.

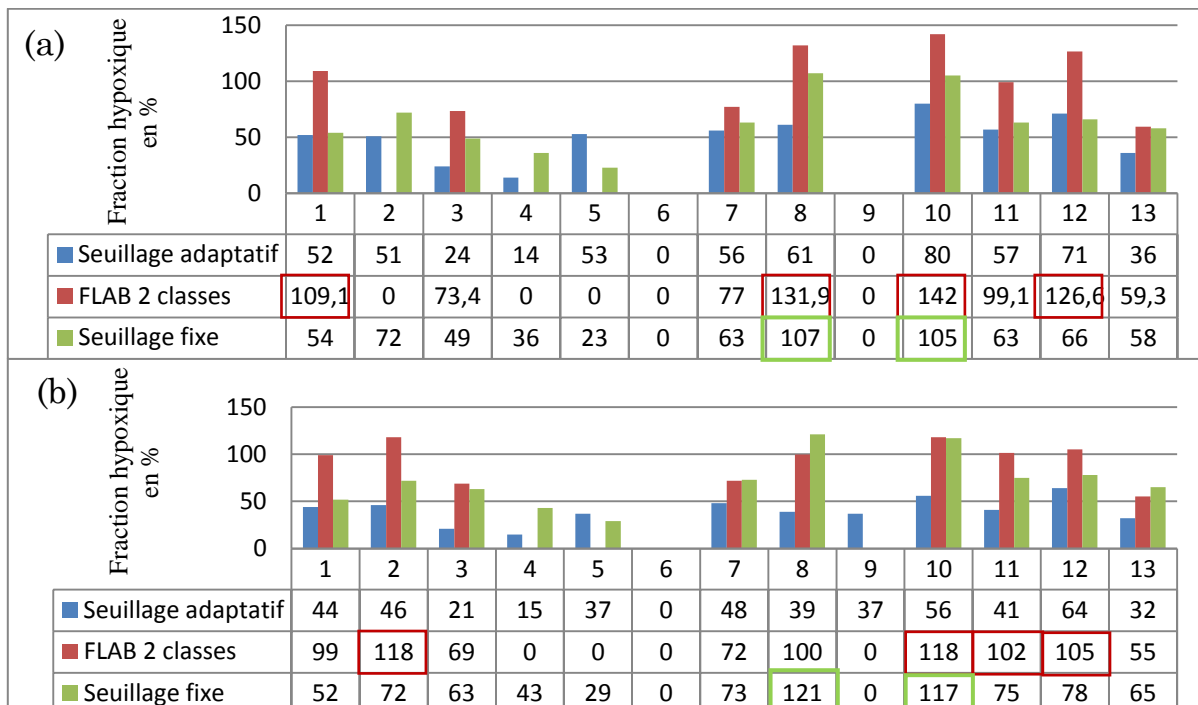


Fig10. Comparaison des fractions hypoxiques calculées pour les 13 patients à partir des méthodes de segmentation par seuillage fixe, adaptatif et automatique FLAB (a) 2H et (b)3H

D'après l'hypothèse habituellement admise qui consiste à considérer que l'hypoxie se développe uniquement au sein de la tumeur, nous devrions obtenir, dans le cas d'une méthode de segmentation satisfaisante des volumes hypoxiques inférieurs aux volumes tumoraux de référence définis par le radiothérapeute et ainsi une FH inférieure à 100%. Or ceci est vérifiable seulement lorsque la méthode de segmentation par seuillage adaptatif est utilisée. Nous remarquons que la méthode de segmentation via FLAB surestime de façon importante les volumes hypoxiques (FH>100% pour 4 patients), de même pour le seuillage fixe avec une surestimation moindre (FH>100% pour 2 patients). Ceci nous amène à définir le seuillage adaptatif comme étant la méthode de segmentation la plus fiable parmi les trois testées lors de ce stage.

Cependant nous avons eu quelques difficultés (*fig.11*), concernant la segmentation des volumes tumoraux pour les patients 5 et 6 pour cause de quasi-absence de fixation (faible contraste). Également il nous a été impossible de segmenter via FLAB les volumes tumoraux des

patients 2 (2H), 4 et 9 pour cause de distribution trop hétérogène de fixation autour d'une importante nécrose.

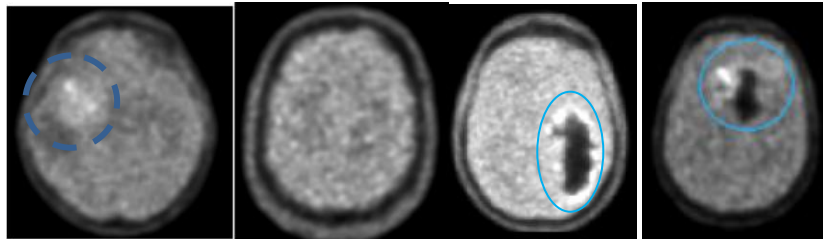


Fig11. Image TEP à 2h : patients 5, 6, 9, 4

Il est important de remarquer que la méthode de segmentation via FLAB pourrait être satisfaisante dans le cas où les images acquises grâce à des examens TEP possèdent un contraste important entre le bruit de fond dans le cerveau et la tumeur (tissus tumoraux et nécrosés) à segmenter. Ce contraste est directement lié au niveau de fixation du F-MISO au sein du patient. Nous pouvons rendre compte de ce phénomène en mesurant à l'aide du logiciel PMOD le rapport entre le SUV_{max} dans le fond à proximité de la tumeur et le SUV_{max} dans une région intra tumorale. Dans le tableau (*Tab.1*) suivant figure les rapports obtenus :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2h	2,44	2,86	3,16	3,14	2,00	1,25	2,64	3,14	1,97	2,78	2,71	2,29	2,97
3h	2,61	3,16	3,21	3,49	2,26	1,35	3,41	4,19	2,61	3,54	3,35	2,81	3,52

Tab1. Rapport SUV_{max} (fond)/ SUV_{max} (tumeur) pour les 13 patients admis dans le protocole à 2h et 3h après l'injection du radio traceur

Les cases surlignées sont les images qui n'ont pas pu être segmentées via FLAB, nous remarquons que lorsque le rapport tumeur sur fond est inférieur à 2,29 (patient 12 : valeur minimale du rapport pour laquelle la segmentation est possible) la segmentation est impossible à l'aide de ce logiciel, le contraste est bien trop faible pour permettre une segmentation automatique. Cependant cela n'explique pas les cas des patients 2 (2H), 4 (2h et 3h), et 9 (3H).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Fraction Nécrotique %	13	0	29	16	7	0	10	14	39	0	6	0	0

Tab2. Fraction nécrotique pour les 13 patients admis dans le protocole via les volumes tumoraux et nécrotiques définis par le radiothérapeute

Pour ces trois patients la seule explication trouvée provient de la présence d'une importante nécrose au sein ou en périphérie de la tumeur avec une fixation trop hétérogène sur son contour. Une proportion nécrotique trop importante aurait tendance à perturber le fonctionnement de FLAB, et ainsi affecter sa performance en terme de segmentation (voir *Tab2*)

3.2.2. Zones de concordance et discordance TEP/IRM

Après segmentation des images TEP par les différentes méthodes de segmentation étudiées, afin d'évaluer les performances des méthodes de segmentation, le volume tumoral segmenté sur l'image TEP (appelé volume TEP et noté TEP+ dans la suite) a été fusionné avec le volume tumoral identifié manuellement par le radiothérapeute sur l'image IRM (appelé volume IRM et noté IRM+ dans la suite) grâce au logiciel PMOD.

Cette fusion des volumes TEP et IRM a été possible grâce au module de neuronavigation accessible dans le logiciel PMOD et permet d'évaluer la concordance entre les deux techniques d'images, TEP et IRM, lors de la « délimitation » du volume tumoral. Nous avons obtenu les volumes des trois zones suivantes (fig.12) :

- TEP+/IRM+ : superposition des volumes TEP+ et IRM+ (concordance entre les deux modalités d'imagerie ; correspondant au volume hypoxique intratumoral)
- TEP+/IRM- : volume TEP+ seul (discordance entre les deux modalités d'imagerie ; correspondant au volume hypoxique extratumoral)
- TEP-/IRM+ : volume IRM+ seul (discordance entre les deux modalités d'imagerie ; correspondant au volume non hypoxique et nécrotique)

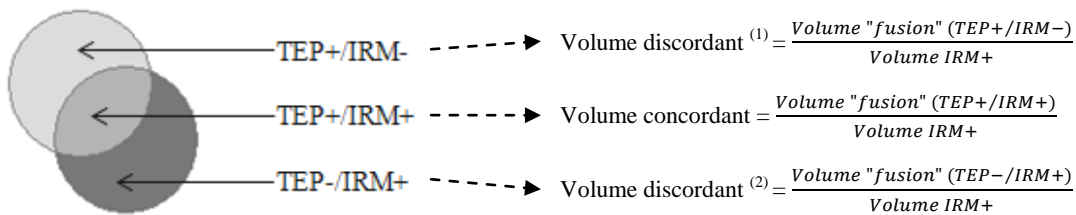


Fig12. Représentation des volumes de concordance et de discordance entre les volumes TEP, IRM

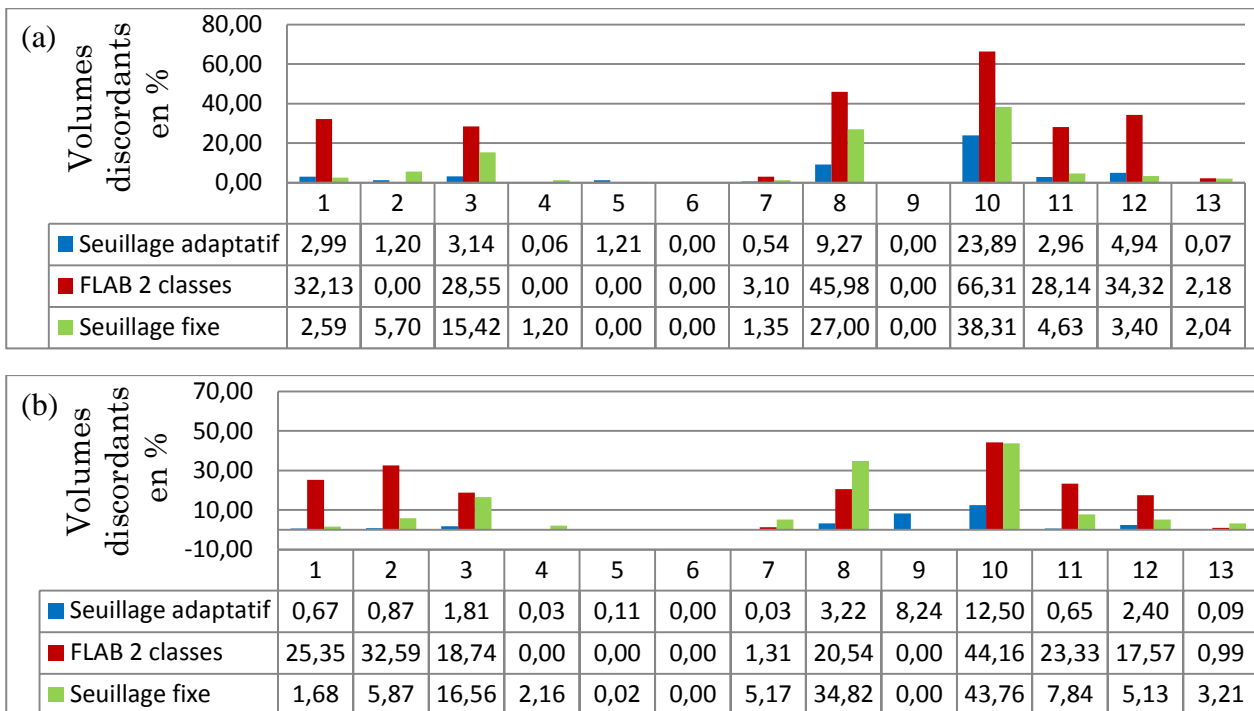


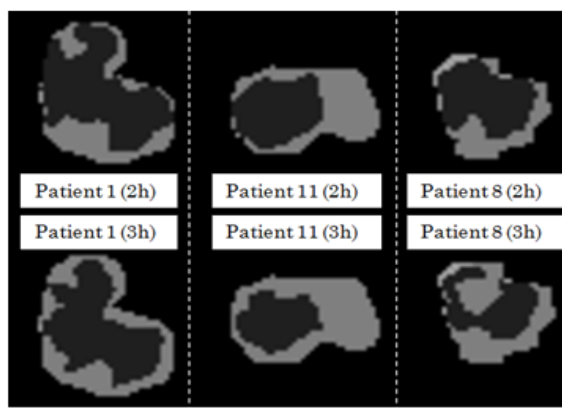
Fig13. Comparaison des volumes discordants (TEP+ et IRM-) à 2h (a) et 3h (b) pour les 13 patients entre les méthodes de seuillage fixe, adaptatif et automatique FLAB

Dans un premier temps, en analysant les histogrammes concernant les volumes discordants TEP+/IRM- (fig.13a/b), une tendance apparaît telle que les volumes les plus faibles sont en faveur de la méthode de segmentation par seuillage adaptatif mis à part pour les patients 1 et 12 aux images acquises à 2h seulement. Ceci montrerait que pour l'hypothèse où l'hypoxie est présente uniquement dans une région intratumorale la méthode qui semble être à utiliser serait celle par seuillage adaptatif. À contrario, la méthode de segmentation via FLAB fournit un volume hypoxique segmenté supérieur au volume IRM pris comme référence. Ainsi cette dernière méthode

émet la présence d'hypoxie au sein d'une région extra tumorale ce qui n'a pas été retrouvé dans la littérature. C'est pourquoi à l'heure actuelle, considérant que l'hypoxie se limite à l'intérieur de la tumeur, des trois méthodes, la méthode adaptative semble être la plus performante.

Nous remarquons également sur les histogrammes (*fig.13*) qu'il y a une diminution des volumes concordants et discordants liée à une diminution des volumes hypoxiques mesurés entre les images TEP acquises à 2h et 3h après l'injection. Cette tendance est valable pour les méthodes de segmentation par seuillage adaptatif et via FLAB (à deux exceptions près respectivement les patients 3 et 11, et les patients 3 et 4) mais ne l'est pas pour celle par seuillage fixe.

Dans la figure 14 suivante nous pouvons observer le phénomène de réduction du volume discordant entre TEP+ et IRM- (représenté en gris foncé) entre les images acquises à 2h et 3h pour trois des patients étudiés. Nous pouvons également remarquer cela dans le tableau qui suit (*voir Tab3*) représentant la différence de volume entre les deux intervalles de temps moyenné sur l'ensemble des patients pour chacune des méthodes (Δ en mL).



Différence de volumes 2h - 3h (moyennée)	
Volumes concordants	Δ adaptatif 5,6%
	Δ fixe -5,3%
	Δ FLAB 5,6%
Volumes discordants	Δ adaptatif 2,0%
	Δ fixe -2,0%
	Δ FLAB 6,3%

Fig14. Fusion des volumes segmentés à partir des images IRM et TEP pour la méthode de segmentation par seuillage adaptatif pour trois patients.

Tab3. Différence de volumes concordants et discordants entre les images acquises à 2h et 3h.

Or il est important de connaître le métabolisme du [^{18}F]-FMISO, celui-ci est piégé dans une cellule uniquement dans le cas où cette dernière est hypoxique, si elle ne l'est pas il n'y a pas de fixation spécifique, on parle alors de cellule normoxique (*fig.15*) [9].

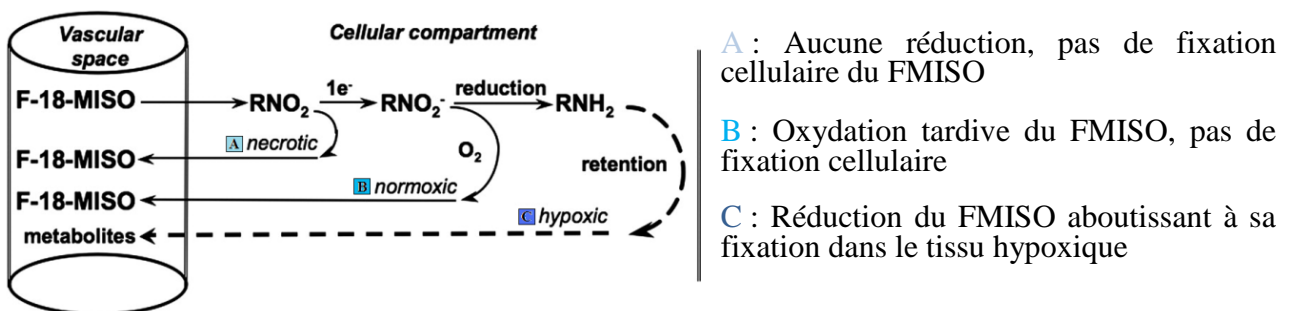


Fig15. Schéma du métabolisme cellulaire du fluoromisonidazole

D'après cela, il semble normal d'observer une diminution du volume hypoxique avec le temps. Ce qui nous amène à faire l'hypothèse que la méthode de segmentation par seuillage fixe est inefficace comparée aux deux autres méthodes

Enfin, il nous a semblé intéressant d'analyser les histogrammes de comparaison des volumes concordants (TEP+/IRM+) pour les 13 patients entre les méthodes de segmentation de seuillage fixe, adaptatif et automatique FLAB à 3h (*fig.16*).

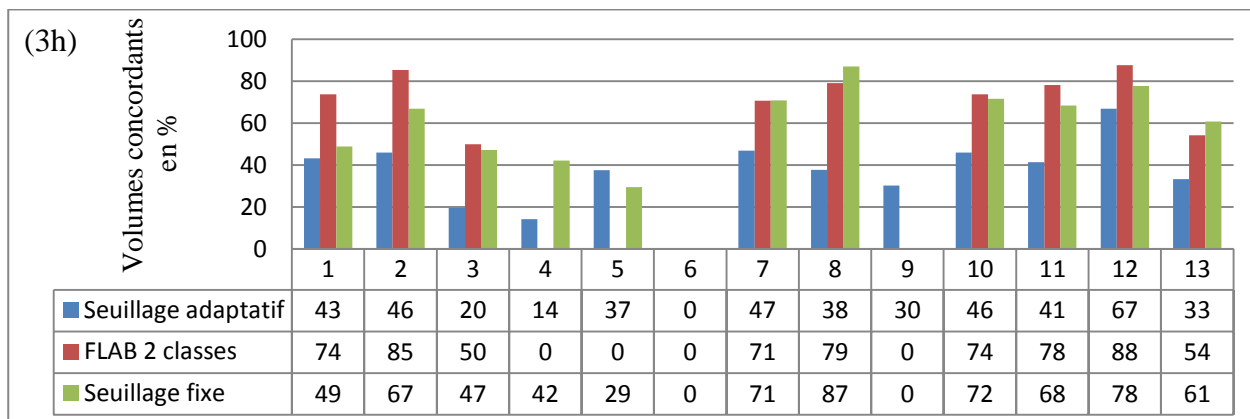


Fig16. Comparaison des volumes concordants normalisés par les volumes tumoraux (TEP+ et IRM+) à 3h pour les 13 patients entre les méthodes de seuillage fixe, adaptatif et automatique FLAB

Cet histogramme (*fig.16*) nous donne des informations concernant la répartition de l'hypoxie intratumoral. Nous observons que dans certains cas la variation du volume de concordance varie du simple au double entre deux méthodes de segmentation, cependant pour la plupart des patients les volumes hypoxiques intratumoraux les plus faibles sont données par le seuillage adaptatif.

Dans la littérature [10] Daisne et al. ont montré avec du FluoroDésoxyglucose marqué au Fluor 18 (^{18}F)-FDG, dans le cadre des tumeurs des voies aérodigestives supérieures que, par rapport aux volumes déterminés manuellement sur les images TDM ou IRM, le seuillage adaptatif appliqué aux images TEP acquises à partir du traceur ^{18}F -FDG donne les volumes tumoraux les plus proches des volumes réels trouvés en anatomo-pathologie. Dans notre étude, par analogie, le ^{18}F -FMISO utilisant le même élément radioactif (^{18}F), nous pouvons supposer que le seuillage adaptatif sera également le plus adapté.

Il serait alors intéressant de poursuivre l'étude de comparaison entre les différentes techniques de segmentation, en confrontant les volumes hypoxiques obtenus par un prélèvement via des biopsies ou une sonde polarographique dans les volumes concordants et discordants. Ces prélèvements nous permettraient alors de connaître la structure des cellules présentes au sein de ces volumes hypoxiques intratumoraux.

3.3. Intérêt des traceurs de l'hypoxie en radiothérapie

Lors de ce stage mon travail m'a permis à partir d'un protocole regroupant 13 patients de définir la méthode parmi les trois étudiées, la plus robuste et précise à utiliser lors d'une segmentation sur des glioblastomes grâce à la propriété hypoxique de ces tumeurs.

L'hypoxie tumorale est un facteur pronostique tumoral péjoratif et de résistance à l'irradiation donc aux traitements par radiothérapie. L'imagerie métabolique de l'hypoxie par le ^{18}F -FMISO peut permettre de prédire la réponse à la radiothérapie mais également amener à définir des zones hypoxiques intra tumorales résistantes afin de mieux les détruire en majorant la dose de rayonnement à leur délivrer, cette technique est appelée « dose-painting » [11-12-13] ou radiothérapie guidée par la biologie et représente une perspective très intéressante dans le développement de la radiothérapie. L'irradiation au sein du volume tumoral devient alors hétérogène. La modulation de l'intensité et de la forme de l'irradiation est possible grâce à l'emploi

d'un collimateur multi lames. L'accélérateur linéaire produit un faisceau qui est alors pénétré par des petites lames, de cette manière le choix de la forme est envisageable. De plus la modulation de l'intensité résulte de réadaptations successives du positionnement des lames en créant des sous faisceaux permettant ainsi d'attaquer le volume cible de façon inhomogène tout en préservant les tissus sains environnants.

Traditionnellement, l'irradiation est délivrée sur un volume tumoral macroscopique visible en imagerie (Gross Tumor Volume [GTV]) autour duquel un volume tumoral anatomocliniques définissant les zones susceptibles d'être envahies (Clinical Target Volume [CTV]) et un volume cible prévisionnel lié aux mouvements engendrant des incertitudes (Planning Target Volume [PTV]) sont ajoutées. À l'aide de l'imagerie fonctionnelle, il est possible de définir un volume cible biologique (Biological Target Volume [BTV]) sur lequel une dose plus importante de radiothérapie est délivrée (voir *fig.17 a et b*).

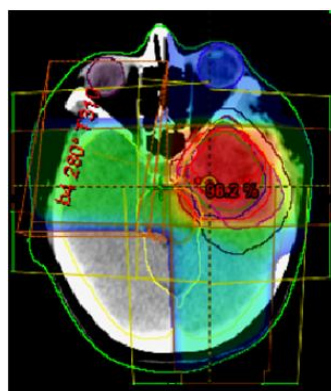


Fig17.a Distribution de dose (tumeur cérébrale) : 60 Gy (dose initiale) + 14 Gy (escalade de dose) sur le volume TEP au [18F]-MISO après segmentation

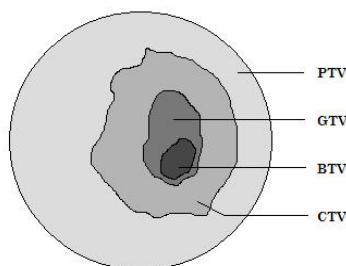


Fig17.b Volumes définis en radiothérapie (PTV, GTV, BTV, CTV)

Des problèmes de développement de cette stratégie de radiothérapie en « dose-painting » ciblant les zones intra tumorales hypoxiques sont bien connus.

Comme avec tout type d'imagerie, la fusion des images fonctionnelles avec le scanner de positionnement de radiothérapie implique une position de l'examen d'imagerie déjà identique à la position de traitement de radiothérapie et une prise en compte des mouvements, notamment respiratoires. De plus, le passage d'une imagerie fonctionnelle à une définition anatomique de zones de radiorésistance implique un seuillage homogène qui facilite la reproductibilité des définitions de volume. Enfin, il convient de ne pas oublier que se pose aussi un problème de qualité de l'irradiation, puisque les meilleures techniques de radiothérapie ont une précision qui approche le millimètre, alors que l'hypoxie varie au sein d'un tissu à l'échelle du dixième ou centième de millimètre.

Pour conclure, l'hypoxie tumorale est une réalité biologique très hétérogène. La radiothérapie en « dose painting », guidée par l'imagerie de l'hypoxie grâce à des traceurs innovants tel que le [18F]-FMISO, offre de grandes perspectives de développement. Pour le radiothérapeute, l'imagerie idéale de l'hypoxie permettrait une visualisation directe du degré d'oxygénation local et de la vascularisation. Malgré de nombreux obstacles, ce ciblage des zones de radiorésistance est source d'espoirs thérapeutiques et permet d'imaginer de formidables développements technologiques au service de la lutte contre le cancer.

Conclusion

L'objectif de ce stage était d'évaluer des méthodes de segmentation d'images obtenues par TEP à la [¹⁸F]-FMISO dans le cadre de tumeurs cérébrales malignes (glioblastomes). Ce traceur étant un marqueur de l'hypoxie, nous avons pu comparer trois méthodes de segmentation sur 13 patients inclus dans le protocole qui nous ont permis de déterminer le volume hypoxique tumoral. Des différences entre ces méthodes ont été relevées et il semblerait que celle par seuillage adaptatif soit la plus proche de la réalité dès lors que l'on compare les volumes hypoxiques obtenus avec les volumes tumoraux définis manuellement sur IRM par le radiothérapeute, cette dernière ne surestimant pas le volume hypoxique à la différence des deux autres méthodes comme nous avons pu le voir.

La méthode de segmentation automatisée via FLAB, ne semble pas être optimale pour ce genre de tumeur cérébrale à cause du faible contraste obtenue sur les images TEP. Toutefois, il serait intéressant d'étudier les paramètres de prise de contraste permettant la segmentation automatisée afin de mieux comprendre les échecs de segmentation obtenus dans le cas de certains patients.

Au cours de ces deux mois de stage dans le service de médecine nucléaire au CHU de Bordeaux, j'ai pu découvrir, comme je le souhaitais, la place de la physique dans le milieu médical. J'ai pu me familiariser avec les notions en imagerie médicale, et les outils informatiques de traitement d'image mis à ma disposition tel que les logiciels PMOD et FLAB qui m'ont permis de réaliser mon étude. J'ai pu côtoyer l'ensemble du personnel médical travaillant dans le service, que je remercie, et qui m'ont permis de me renseigner et d'apprécier le domaine de la médecine nucléaire. J'ai trouvé ce stage très intéressant dans le cadre de mes études mais également d'un point de vu personnel.

Bibliographie

- [1] Irène Buvat. *Les limites du SUV*. Médecine nucléaire, Volume 31, Avril 2007, p165-172
- [2] A.S Dewalle-Vignon, A. El Abiad, N.Betrouni, C. Hossein-Foucher, D. Huglo, M. Vermandel. *Les méthodes de seuillage en TEP : un état de l'art*. Médecine Nucléaire, Volume 34, Février 2010, p119-131
- [3] S. Pirot, *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats. Apport de l'imagerie en découverte et développement*. Neuropsychiatrie : Tendances et Débats 2008, n°33, p37-48
- [4] J.F. Daisne, M. Sibomana, A. Bol, T. Doumont, M. Lonneux, V. Grégoire. *Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithm*. Radiotherapy and oncology 69 (2003) p247-250
- [5] J.Nalis, F.Courbon, S. Brillouet, D. Marre, D. Serre, V. Colin, G. Flouzat, O. Caselles *Évaluation des paramètres et méthode de contrôle de qualité de la correction d'atténuation en tomographie par émission de positons*, Volume 31, Issue 5, May 2007, p235-241
- [6] M. Hatt, C. Cheze-Le Rest, A. Dekker, D. De Ruyscher, M. Oellers, P. Lambin, C. Roux, D. Visvikis. *Une nouvelle méthode de détermination automatique des volumes fonctionnels pour les applications de l'imagerie d'émission en oncologie*. IRBM, Volume 30, Issue 4, Septembre 2009, p144-149
- [7] M. Hatt, N. Bousson, C. Cheze-Le Rest, D. Visvikis, O. Pradie *Méthodologies de définition automatique des volumes métaboliquement actifs en TEP : évaluation et perspectives*. Cancer/Radiothérapie, Volume 16, Issue 1, Février 2012, p70-80
- [8] Mathieu Hatt, Catherine Cheze-Lerest, Alexandre Turzo, Christian Roux, and Dimitris Visvikis. *A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET*. IEEE. Juin 2009. 28(6) p881-893
- [9] B. Henriques de Figueiredo and al. *Comparison between CT-and FDG-PET-defined target volumes for radiotherapy planning in head-and-neck cancers*. Radiotherapy and oncology. Volume 93, n°3, December 2009, p479-482
- [10] J-F Daisne, T. Duprez, B. Weynand, M. Hamoir, H. Reychler, M. Lonneux, V. Grégoire. *Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma : comparison at CT, MR Imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen*. Radiology, 2004, 233 :93-100
- [11] F. Giammarile. *PET and optimization of the radiotherapy: How? Which tracers? For what to make*. Médecine Nucléaire, Volume 31, Issue 9, September 2007, p516-520
- [12] S. Supiota, A. Lisbona, F. Paris, D. Azriae, P. Fenogliettof. *"Dose-painting": Myth or reality?*. Cancer/Radiothérapie. Volume 14. Issue 6-7. Octobre 2010. P554-562

- [13] Z. Lin, J. Mechalakos, S. Nehmeh, H. Schoder, N.Lee, John H., and C. Clifton Ling. *The influence of changes in tumor hypoxia on dose-painting treatment plans bases on 18F-FMISO positron emission tomography*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 March 15. 70(4). P1219-1228
- [14] Y. Venel, H. Garhi, A. de Muret, J.-L. Baulieu, I. Barillot, C. Prunier-Aesch. *Comparaison de six méthodes de segmentation du volume tumoral sur la 18F-FDG TEP-TDM avec le volume de référence anatomopathologique dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules*. Médecine Nucléaire. Volume 32. Issue 6. Juin 2008. P 339-353
- [15] Sabrina Pesnel. *Développement de modalités d'imagerie in vivo pour l'oncologie expérimentale*. Thèse pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'université d'Orléans. Discipline : Biologie cellulaire et moléculaire.
- [16] Mathieu Hatt. *Détermination automatique des volumes fonctionnels en imagerie d'émission pour les applications en oncologie*. Thèse pour l'obtention du Doctorat de l'Université de Bretagne Occidentale et de Telecom Bretagne.
- [17] Mathieu Hatt, Catherine Cheze Le Rest, Nidal Albarghach, Olivier Pradier, Dimitris Visvikis *PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study*. IRBM. Volume 30. n°4. Septembre 2009. p 144-149.
- [18] Nicolas Skuli. *Implication des voies de signalisation de l'adhérence cellulaire dans le contrôle de l'hypoxie tumorale des glioblastomes*. Thèse pour l'obtention du doctorat de l'Université de Toulouse délivré par l'Université de Toulous III-Paul Sabatier.
- [19] O. de Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel, J.-F. Gaillard. *Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)*. EMC-Radiology. Volume 1. N°1. February 2004. P2-35
- [20] A. Huchet, P. Fernandez, M. Allard, Y. Belkacémi, J.-P. Maire, R. Trouette, S. Eimer, T. Tourdias, H. Loiseau. *Imagerie moléculaire de l'hypoxie tumorale*. Cancer/Radiothérapie 13. 2009. P747-757.
- [21] L. Moureau-Zabotto, E. Touboul, D. Lerouge, E. Deniaud-Alexandre, D. Grahek, J.N. Foulquier, Y. Petenief, B. Grès, H. El Balaa, K. Kerrou, F. Montravers, K. Keraudy, E. Turet, J.P. Gendre, J.D. Grange, S. Hourry, J.N. Talbot. *Impact of computed tomography (CT) and 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Volume 63. Issue 2. 1october 2005. P 340-345.
- [22] P. Vera, S. Thureau, P. Bohn. *Positrons emission tomography tracers for hypoxia imaging*. Médecine Nucléaire. Volume 35. N°8. Août 2011. P433-444.