



# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
Discipline ou spécialité : Physique médicale

---

Présentée et soutenue par David DIDIERLAURENT  
Le date prévisionnelle 03 juillet 2013

**Titre :** Mise en cohérence spatiale et temporelle de données TEP-TDM acquises en respiration libre pour l'évaluation de thérapeutiques du cancer pulmonaire

---

### JURY

Irène BUVAT - rapporteur  
David SARRUT - rapporteur  
Pierre VERA - examinateur  
Olivier Caselles - examinateur  
Frédéric Courbon - directeur de thèse  
Hadj BATATIA - co-directeur de thèse

---

**Ecole doctorale :** GEET

**Unité de recherche :** SIMAD - LU 50 -Université Paul Sabatier Toulouse III

**Directeur(s) de Thèse :** Frédéric COURBON

**Rapporteurs :** Irène BUVAT et David SARRUT



## Résumé

L'examen Tomographique par émission de positons couplé au tomodesitomètre (TEP/TDM) est un examen d'imagerie de référence dans la prise en charge de patients atteints de cancer pulmonaire. Le temps d'acquisition nécessaire de cet examen associé aux mouvements respiratoires du patient entraîne un flou des images, altérant l'interprétation du médecin, l'évaluation de la réponse thérapeutique et la mise en place de traitement de radiothérapie avancé. L'objectif de la recherche est une revue et une optimisation des techniques permettant la limitation du mouvement respiratoire pendant l'examen TEP/TDM. L'examen synchronisé la respiration permettra également la détection de la trajectoire des tumeurs pulmonaire sur l'imagerie TEP/TDM.

Une première partie est un état de l'art décrivant la prise en compte du mouvement respiratoire en imagerie TEP/TDM. La seconde partie présente les contributions scientifiques apportées pour évaluer et optimiser la technique de synchronisation respiratoire à l'examen TEP/TDM.

Le dispositif de référence existant est ainsi évalué et une méthode permettant l'amélioration rétrospective du tri des données d'imagerie est présentée. Une seconde contribution concerne l'évaluation d'un nouveau dispositif de synchronisation respiratoire pneumotachographique mis au point au sein d'un consortium, permettant un tri prospectif optimisé des données d'imagerie TEP/TDM. Ce dispositif est comparé au dispositif de référence sur des données simulées et il est dorénavant l'objet d'une étude clinique de phase I. Enfin, une dernière contribution est l'implémentation de deux modes de tri des données d'imagerie TEP/TDM en fonction de l'amplitude et de la phase respiratoire, permettant une réduction de moitié de la durée d'acquisition. Ces nouvelles méthodes sont comparées par rapport aux méthodes existantes sur des données d'imagerie cliniques.

Une synthèse finale résume les contributions et les principaux résultats montrant l'optimisation de la synchronisation respiratoire en TEP/TDM. Les intérêts de l'examen TEP/TDM synchronisé à la respiration sont discutés en fonction de ses indications pour la prise en charge des patients atteints de cancer pulmonaire. Quelques perspectives de travail sont également présentées dans l'objectif d'améliorer la quantification des tumeurs en TEP/TDM.

## Abstract

Positron emission tomography coupled with computed tomography (PET/CT) is a well established technique for the management of patients with lung cancer. Respiratory motion creates artifacts especially for lung tumors, and can alter diagnosis, evaluation of the tumor response to therapy and radiotherapy treatment planning. The aim of the research is a review and an optimization of techniques for limiting the respiratory motion during the PET/CT (4D PET/CT). 4D PET/CT will also detect the trajectory of lung tumors on the PET/CT imaging.

First part is a state of art describing the consideration of respiratory motion in PET/CT. Second part presents the scientific contributions made to evaluate and optimize the technique of PET/CT synchronized to breathing.

The reference gating device has been evaluated and a method for improving retrospective data binning is presented. A second contribution relates to the evaluation of a new pneumotachograph gating device developed within a consortium, looking to optimize PET/CT data binning. This device is compared to the reference device on simulated data. this device is now the subject of a phase I clinical trial. A final contribution is the implementation of two alternative binning methods, according to the breathing amplitude and phase, implemented to reduce by a half the acquisition duration of 4D PET/CT. These new methods are compared to reference methods on clinical data.

A final conclusion summarizes the main contributions and results showing the optimization of respiratory gating in PET/CT. The interests of the PET/CT synchronized breathing are discussed in terms of its indications for the treatment of patients with lung cancer. Few prospects for work are also presented with the aim to improve the quantification of tumors in PET/CT.

# Table des matières

Introduction générale	17
<b>I Prise en compte des mouvements du patient en imagerie médicale - cas particulier des mouvements respiratoires et de l'imagerie TEP/TDM</b>	<b>21</b>
<b>1 Imagerie médicale et mouvements respiratoires</b>	<b>23</b>
1.1 Le mouvement en imagerie médicale . . . . .	23
1.2 Poumons et mouvements associés . . . . .	25
1.2.1 Éléments d'anatomie . . . . .	25
1.2.2 Physiologie ventilatoire . . . . .	26
1.2.3 Mouvements respiratoires . . . . .	31
1.3 Prise en compte des mouvements involontaires . . . . .	34
1.3.1 La synchronisation cardiaque, technique précurseur de la synchronisation respiratoire . . . . .	34
1.3.2 Différences entre synchronisation cardiaque et limitation du mouvement respiratoire . . . . .	35
<b>2 Imagerie des tumeurs pulmonaires</b>	<b>37</b>
2.1 Démarches diagnostiques et thérapeutiques . . . . .	37
2.1.1 Les cancers pulmonaires . . . . .	37
2.1.2 Recommandations professionnelles de prise en charge du cancer du poumon . . . . .	37
2.2 La tomодensitométrie (TDM) . . . . .	41
2.2.1 Principes généraux . . . . .	41
2.2.2 Technologie du TDM . . . . .	41
2.2.3 Reconstruction d'images . . . . .	42
2.2.4 Interprétation et mesures sur les images TDM . . . . .	43

2.3	La tomographie par émission de positons (TEP) . . . . .	43
2.3.1	Principes généraux . . . . .	43
2.3.2	Technologie utilisée sur les imageurs TEP . . . . .	44
2.3.3	TEP en oncologie . . . . .	49
2.3.4	Reconstruction des données TEP / corrections appliquées	51
2.3.5	Paramètres de quantification des tumeurs pulmonaires en TEP . . . . .	58
2.4	Reconstruction tomographique . . . . .	61
2.4.1	Méthode analytique . . . . .	61
2.4.2	Méthodes itératives . . . . .	62
2.5	Impact des mouvements respiratoires sur la quantification des tumeurs en TEP/TDM . . . . .	63
2.5.1	Artéfacts en TDM . . . . .	63
2.5.2	Artéfacts en TEP . . . . .	64
2.5.3	Artéfacts en TEP/TDM . . . . .	64
<b>3</b>	<b>Limitation du mouvement en TEP/TDM</b>	<b>67</b>
3.1	Préambule . . . . .	67
3.2	Mesure du signal respiratoire en TEP/TDM . . . . .	68
3.2.1	Techniques par dispositifs externes . . . . .	69
3.2.2	Techniques par analyse des données brutes . . . . .	72
3.3	Limitation du mouvement en TEP/TDM . . . . .	72
3.3.1	Asservissement de l'acquisition TEP/TDM à la respiration	72
3.3.2	Acquisition TEP/TDM synchronisée à la respiration . .	77
3.4	Techniques de tri des données en TEP/TDM 4D . . . . .	77
3.4.1	Tri des données par phase respiratoire . . . . .	78
3.4.2	Tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire .	82
3.4.3	Avantages et inconvénients des méthodes de tri . . . . .	83
3.5	Impact de la limitation des mouvements sur les images en TEP/TDM	84
3.6	Positionnement du problème . . . . .	87
 <b>II Evaluation et amélioration de la synchronisation respiratoire en TEP/TDM</b>		<b>91</b>
<b>4</b>	<b>Evaluation et amélioration de la synchronisation respiratoire en TEP/TDM</b>	<b>93</b>
4.1	Préambule . . . . .	93
4.2	Matériels et méthodes . . . . .	94

4.2.1	Patients étudiés et protocole de l'examen TEP/TDM 4D	94
4.2.2	Analyse des signaux respiratoires . . . . .	95
4.2.3	Tri des données prospectif (PB) et rétrospectif (RB) . . .	97
4.2.4	Synchronisation temporelle des fichiers mode liste et VXP	98
4.2.5	Création de fichier mode liste trié rétrospectivement . . .	102
4.2.6	Analyse d'images . . . . .	102
4.3	Résultats . . . . .	103
4.3.1	Analyse des signaux respiratoires . . . . .	103
4.3.2	Synchronisation temporelle entre systèmes TEP et RPM	104
4.3.3	Analyse d'images . . . . .	107
4.4	Discussion . . . . .	109
4.5	Conclusion . . . . .	114
<b>5</b>	<b>Développement et évaluation d'un nouveau dispositif de synchronisation respiratoire pour l'examen TEP/TDM en mode prospectif</b>	<b>115</b>
5.1	Préambule . . . . .	115
5.2	Matériels et méthodes . . . . .	116
5.2.1	Méthodologie . . . . .	116
5.2.2	Implémentation et caractérisation de SPI . . . . .	117
5.2.3	Comparaison de la performance de SPI et RPM . . . . .	124
5.3	Resultats . . . . .	126
5.3.1	TEP/TDM synchronisé à la respiration avec SPI . . . . .	126
5.3.2	Détection des pics inspiratoires . . . . .	126
5.3.3	Comparaison des performances de SPI par rapport au système RPM pour l'examen TEP/TDM 4D . . . . .	128
5.4	Discussion . . . . .	133
5.5	Conclusion . . . . .	137
<b>6</b>	<b>Méthodes alternatives de tri en TEP/TDM 4D</b>	<b>139</b>
6.1	Préambule . . . . .	139
6.2	Matériels et méthodes . . . . .	140
6.2.1	Tri des données en amplitudes . . . . .	140
6.2.2	Tri des données par phases . . . . .	145
6.2.3	Evaluation des méthodes de tri AM et PM . . . . .	149
6.3	Résultats . . . . .	151
6.3.1	Techniques d'implémentation du tri par amplitudes mélangées AM . . . . .	151
6.3.2	Techniques d'implémentation du tri PM . . . . .	158

6.3.3	Comparaison des méthodes de tri AM et PM . . . . .	158
6.4	Discussion . . . . .	164
6.5	Conclusion . . . . .	167
<b>III</b>	<b>Conclusions générales / perspectives</b>	<b>169</b>



# Table des figures

1.1	Radioscopie du poumon par Bécclère . . . . .	23
1.2	Poumons, bronches, et segmentation lobaire . . . . .	26
1.3	Mouvements inspiratoire et expiratoire de la cage thoracique . . . . .	27
1.4	Courbe pression/volume d'un poumon isolé . . . . .	29
1.5	Volumes et capacités respiratoires d'un homme adulte . . . . .	30
1.6	Mouvements des tumeurs en fonction de leur position . . . . .	33
1.7	Synchronisation cardiaque pour évaluer la fraction d'éjection en scintigraphie. . . . .	35
2.1	Prise en charge des patients atteints d'un nodule pulmonaire. . . . .	39
2.2	Prise en charge des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules. . . . .	40
2.3	Représentation schématique d'un Imageur TEP/TDM. . . . .	44
2.4	Bloc de cristaux couplés à un photomultiplicateur. . . . .	46
2.5	Schéma d'un photomultiplicateur. . . . .	47
2.6	Schéma de l'organisation des détecteurs, photomultiplicateurs et modules. . . . .	47
2.7	Principe de détection d'événements coïncidents de deux détecteurs. . . . .	48
2.8	Modes d'acquisition 2D et 3D des données en TEP . . . . .	49
2.9	Codage du sinogramme par rapport à l'axe transaxial . . . . .	52
2.10	Différents types de coïncidences détectés par un système TEP . . . . .	54
2.11	Principe de la suppression des photons diffusés en TEP . . . . .	55
2.12	Artéfacts dûs à la respiration sur des images TEP/TDM . . . . .	64
3.1	Système de détection du mouvement par RPM . . . . .	70
3.2	Systèmes de détection du mouvement abdominal par ceinture Anzai . . . . .	71
3.3	Estimation du signal respiratoire par analyse des données brutes . . . . .	73
3.4	Méthodes d'acquisition TEP/TDM asservies à la respiration . . . . .	74

3.5	Tri des données en fonction de la phase respiratoire . . . . .	79
3.6	Processus d'acquisition et de tri des images TEP/TDM 4D . . . . .	81
3.7	Tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire . . . . .	82
3.8	Dérive de ligne de base du signal respiratoire . . . . .	83
3.9	Diminution du volume et augmentation de l'activité tumorale mesurée sur les images TEP synchronisée . . . . .	86
4.1	Tri des données en mode prospectif et rétrospectif . . . . .	99
4.2	méthode de calcul du délai de transmission des triggers du sy- stème de synchronisation vers le système TEP . . . . .	101
4.3	Performance de détection des pics inspiratoires par le système RPM . . . . .	104
4.4	Asynchronisme temporel entre fichier mode liste et fichier respi- ratoire . . . . .	105
4.5	Asynchronisme temporel entre fichiers mode liste et fichiers respi- ratoires pour 17 patients . . . . .	106
4.6	Corrélation spatiale pour différents délais de transmission simulés	107
4.7	Cohérence de la trajectoire de la tumeur avec le signal respira- toire (patient 1) . . . . .	110
4.8	Cohérence de la trajectoire de la tumeur avec le signal respira- toire (patient 2) . . . . .	111
5.1	Montage expérimental permettant la réalisation d'examens TEP/TDM 4D avec SPI et le système RPM . . . . .	120
5.2	Signaux respiratoires physiologique et sinusoidal utilisés lors des examens TEP/TDM 4D sur fantôme respirant . . . . .	121
5.3	Ajustement de courbes gaussiennes sur des images TEP des sphères	123
5.4	Coupes axiales et coronales d'un examen TEP/TDM synchronisé à la respiration . . . . .	127
5.5	Précision de mesure des pics inspiratoires avec SPI . . . . .	129
5.6	Comparaison des signaux respiratoires d'entrées avec les signaux respiratoires mesurés avec SPI et le système RPM . . . . .	130
5.7	Précision de la détection des pics inspiratoires pour les signaux respiratoires . . . . .	131
5.8	Distribution spatiale d'activité des sphères S2 et S4 pour les acquisitions TEP/TDM synchronisées avec le signal physiologique	132
5.9	Correspondance spatiale TEP 4D et TDM 4D . . . . .	133
6.1	Exemple de coupes manquantes en TDM 4D . . . . .	144
6.2	Tri des données pour le bin 2 . . . . .	148

6.3	Amplitudes du mouvement abdominal antéro-postérieur mesurées pendant les examens TEP et TDM . . . . .	151
6.4	Recouvrement de l'amplitude respiratoire mesurée pendant l'examen TDM et l'amplitude respiratoire mesurée pendant l'examen TEP. . . . .	152
6.5	Dérives du signal respiratoire relatives à l'amplitude respiratoire moyenne des patients . . . . .	153
6.6	Evaluation de l'impact de la dérive de la ligne de base sur la localisation des tumeurs des patients 2 et 8 . . . . .	154
6.7	Evaluation de l'impact de la dérive de la ligne de base sur la localisation des tumeurs du patient 16 . . . . .	155
6.8	Durée des phases inspiratoires et expiratoires pour chaque patient pendant les examens TEP et TDM . . . . .	157
6.9	Tri par phases mélangées et phase optimale pour la segmentation du signal . . . . .	159
6.10	Fixation des tumeurs des 10 patients après différentes techniques de tri . . . . .	160
6.11	BTV/ITV de la tumeur du patient 2 pour les différents modes de tri des données . . . . .	161
6.12	Imprécisions de mesure de l'amplitude maximale du mouvement pour les différents modes de tri . . . . .	162
6.13	Performance des techniques de tri TEP/TDM 4D . . . . .	163
6.14	Impact du nombre de bins pour le tri AM sur l'amplitude du bin contenant le pic inspiratoire . . . . .	166



# Liste des tableaux

1.1	Mouvements moyens des tumeurs dans le sens caudo-crânial en fonction des lobes pulmonaires. . . . .	32
3.1	Résumé des différentes techniques de tri et matériels utilisés en TEP/TDM et des études cliniques associées . . . . .	76
3.2	Impact de la synchronisation respiratoire sur la quantification des tumeurs. . . . .	85
4.1	Caractéristiques des patients et des signaux respiratoires des patients étudiés . . . . .	96
4.2	Fixation et volume des tumeurs des patients 1 et 2 pour les examens non synchronisés et les examens triés en mode prospectif (PB) et rétrospectif (RB) . . . . .	108
4.3	Fixation et volume des tumeurs des patients 8, 13 et 17 pour les examens non synchronisés et les examens triés en mode prospectif (PB) et rétrospectif (RB) . . . . .	109
5.1	Comparaison pour chaque sphère des CR et FWHM de l'activité des sphères entre les examens TEP/TDM synchronisé avec SPI et non synchronisé à la respiration . . . . .	128
5.2	Précision de détection des pics inspiratoires en fonction du volume respiratoire . . . . .	128
6.1	Coupes TDM manquantes dans le cas d'un tri des images en fonction de l'amplitude respiratoire . . . . .	156
6.2	Mesures du BTV et des imprécisions de mesure de l'amplitude de déplacement maximal pour 10 patients . . . . .	162




# Liste des abréviations

$\alpha$	Dégré de significativité statistique
$\Delta SV_{Stat}$	Différence de volume partagé des sphères entre les acquisitions synchronisées et non synchronisées
$^{18}\text{F}$	Fluor comportant 9 protons et 9 neutrons
$^{18}\text{F}$ -FDG	Fluorodésoxyglucose marqué au Fluor 18
2D	2 dimensions
3D	3 dimensions
4D	4 dimensions - 3 dimensions spatiales et 1 dimension temporelle
AP	Antéro-postérieur
AR	Amplitude respiratoire
ART	Algebraic reconstruction technique
BGO	Germanate de bismuth
BTV	Volume biologique tumoral
CC	Caudo-crânial
CineTDM	Tomodensitométrie en mode cinématique
CPNPC	Cancer pulmonaire non à petites cellules
CPPC	Cancer pulmonaire à petites cellules
CR	Coefficient de recouvrement moyens
ECG	Electrocardiogramme
EM	Expectation maximization
FDG	Fluorodésoxyglucose

FWHM Largeur à mi-hauteur

GLUT Transporteur de glucose

**GTV** Volume tumoral anatomique 

Hg Mercure


IEC International electrotechnical commission

IRAR Indice de recouvrement entre l'amplitude respiratoire mesurée pendant l'examen TDM et l'examen TEP

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

ITV Volume tumoral interne

LL Latéro-latéral

**LOR** Ligne de réponse 

LSO Oxyorthosilicate de lutétium dopé au cérium

LYSO Oxyorthosilicate de lutétium yttrium dopé au cérium

MAP Maximum a posteriori

MIP Projection d'intensité maximale

ML-EM Maximum Log-likelihood Expectation maximization

OLP One step late

OSEM Ordered subset expectation maximization

p probabilité de rejeter à tort une hypothèse d'un test statistique

PB Tri en mode prospectif

PO Phases permettant un tri cohérent des phases inspiratoires et expiratoires

R Coefficient de corrélation de Pearson

RB Tri en mode rétrospectif

RECIST Response evaluation criteria in solid tumours

RPM Real time Position management


SIRT Simultaneous iterative reconstruction technique




SPI	Real time Spirometry for PET/CT imaging
SUV	Standard uptake value
$SUV_{max}$	Fixation maximale exprimée en $\text{g.mL}^{-1}$
$SV_{Stat}$	Volume partagé des sphères sur les images TEP et TDM pour les acquisitions non synchronisées
$SV_{Sync}$	Volume partagé des sphères sur les images TEP et TDM pour les acquisitions synchronisées
TEP/TDM	Tomographie par Emission de Positons/ Tomodensitométrie
TEP/TDM 4D	Tomographie par émission de positons / Tomodensitométrie synchronisés à la respiration
TTLin	Transistor transistor logic - signal d'entrée
TTLout	Transistor transistor logic - signal de sortie
UH	Unités Hounsfield
VA	Ventilation alvéolaire
VC	Volume courant
VM	Volume mort
VOI	Volume d'intérêt
$Vol_{Cal}$	Volume calibré des sphères
$Vol_{TDM}$	Volume des sphères mesuré en tomodensitométrie
$Vol_{TEP}$	Volume des sphères mesuré en tomographie par émission de positons
VR	Volume résiduel
VRI	Volume résiduel inspiratoire
VXP	Fichier respiratoire enregistré par le système RPM



# Introduction

La prise en charge du cancer du poumon reste de nos jours un enjeu majeur. En effet, ce cancer est l'un des plus fréquents pour l'homme et la femme. Il est une des premières causes de mortalité par cancer. Les organismes de santé publique ont élaboré des stratégies visant à améliorer la prise en charge des patients atteints de ce cancer. Dans ce cadre, l'examen de tomographie par émission de positons associé à la tomодensitométrie (TEP/TDM) tient une place importante pour caractériser des nodules isolés, procéder à un bilan d'extension ganglionnaire et métastatique avant mise en place d'un traitement adapté à chaque patient. Cet examen d'imagerie a également un intérêt majeur pour évaluer la réponse des patients à une thérapie médicamenteuse et pour améliorer la balistique des traitements de radiothérapie. 

Plusieurs problèmes réduisent la performance de l'examen TEP, en particulier sa mauvaise résolution spatiale et les difficultés rencontrées pour en faire une technique précise d'imagerie de quantification. Les examens TDM et TEP nécessitent un temps d'acquisition respectivement de plusieurs secondes et minutes. Cet inconvénient s'associe au mouvement pulmonaire, lié à la respiration, qui entraîne un flou, perturbant l'interprétation des images du thorax et de l'abdomen. Des dispositifs de mesure de la respiration ont été ainsi développés afin de synchroniser ou d'asservir les examens d'imagerie à la respiration du patient dans le but de limiter les effets du mouvement respiratoire sur les images. On parle de "gating" respiratoire dans le cas d'examen TEP/TDM asservi à la respiration, c'est-à-dire qu'on acquiert les données d'imagerie sous certaines conditions, dépendantes de la respiration. On parle de TEP/TDM 4D synchronisé à la respiration quand les données d'imagerie sont acquises en continu avant d'être triées. Quelques études ont montré l'intérêt de réaliser ces examens TEP/TDM en limitant les mouvements respiratoires pour améliorer la sensibilité/spécificité de détection ou la délinéation des tumeurs, toujours dans le but d'une prise en charge du patient plus performante. Ces examens, se rajoutant à l'examen TEP/TDM en respiration libre, restent cependant sous 

utilisés en clinique courante en raison de leur temps d'acquisition long, s'intégrant difficilement dans un environnement clinique.

Dans le travail présenté ici, nous avons cherché à évaluer et optimiser les examens TEP/TDM 4D dans un environnement clinique. Nous avons concentré nos recherches sur les techniques employées pour réaliser les examens TEP/TDM 4D pour plusieurs raisons :

1. elles sont les plus utilisées en clinique courante ;
2. elles permettent la mesure de la trajectoire des tumeurs, l'examen peut ainsi être utilisé pour la planification de traitements avancés de radiothérapie ;
3. elles permettent d'envisager des techniques de recalage d'images et donc une amélioration de la quantification des images ou une réduction du temps d'acquisition.

**L'objectif principal de ce travail de recherche est d'évaluer la performance de l'imagerie TEP/TDM 4D pour restituer la trajectoire des tumeurs tout en limitant leur mouvement. Nous proposons de plus des améliorations de cette imagerie pour la rendre opérationnelle dans la prise en charge effective des patients atteints de cancer pulmonaire.** Les améliorations de cette imagerie peuvent être envisagées de l'acquisition des données, au tri de celles-ci et à la production des images. Dans ce travail, nous optimisons la mise en cohérence spatio-temporelle des données. La reconstruction des images est la même que celle utilisée pour les examens TEP/TDM en respiration libre pour pouvoir évaluer l'apport de l'examen TEP/TDM 4D par rapport à l'examen standard. L'objectif secondaire de notre travail est de proposer des méthodes de tri des données cohérentes permettant une baisse du temps d'acquisition significative. Cet objectif est secondaire car il ne permet pas une amélioration directe de la performance de l'imagerie TEP/TDM 4D, mais il a pour finalité de faciliter la réalisation des examens TEP/TDM 4D dans l'environnement clinique. Les contributions suivantes sont apportées par notre travail :

- une évaluation du dispositif de synchronisation **le plus utilisé** en environnement clinique (RPM) sur 17 patients montrant une mauvaise performance de tri temps réel des données par phase respiratoire ;
- une méthode de tri des données rétrospectif pour compenser les défauts du dispositif RPM montrant une amélioration de la quantification des tumeurs sur des données cliniques ;
- le développement et l'évaluation pré-clinique d'un nouveau dispositif de synchronisation respiratoire permettant un tri des données d'imagerie



- prospectif cohérent à partir de signaux respiratoires synthétiques et physiologiques ;
- deux méthodes de tri des données d'imagerie en fonction de l'amplitude et de la phase respiratoire optimisant la mise en cohérence des données et réduisant le temps d'acquisition d'un facteur 2. Ces méthodes ont été comparées à la méthode de tri habituellement utilisée pour évaluer leurs performances respectives.

La thèse s'organise en deux grandes parties. La première partie est constituée de 3 chapitres de généralités. Le **chapitre 1** présente des généralités sur l'origine des mouvements respiratoires et de sa prise en compte en imagerie. Le **chapitre 2** expose la place de l'examen TEP/TDM en oncologie pulmonaire et décrit ces deux techniques d'imagerie ainsi que leurs intérêts pour caractériser les tumeurs. Le **chapitre 3** est un état de l'art des différentes techniques de limitation du mouvement pour l'examen TEP/TDM et de leurs impacts sur la quantification des tumeurs.

Une deuxième partie comporte nos différentes contributions scientifiques apportées pour améliorer la performance diagnostique des examens TEP/TDM 4D dans un environnement clinique. Les **chapitres 4 et 5** ont fait l'objet de **deux articles dans deux revues internationales** [24, 25] et d'**une communication dans une conférence internationale**. Les résultats du chapitre 6 sont prochainement soumis à relecture en vue d'une publication dans une revue internationale.

Une critique du dispositif de synchronisation temps réel le plus utilisé en clinique (RPM) est exposée dans le **chapitre 4**. Ce dispositif permet de trier prospectivement (PB) les données d'imagerie en fonction de la phase respiratoire à partir de la détection temps réel des pics inspiratoires du patient. L'évaluation de la performance de cette détection temps réel sur les données de 17 patients a montré :

- qu'en moyenne 15% des cycles respiratoires n'était pas détecté ;
- que la détection des pics inspiratoire n'était pas précise et reproductible d'un cycle à l'autre (dispersion temporelle de 396 ms).

Nous avons présenté une méthode de tri rétrospectif (RB) permettant de compenser les défauts du dispositif de synchronisation. Elle implique une synchronisation temporelle entre un fichier contenant le signal respiratoire du patient et un fichier contenant les données d'imagerie. Cette nouvelle méthode de tri a été évaluée par rapport à la méthode de tri prospective et a montré une augmentation significative de la fixation des tumeurs, une amélioration de

la cohérence entre le mouvement des tumeurs et le signal respiratoire et une augmentation de la détection d'amplitude maximale des tumeurs.

A partir de ces résultats, un nouveau dispositif spirométrique (SPI) est présenté dans le **chapitre 5** pour trier en temps réel les données d'imagerie. Ce système a été caractérisé et un banc d'essai pré-clinique a permis sa comparaison avec le RPM. Ce dispositif, actuellement en phase d'essai clinique, a été conçu pour permettre en objectif secondaire un tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire, technique de tri censée améliorer la cohérence des données d'imagerie. L'évaluation du dispositif a montré une performance de détection supérieure et reproductible des pics inspiratoires par rapport au RPM. En conséquence, le tri des données est plus conforme au tri attendu sur les images TEP. Les images TEP et TDM ont également une meilleure correspondance spatiale, propriété importante pour améliorer la quantification des images en TEP.

Dans le **chapitre 6**, les méthodes nécessaires pour implémenter un tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire (AM) sont présentées, ainsi qu'une nouvelle technique de tri des données par phase respiratoire (PM). Ces méthodes ont été évaluées et permettent de réduire le temps d'acquisition de l'examen TEP/TDM 4D par un facteur deux sans montrer de différences significatives sur le volume tumoral segmenté, sur la fixation maximale et la détection de l'amplitude maximale de mouvement des tumeurs. Nous avons enfin discuté le potentiel intérêt en clinique des deux nouvelles méthodes implémentées pour la prise en charge des patients atteints de cancer pulmonaire.

## Publications

- D. Didierlaurent, S. Ribes, H. Batatia, C. Jaudet, L.O. Dierickx, S. Zerdoud, S. Brillouet, O. Caselles et F. Courbon. Retrospective binning method improves the consistency of phase binning in respiratory gated PET/CT. *Phys. Med. Biol.*, 57(23), 7829-7844, 2012 [24].
- D. Didierlaurent, S. Ribes, O. Caselles, C. Jaudet, J-M. Cazalet, H. Batatia et F. Courbon. A new respiratory gating device to improve 4D PET/CT. *textitMed. Phys.*, 40 (3), 032501/1-13, 2013 [25].
- D. Didierlaurent, H. Batatia, C. Jaudet, F. Courbon, Z. Ouksili, S. Ribes et O. Caselles. Synchronization control of 4D PET gated with respiratory device. *Proc. World Congress Med. Phys. Biom. Engin.*, Pékin, 2012.



## Première partie

### Prise en compte des mouvements du patient en imagerie médicale - cas particulier des mouvements respiratoires et de l'imagerie TEP/TDM





# Chapitre 1

## Imagerie médicale et mouvements respiratoires

### 1.1 Le mouvement en imagerie médicale



FIGURE 1.1 – première radioscopie pulmonaire en France par Béclère [45].

Après la découverte des rayons X par Roentgen en 1895, Béclère sut de suite trouver une application médicale des rayons X et utilisa en France dès 1897 un appareillage de radioscopie pour le dépistage de la tuberculose pulmonaire. Béclère visualisait alors directement une image dynamique projetée du poumon sur une surface photosensible (figure 1.1).



Plus tard, les progrès technologiques ont permis d'acquérir des clichés radiographiques permettant une visualisation à posteriori pour réduire l'exposition néfaste aux rayons X du patient et du radiologue. Qui n'a pas entendu l'ordre "Ne bougez plus, ne respirez plus" au moment de la prise d'un cliché radiographique. Pour quelle raison ? Pour que l'interprétation du médecin ne soit pas altérée par nos mouvements et que l'image soit la plus nette, la plus précise possible. Une modalité d'imagerie comme l'échographie, impliquant une interprétation en temps réel des images par le clinicien, présente une résolution temporelle suffisante pour permettre l'acquisition d'images sans artéfacts de flou (c'est-à-dire que les bords des objets imagés sont nets) lié à la cinétique du mouvement. Les autres modalités d'imagerie (radiographie, tomographie, imagerie par résonance magnétique, scintigraphie), impliquant l'examen de la région cervico-encéphalique, des membres inférieurs et supérieurs ne sont sensibles qu'aux effets de mouvements volontaires du patient. Ceux-ci peuvent être limités par sa bonne coopération, une installation confortable et une durée d'acquisition courte. Les examens d'imagerie des régions thoracique, abdominale voir pelvienne ont généralement une résolution temporelle insuffisante pour limiter les effets du mouvement sur les images, liés aux mouvements physiologiques involontaires du patient. Deux différents types de mouvement involontaire peuvent être distingués : les mouvements non-périodiques et les mouvements périodiques. Les mouvements non-périodiques entraînent un changement de taille ou de forme des organes internes, c'est le cas par exemple du péristaltisme intestinal ou du remplissage vésical. Ce type de mouvement n'est habituellement pas pris en compte en imagerie médicale, exceptée pendant des examens fonctionnels ayant pour but de les étudier. Les mouvements périodiques sont liés au fonctionnement du système cardio-respiratoire. Ils sont les principales sources de mouvements involontaires des patients en raison d'un mouvement continu, et on conçoit qu'il est difficile de les arrêter sans conséquences néfastes pour le patient. La résolution temporelle des examens radiographiques est suffisamment élevée pour permettre une imagerie de ces régions sans flou cinétique avec ou sans la collaboration du patient. L'imagerie cardiaque par résonance magnétique ou scintigraphique s'effectue avec une synchronisation par électrocardiogramme. La problématique du mouvement cardiaque est ainsi résolue par un échantillonnage fréquentiel des images, lié à la mesure d'ondes de dépolarisation. Cette technique est couramment utilisée depuis la fin des années 1980 notamment en scintigraphie cardiaque pour évaluer la fonction myocardique. Le mouvement respiratoire est, quant à lui, modulé en fréquence et en amplitude et sa prise en compte plus récente a été proposée en 1996 [59]. L'objet de ce travail concerne la prise en compte du mouvement

respiratoire pendant les examens d'imagerie pour limiter les artéfacts liés à ce mouvement.

Tout d'abord, nous allons décrire quelques éléments d'anatomie et de physiologie respiratoire pour comprendre les méthodes permettant une prise en compte des mouvements associés à la respiration.

## 1.2 Poumons et mouvements associés

Dans cette section, nous allons principalement détailler les systèmes macroscopiques mis en jeu dans la mécanique ventilatoire. Cette description s'inspire des références [102, 130, 76]. Cette description est utile pour la compréhension des avantages et limites des outils que nous avons utilisés pour mesurer un signal respiratoire pendant les examens d'imagerie.

### 1.2.1 Eléments d'anatomie

Les poumons ont la forme de deux demi-cônes à base diaphragmatique, situés dans la partie supérieure de la cage thoracique et séparés par le médiastin. A l'intérieur de la cage thoracique, le médiastin et les poumons sont tapissés par la plèvre, composée d'un feuillet pariétal et viscéral. Le poumon droit est subdivisé par deux scissures en trois lobes supérieur, moyen et inférieur. Le poumon gauche est divisé par une scissure en deux lobes inférieurs et supérieurs (figure 1.2).

Les voies aériennes sont distribuées dans le poumon à partir d'une bronche souche et sont subdivisées en huit générations de bronches avec pour terminaison l'alvéole. Sont adjoints au réseau bronchique des circuits artériels, veineux, lymphatiques et nerveux. Entourant les poumons, la plèvre joue le rôle de connecteur pneumatique permettant de transmettre les mouvements de la cage thoracique aux poumons. La cage thoracique est formée par douze paires de côtes articulées en avant avec le sternum et en arrière avec les vertèbres thoraciques (figure 1.3 a et b). Le muscle le plus directement impliqué dans la respiration est le diaphragme, grand muscle en forme de coupole concave vers le bas, séparant le thorax de l'abdomen. D'autres muscles participent plus accessoirement à la respiration : les muscles scalènes, parasternaux et intercostaux externes. Nous allons maintenant décrire leur rôle dans la physiologie respiratoire.

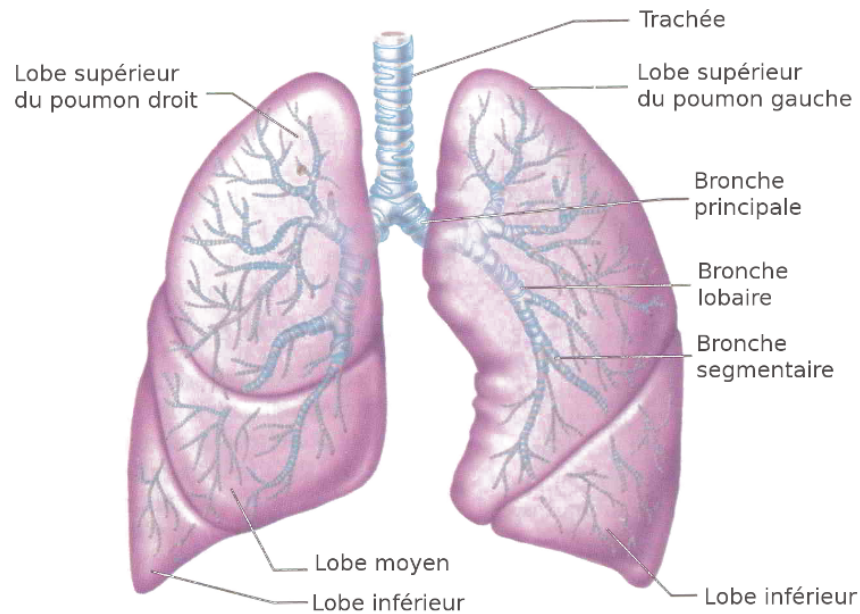


FIGURE 1.2 – Poumons, bronches, et segmentation lobaire. D’après [76].

## 1.2.2 Physiologie ventilatoire

### 1.2.2.1 Phases inspiratoire et expiratoire

Nous allons considérer dans cette section la physiologie ventilatoire chez un sujet normal au repos. Le concept de la ventilation repose sur :

- la loi de Boyle-Mariotte, fixant la relation inversement proportionnelle entre la pression et le volume d’un gaz à température constante :

$$P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2 \quad (1.1)$$

avec  $P$  la pression en mm de mercure (Hg),  $V$  le volume de gaz en  $\text{mm}^3$ , 1 et 2 conditions initiales et résultantes.

- la différence de pression d’air dans les alvéoles pulmonaires et la bouche, le flux d’air circulant d’un point à un autre par le gradient de pression.

Nous considérerons les pressions respiratoires exprimées par rapport à la pression atmosphérique, c’est-à-dire 760 mm Hg. Notons que la pression intrapleurale est toujours inférieure à la pression alvéolaire, ce qui permet d’éviter

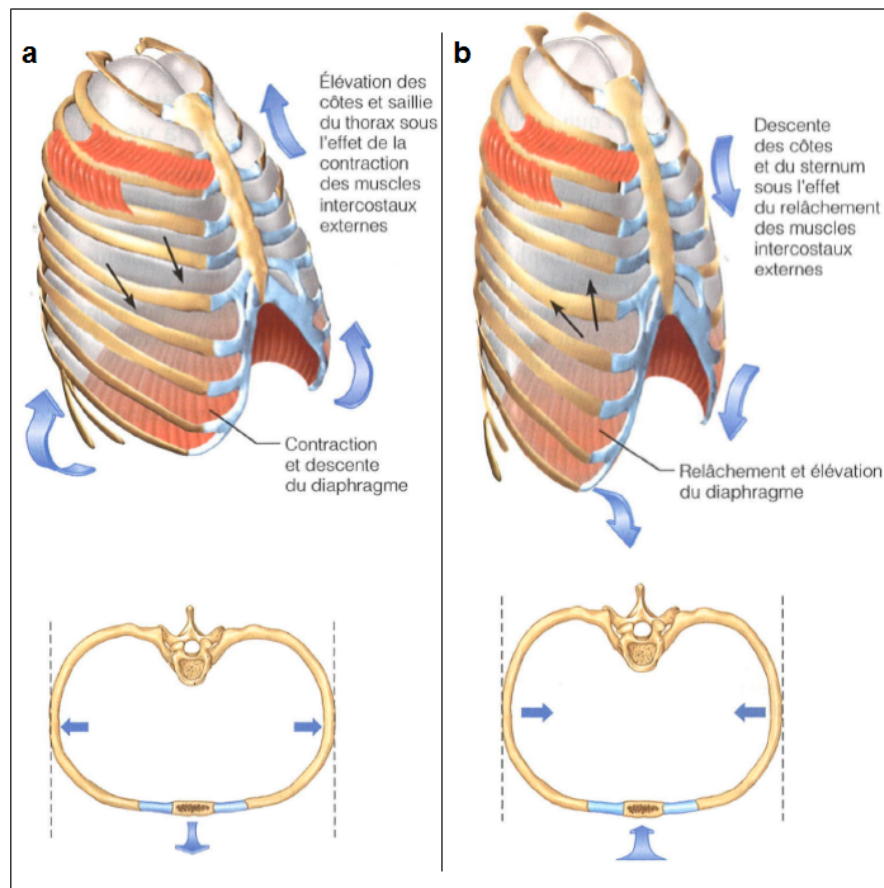


FIGURE 1.3 – Mouvements inspiratoire (a) et expiratoire (b) de la cage thoracique. D'après [76].

l'affaissement des poumons et de jouer un rôle dans les échanges d'air entre les alvéoles et la bouche. Au repos, les pressions alvéolaire et buccale sont égales, considérées à la pression atmosphérique (donc 0 mm Hg par rapport à la pression atmosphérique). Aucun flux d'air ne circule. La contraction du diaphragme par aplatissement distend la cage thoracique, les côtes inférieures décrivant un mouvement en "anse de seau" avec élargissement des diamètres antéro-postérieur (AP) et latéro-latéral (LL). Ceci augmente la pression abdominale et entraîne une expansion antéro-postérieure de la paroi abdominale. La contraction simultanée des muscles scalènes, parasternaux et intercostaux externes permettent également une expansion de la cage thoracique dans tous les plans par élévation des côtes et soulèvement du sternum (figure 1.3a). Cette

distension de la cage thoracique entraîne une diminution de la pression intrapleurale et de la pression alvéolaire de  $-1$  mm Hg. La pression alvéolaire devient donc inférieure à la pression atmosphérique et le flux d'air pénètre dans les voies aériennes. Lorsque les pressions alvéolaire et atmosphérique s'équilibrent, le flux d'air s'annule, ceci marque la fin de la phase inspiratoire. Pendant la phase expiratoire, les muscles se relâchent. Le volume de la cage thoracique diminue (figure 1.3b) et la pression alvéolaire augmente ( $1$  mm Hg). Le mécanisme ventilatoire s'inverse et l'air est expulsé vers la bouche jusqu'à la fin de l'expiration. La phase expiratoire se distingue de la phase inspiratoire par son processus passif, lié à la restitution de l'énergie élastique accumulée par le système respiratoire au cours de l'inspiration. Une autre distinction entre les deux phases respiratoires est leur différence de compliance. La compliance se définit par la capacité du poumon à modifier son volume en réponse à une variation de pression. La présence de surfactant, substance tapissant les alvéoles et maintenant l'espace alvéolaire ouvert à bas volume respiratoire, entraîne une compliance plus élevée à l'inspiration qu'à l'expiration. Ce phénomène est responsable d'un hysteresis, les courbes pression/volume ne suivant pas le même chemin pour les deux phases (figure 1.4 A). L'action du surfactant est éliminée dans le cas d'un poumon isolé rempli de sérum physiologique, annulant ce phénomène d'hysteresis (figure 1.4 B) et les différences de compliance entre les deux phases inspiratoire et expiratoire. Quelques paramètres physiologiques sont décrits dans la section suivante pour caractériser la ventilation. La connaissance de ces paramètres est nécessaire pour traiter des méthodes utilisées pour mesurer un signal respiratoire pendant les examens d'imagerie afin de limiter les artefacts respiratoires.

### 1.2.2.2 Paramètres physiologiques liés la ventilation

#### – Volumes et capacités respiratoires, ventilation alvéolaire

Les différents volumes respiratoires au repos (figure 1.5) sont donnés approximativement pour un homme adulte. Le volume résiduel (VR) contribue au maintien des alvéoles libres et à la prévention de l'affaissement des poumons. Il est de l'ordre de  $1200$  mL. Le volume de la cage thoracique augmente d'environ  $500$  mL (de  $5$  à  $8$  mL par kilogramme de masse corporelle) pour une inspiration normale. Ce volume d'air échangé avec le milieu extérieur est appelé volume courant (VC). Le volume mort (VM) est le volume anatomique des voies aériennes, d'environ  $2.2$  mL par kilogramme, soit environ  $150$  mL. Le VM ne contribue pas aux échanges

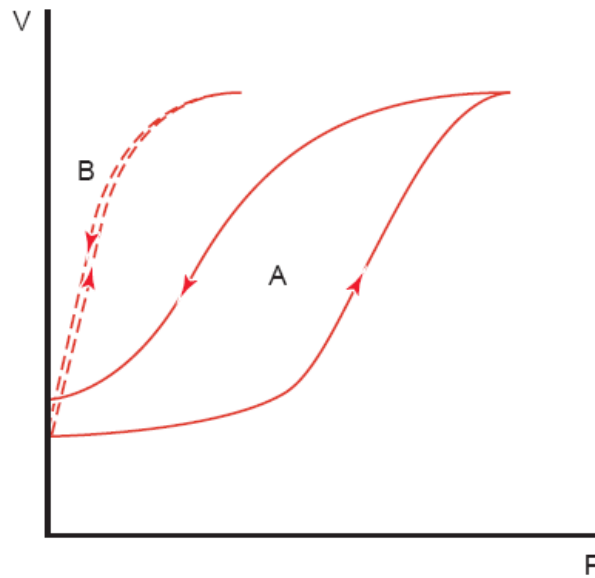


FIGURE 1.4 – Courbe pression/volume d'un poumon isolé rempli d'air (A) et de sérum physiologique (B). La pente de la courbe représente la compliance. Une différence de compliance entre les phases inspiratoire et expiratoire est responsable d'un phénomène d'hysteresis (A). D'après [130].

gazeux dans les alvéoles et est soustrait au volume courant pour déterminer la ventilation alvéolaire. La ventilation alvéolaire ( $V_A$ ) est la fraction de volume échangé qui contribue aux échanges gazeux et constitue un indicateur de la ventilation réelle :

$$V_A \text{ (mL.min}^{-1}\text{)} = F \times (VC - VM) \quad (1.2)$$

avec  $F$  la fréquence respiratoire par minute. Chez des sujets sains, la ventilation alvéolaire est de l'ordre de  $4200 \text{ mL.min}^{-1}$ . L'espace mort anatomique restant constant, la ventilation alvéolaire augmente davantage avec l'augmentation du volume courant qu'avec la fréquence respiratoire. Dans le cas d'un volume courant se rapprochant du volume mort, la ventilation réelle tends vers zéro quelque soit la fréquence respiratoire. La quantité d'air qui peut être inspirée en plus avec un effort constitue le volume de réserve inspiratoire (VRI), de l'ordre de  $3100 \text{ mL}$ . Hormis pendant un effort, ce volume peut être mobilisé par un bâillement ou en début de toux. Avec le volume courant, cette quantité constitue la capacité inspiratoire. Le volume de réserve expiratoire, de  $1000$  à  $1200 \text{ mL}$  est la

quantité d'air qui peut être évacuée des poumons après une expiration courante. Sans effort physique, ce volume peut être mobilisé lors de toux, éternuements. Ce volume, combiné au volume résiduel, forme la capacité résiduelle fonctionnelle. La capacité vitale, de l'ordre de 4800 mL est la somme des volumes pouvant être échangés : elle est constituée par le volume courant, les volumes de réserve inspiratoire et expiratoire. Enfin, la capacité pulmonaire totale (environ 6000 mL) est la somme des volumes courant, résiduel, de réserve inspiratoire et expiratoire.

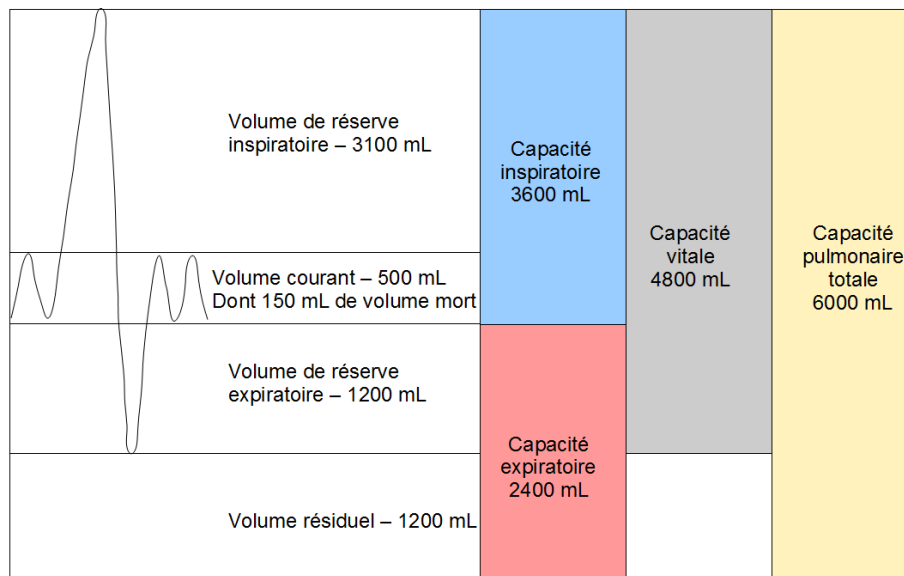


FIGURE 1.5 – Volumes et capacités respiratoires d'un homme adulte.

#### – Autres paramètres physiologiques

La période respiratoire varie de 2.7 à 6.6 s en fonction des patients [112], soit une fréquence respiratoire de 9 à 22 par minute chez des sujets sains. La phase expiratoire est plus courte que la phase inspiratoire en raison du processus passif de celle-ci. Dans la littérature, la phase inspiratoire représente en moyenne de 38% [32] à 46% [97] du cycle respiratoire selon les auteurs. Cette phase a tendance à être raccourcie par rapport à la phase expiratoire en fonction des pathologies [118]. Le mouvement antéro-postérieur du thorax pendant la respiration varie de 2.4 +/- 1.6 mm à



3.9 +/- 1.5 mm [97, 51]. Le mouvement antéro-postérieur de l'abdomen pendant la respiration varie de 8.1 +/- 2.1 mm à 10.9 +/- 3.3 mm [51]. Ces mouvements ont été mesurés sur patients respirant normalement en position couchée. Ils dépendent du sexe et de l'âge.

### 1.2.3 Mouvements respiratoires

L'augmentation du volume de la cage thoracique est principalement liée à la contraction du diaphragme, l'augmentation des dimensions de la cage thoracique par l'élévation des côtes et du sternum n'étant que de quelques millimètres. Le diaphragme contribue pour plus de 50% à l'augmentation du volume de la cage thoracique [23]. Une synthèse des études rapportant des mouvements du diaphragme de 13 à 28 mm dans le sens caudo-crânial (CC) est présentée par Keall et al [52]. Ce phénomène est responsable d'un mouvement antéro-postérieur variable de la paroi abdominale, celui-ci étant supérieur à celui de la paroi thoracique.

Le mouvement des lobes pulmonaires est difficile à quantifier précisément ; la littérature rapporte essentiellement des mouvements de tumeurs se situant dans les différents lobes. Une synthèse des publications traitant ce sujet est présentée par Keall et al [52]. Nous en citons certains résultats marquants. Des équipes [3, 95] ont trouvé que l'amplitude moyenne de déplacement des tumeurs était significativement plus élevée dans le sens CC dans les lobes inférieurs (de 18.5 à 50 mm) que dans les lobes moyen, supérieur et dans le médiastin (de 7.5 à 9 mm). Ces mesures ont été réalisées sur des patients respirant profondément. Ces observations ont été confirmées par d'autres études pour des patients respirant calmement. La table 1.1 présente les différentes études montrant les amplitudes de mouvements de tumeurs situés dans les trois lobes pulmonaires. En supposant que les mesures de Erridge et al [30] sont surestimées comme ses auteurs le supposent, les différentes équipes ont montré que l'amplitude des tumeurs dans le sens CC augmentent plus les tumeurs se situent dans le bas du poumon (de 2.6 dans le lobe supérieur à 10.5 mm dans le lobe inférieur). En général, l'amplitude de mouvement des tumeurs est supérieure dans le sens CC que dans les sens AP et LL. Par synthèse des différentes études, Korreman [56] indique un déplacement médian des tumeurs pulmonaires dans le sens CC de 5 mm. En fonction du lobe concerné, l'amplitude du mouvement peut cependant être supérieure dans le sens AP.

Une autre étude marquante est celle de Seppenwoolde et al [109]. Ce groupe a mesuré par fluoroscopie la trajectoire 3D de vingt tumeurs. Dans cette po-

TABLE 1.1 – Mouvements moyens des tumeurs dans le sens caudo-crânial en fonction des lobes pulmonaires. L'écart-type des mouvements est indiqué entre parenthèse. Les patients sont en respiration libre pendant les mesures. LS : lobe supérieur ; LM : lobe moyen ; LI : lobe inférieur ; n : nombre de patients ; Technique : technique d'imagerie employée pour mesurer l'amplitude de mouvement des tumeurs.

Auteurs	n	LI	LM	LS	Technique
Seppenwoolde et al 2002 [109]	20	10.5 (7.4)	5.7 (7.7)	2.6 (2.3)	Fluoroscopie
Van Sörnsen 2003 [122]	29	10.3 (4.6)	6.6 (3.2)	5.0 (3.3)	TDM lent
Erridge et al 2003 [30]	25	16.3 (8.8)	15.0 (9.4)	8.9 (2.9)	Imagerie portale
Plathow et al 2004 [95]	20	9.5 (4.9)	7.2 (1.8)	4.3 (2.4)	IRM dynamique

pulation, la trajectoire des tumeurs présente un hysteresis de 1 à 5 mm pour la moitié des patients, dépassant 2 mm pour seulement 4 patients. Cette hysteresis semble majorée dans les phases à mi-ventilation [56] et prédominante dans le plan sagittal [113].

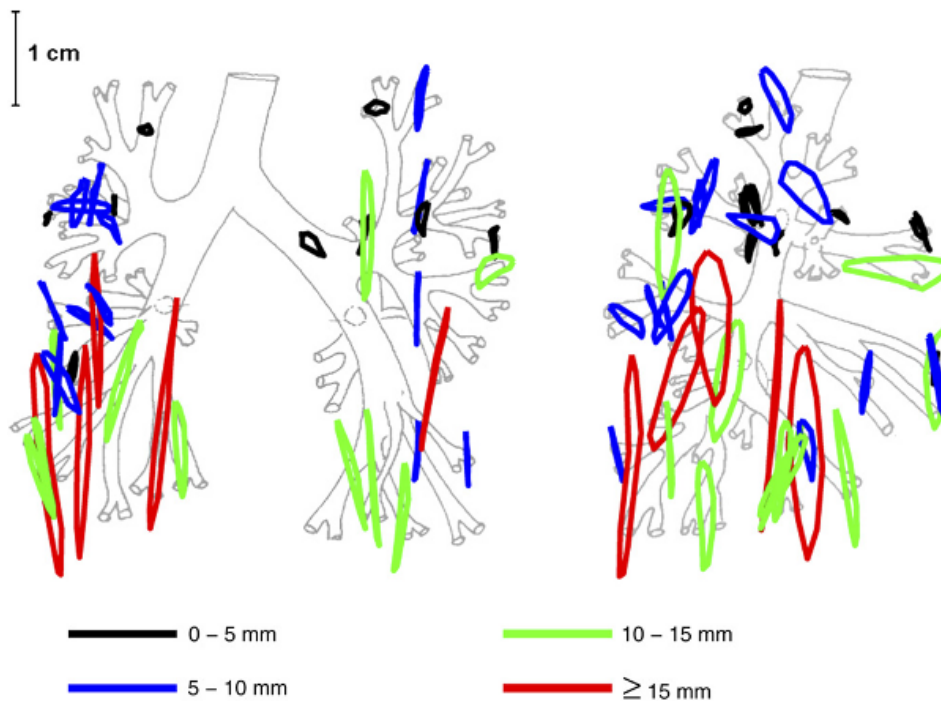


FIGURE 1.6 – Mouvements des tumeurs en fonction de leur position par rapport à l'arbre bronchique. D'après [113]

Boldea et al [9] ont également démontré une non-linéarité de la trajectoire des tumeurs. De plus, Stevens et al [117] ont montré qu'on ne pouvait pas prévoir le mouvement de la tumeur à partir de leurs taille et position. Le mouvement dépend également de glissement entre les plèvres pariétal et viscéral [65], une étude récente montre que le **dégré** de ce glissement varie en fonction de la localisation [123].

Tous ces résultats montrent que le mouvement physiologique des poumons est complexe, il est multi-factoriel. Il n'y a pas à notre connaissance de modèle universel validé de mouvement respiratoire permettant de prédire le mouvement respiratoire des patients. Il semble donc que le mouvement respiratoire et des tumeurs doit être évalué indépendamment pour chaque patient [106]. Le déplacement des tumeurs ne peut donc pas faire l'objet d'une modélisation

générale, applicable à tous les patients, ce qui par exemple conduit les radiothérapeutes à définir un volume d'irradiation de la tumeur qui correspond à une "enveloppe spatiale" de son déplacement.

### 1.3 Prise en compte des mouvements involontaires en imagerie médicale

Dès les années 1980, les mouvements physiologiques cardiaques sont pris en compte pendant l'examen scintigraphique pour permettre l'évaluation de la fonction cardiaque malgré le long temps d'acquisition de celui-ci.

#### 1.3.1 La synchronisation cardiaque, technique précurseur de la synchronisation respiratoire

Le but de la scintigraphie cardiaque synchronisée est d'évaluer la fonction cardiaque, en particulier la fraction d'éjection du ventricule gauche, en mesurant les volumes sanguins lors de la relaxation (diastole) et de la contraction (systole) du ventricule gauche. Un électrocardiogramme (ECG) est acquis simultanément à l'examen scintigraphique durant plusieurs minutes. Pour être en mesure de visualiser deux parties distinctes du signal physiologique (systole et diastole), le cycle cardiaque est divisé en plusieurs segments, qu'on appelle bins, de durée égale (8 à 16 en général, figure 1.7).

A chaque bin correspond une image. L'enregistrement d'un seul battement cardiaque n'apporte pas assez d'informations (taux de comptage trop faible) pour que l'image soit lisible. L'acquisition est donc réalisée sur plusieurs cycles et chaque image cumule les données d'imagerie du même bin. Les cycles cardiaques sont divisés entre deux ondes  $R$  consécutives. Les ondes  $R$ , se produisant au début de la systole, sont détectées prospectivement par l'appareil et les données sont triées automatiquement. Les bins contenant l'onde  $T$  correspondent au début de la diastole ventriculaire. On appelle ce mode d'acquisition le mode *prospectif*. En cas d'arythmie cardiaque, le tri peut être imprécis et un mode *rétrospectif* peut permettre de trier à posteriori les données d'imagerie enregistrées dans un fichier, qu'on appelle mode liste. Ce fichier contient tous les événements d'imagerie codés spatialement et temporellement. Ces deux modes de synchronisation ont été utilisés plus tard au début des années 2000 pour la synchronisation des examens d'imagerie à la respiration.

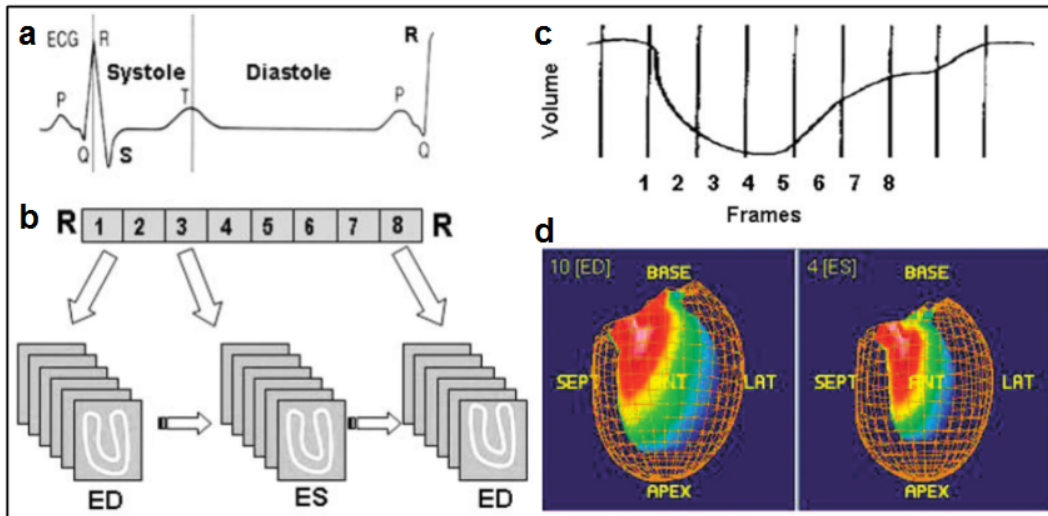


FIGURE 1.7 – Synchronisation cardiaque pour évaluer la fraction d'éjection en scintigraphie. Un dispositif électrocardiographique détecte prospectivement les ondes R pendant l'électrocardiogramme du patient et segmente l'acquisition en 8 bins (a). b - Les bins 1 et 3 correspondent aux phases de fin de diastole (ED) et de systole (ES) ventriculaire. c - L'analyse du nombre de coups détectés dans un volume d'intérêt ventriculaire permet d'extraire des données une courbe de volume ventriculaire pendant un cycle cardiaque. d - représentation 3D d'un examen scintigraphique du ventricule gauche en fin de diastole (à gauche) et en fin de systole (à droite). D'après [94].

### 1.3.2 Différences entre synchronisation cardiaque et limitation du mouvement respiratoire

Nous avons vu précédemment que les techniques de limitation du mouvement en imagerie cardiaque se basait sur l'enregistrement d'un ECG. Celui-ci mesure directement l'activité électrique du coeur par des électrodes posées sur le patient et permet le tri des données pour enregistrer des données pendant la diastole et la systole. Le signal électrique mesuré est périodique, directement lié aux contractions ventriculaires et son motif est reproductible au cours du temps pour un même patient en l'absence de pathologie et de mouvement volontaire du patient. En cas d'arythmie, certains cycles peuvent être éliminés de l'acquisition. Les ondes électriques mesurées sont également reproductibles entre patients. L'amplitude des signaux électriques n'est pas utilisée en soi et le principe de la scintigraphie cardiaque synchronisée repose donc sur un

échantillonnage fréquentiel du mouvement cardiaque.

Le signal respiratoire est, lui, plus difficile à mesurer et la méthode de mesure utilisée sera plus ou moins corrélée au mouvement du poumon ou des tumeurs situées dans cet organe. On peut mesurer le signal respiratoire de différentes manières : de manière indirecte (par mesure de mouvement des parois externes du patient) ou de manières plus directes (flux d'airs échangés ou mesures directes dans les données d'imagerie). Le motif respiratoire motif subit des variations de fréquence (section 1.2.2.2) et d'amplitude en fonction des régions pulmonaires et des patients (section 1.2.3). Selon l'objectif de l'examen, on peut envisager deux scénarios : soit on se contente de limiter le mouvement et d'acquérir une seule image (technique par *asservissement*, dans la littérature anglophone, on parlera de *gating*) ; soit on cherche à échantillonner le mouvement fréquemment ou spatialement (technique par *synchronisation*, dans la littérature anglophone, on parlera d'imagerie *4D*). Dans la technique par *asservissement*, le dispositif de mesure de la respiration permet à un utilisateur de déclencher ou déclenche lui-même l'acquisition des données. Les données d'imagerie sont alors triées en fonction de l'amplitude respiratoire du patient. Dans la technique par *synchronisation*, les signaux respiratoires et d'imagerie sont enregistrés simultanément. Les données d'imagerie sont alors triées *prospectivement* ou *retrospectivement* en fonction de la phase ou de l'amplitude respiratoire. Une revue extensive des techniques de limitation du mouvement est décrite dans le chapitre 3.

Dans le chapitre suivant, les démarches diagnostiques et thérapeutiques du cancer du poumon vont être abordées avant de décrire l'examen TEP/TDM (Tomographie par émission de positons couplée à la Tomodensitométrie). Nous avons choisi d'étudier les tumeurs pulmonaires par cette modalité d'imagerie parce que, à l'heure actuelle, cet examen d'imagerie médicale est **le plus utilisé** en oncologie pulmonaire dans un environnement clinique. Après avoir décrit cette modalité d'imagerie, nous décrirons les techniques utilisées pour limiter les effets du mouvement pendant ces examens.



# Chapitre 2

## Modalités d'imagerie d'analyse des tumeurs pulmonaires

### 2.1 Démarches diagnostiques et thérapeutiques pour les patients atteints de cancer pulmonaire

#### 2.1.1 Les cancers pulmonaires

Il existe deux grands types d'affection maligne du poumon :

- les tumeurs primitives (cancers du poumon) dont il existe différentes formes selon le type de cellules pulmonaires malignes
- les tumeurs secondaires, il s'agit de métastases provenant d'autres sites tumoraux primitifs (sein, côlon, ovaire, thyroïde....).

Les deux types de cancer primitif sont le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) représentant 20% des cancers pulmonaires, et les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC), environ 80% des tumeurs de cet organe. Ces atteintes cancéreuses sont l'objet d'une prise en charge adaptée du patient en fonction de leur type que nous développons dans la section suivante.

#### 2.1.2 Recommandations professionnelles de prise en charge du cancer du poumon

Attendu que la chirurgie est le traitement curatif principal du cancer du poumon, l'objectif est d'éviter une chirurgie inutile et de ne pas déprécier tous les cas où la chirurgie est possible. Ainsi, l'imagerie médicale a pour objectif

d'apprécier la résecabilité d'une lésion. C'est l'apanage de l'imagerie anatomique qui permet de savoir si la tumeur est "extirpable". L'autre objectif est de penser au mieux l'extension de la maladie (métastase) pour savoir si la chirurgie est le traitement adapté. L'Institut National du Cancer (INCa) a édité récemment des recommandations professionnelles de santé pour la prise en charge spécialisée des patients suspectés d'être atteints d'un cancer du poumon [92]. Ces patients doivent faire l'objet dans les meilleurs délais d'un bilan diagnostique comprenant un bilan d'imagerie (Radiographie du thorax, TDM et éventuellement bronchoscopie) confirmé par un bilan anatomopathologique par différentes techniques de prélèvements. Dans le cas d'un nodule pulmonaire isolé identifié par TDM, plusieurs cas de figures sont envisagés selon la suspicion de malignité de celui-ci (figure 2.1). Un examen TEP/TDM peut être réalisé pour caractériser les nodules de grand axe supérieur à 10 mm.

Après avoir diagnostiqué le cancer pulmonaire, le bilan d'extension de la maladie doit être réalisé pour adapter le traitement. Si la tumeur n'est pas accessible à un traitement loco-régional, des examens complémentaires sont menés en fonction des signes d'appel clinique. Dans le cas contraire, les examens complémentaires sont plus systématisés. Différents scénarios sont envisagés selon le type du cancer :

- dans le cas des CPNPC, un bilan d'extension de la maladie doit permettre l'évaluation du statut tumoral, ganglionnaire et métastatique 6 semaines avant l'initiation du traitement (figure 2.2). Le statut tumoral est évalué à partir d'un TDM thoracique avec injection de produit de contraste, d'une bronchoscopie, d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) pour recherche de métastases cérébrales, et d'une échographie cardiaque. L'examen de référence pour évaluer le statut ganglionnaire est l'examen TEP/TDM, éventuellement suivi de biopsie en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire. Le statut métastatique est évalué par imagerie cérébrale (TDM ou IRM) et par TEP/TDM.
- concernant les CPPC, le bilan d'extension locorégional impliquera une TDM thoracique et une bronchoscopie. Le bilan d'extension à distance comprendra une TDM abdominale et cérébrale. Si à l'issue de ces investigations, la tumeur est toujours accessible à un traitement locorégional, un examen TEP/TDM peut être indiqué pour préciser les limites du champs d'irradiation de radiothérapie.



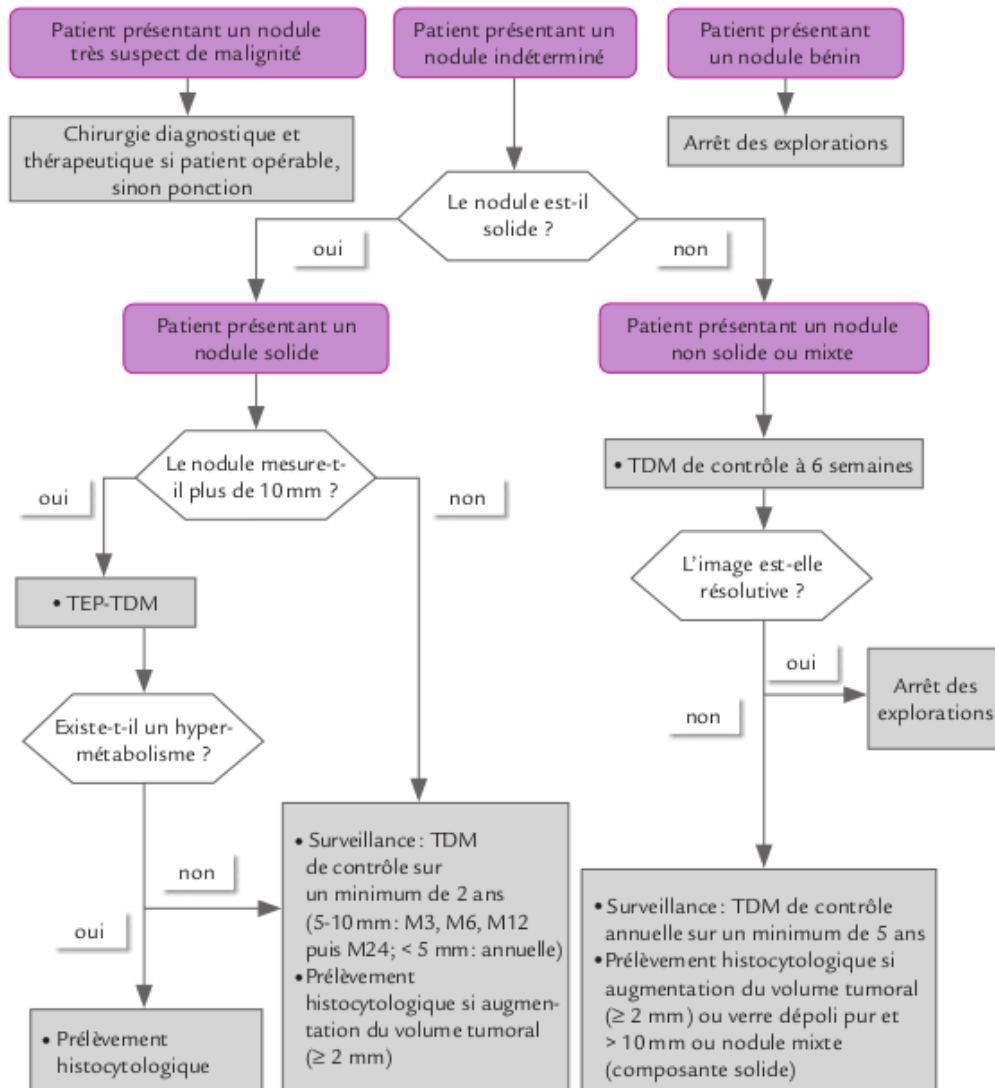


FIGURE 2.1 – Conduite à tenir et prise en charge des patients atteints d’un nodule pulmonaire. D’après les recommandations professionnelles de l’Institut National du Cancer [92].

Ces recommandations montrent la place de l’imagerie TEP/TDM pour la prise en charge des patients atteints de cancer pulmonaire, notamment pour le bilan d’extension et la caractérisation des nodules pulmonaires. Nous allons maintenant décrire ces deux techniques d’imagerie et les différentes mesures réalisées sur les images pour caractériser les tumeurs pulmonaires.

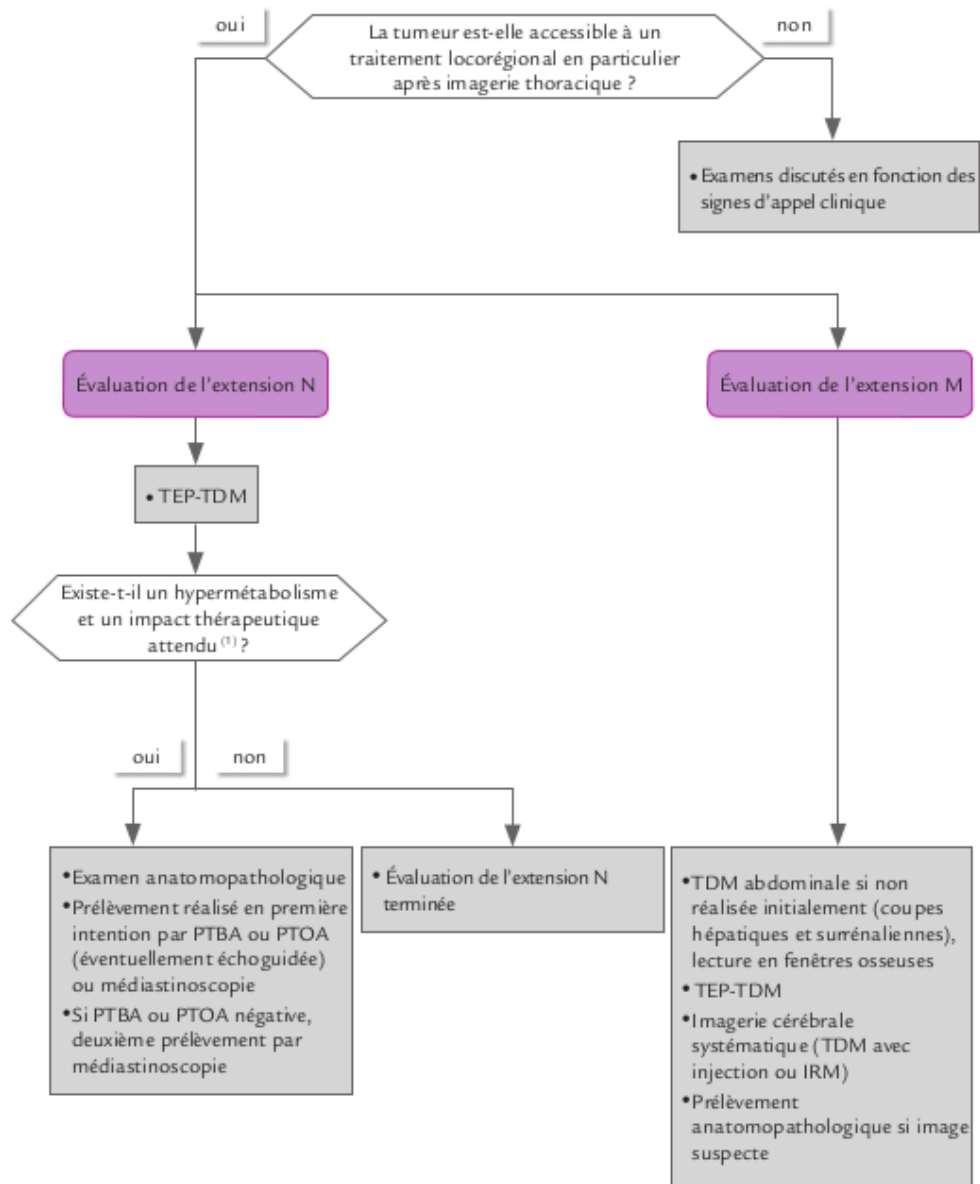


FIGURE 2.2 – Prise en charge des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules. Une exploration médiastinale est également recommandée. PTBA : ponction-biopsie transbronchique à l'aiguille ; PTOA : ponction-biopsie transoesophagienne à l'aiguille. D'après les recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer [92].

## 2.2 La tomodensitométrie (TDM)

### 2.2.1 Principes généraux

La tomodensitométrie est une imagerie en coupe basée sur une mesure de l'atténuation des rayons par les tissus. Le flux du faisceau en sortie est donné par une loi d'atténuation de type Beer-Lambert, valable pour un faisceau monochromatique d'un tissu homogène (équation 2.1) :

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.1)$$

où  $I$  est le flux sortant,  $I_0$  le flux entrant,  $\mu$  le coefficient d'atténuation linéique ( $\text{m}^{-1}$ ) et  $x$  l'épaisseur de tissu ( $\text{m}$ ).

Dans le cas de la traversée de  $i$  tissus hétérogènes, cette même loi s'écrit (équation 2.2) :

$$I = I_0 e^{\sum_{i=1}^N -\mu_i x_i} \quad (2.2)$$

où  $\mu_i$  et  $x_i$  sont le coefficient d'atténuation linéique et l'épaisseur du tissu  $i$ , respectivement.

Un tube à rayons X tourne autour du patient conjointement à une couronne de détecteur. Les coupes sont ensuite reconstruites à partir de l'acquisition d'un grand nombre de projections. Différentes techniques de reconstruction tomographique existent (section 2.2.3). La tomodensitométrie fut initialement développée par Hounsfield [42] en 1973. Avec l'apparition de dispositifs permettant la rotation du tube continue, Kalender et al [50] ont apporté une contribution significative à l'amélioration de la technique en proposant un mouvement simultané de translation du lit du patient et de la rotation du tube continue, permettant la réalisation d'examen nettement plus rapide. Cet examen expose le patient aux rayonnements indirectement ionisants, les doses efficaces reçues variant de l'ordre de quelques milliSievert (mSv) à plusieurs dizaines de milliSievert.



### 2.2.2 Technologie du TDM

Les imageurs sont équipés de tube à rayons X (figure 2.3) tournant avec un temps de révolution de 0.5 à 4 s. Le tube est formé d'une enveloppe sous

vide renfermant une anode et une cathode. La cathode est un filament traversé par un courant basse tension/haute intensité (quelques dizaines à plusieurs centaines de mA); des électrons sont alors émis par effet thermoionique. Les électrons sont accélérés par une haute différence de potentiel de 80 à 140 kV en direction d'une anode rotative en tungstène. Un faisceau de rayons X est émis par rayonnement de freinage. Le faisceau est collimaté en sortie du tube. Après atténuation par le patient, les photons X sont détectés par des couronnes de céramiques (terres rares). Le nombre de couronnes de détecteurs varie de 4 à 128 couvrant une largeur de 10 à 40 mm. Les systèmes permettent une modulation de l'intensité du faisceau en fonction de l'anatomie du patient pour adapter la dose reçue par le patient. Selon le protocole utilisé, plusieurs modes d'acquisitions sont possibles : le mode hélicoïdal et le mode séquentiel. Le mode séquentiel, où la table reste fixe pendant l'acquisition, est utilisé pour des applications particulières, par exemple pour des ponctions guidées par TDM ou pour des acquisitions en mode cinématique. Le mode hélicoïdal est le plus utilisé. Dans ce mode, la table avance à vitesse constante pendant l'exposition. Si on considérait la table fixe, le mouvement du tube à rayons X serait décrit par une hélice, d'où le terme d'acquisition hélicoïdale. Un nouveau paramètre d'acquisition est ainsi introduit par le rapport entre l'avancée de la table pendant une rotation de tube, qu'on appelle pitch. Le pitch correspond à l'étirement de l'hélice, variant de 0.75 :1 à 1.75 :1. Le temps d'acquisition dépend de la région examinée et varie de quelques secondes à quelques dizaines de secondes.



### 2.2.3 Reconstruction d'images

Les données acquises dans le domaine spatial sont projetées par transformation de radon dans l'espace des projections (section 2.4). L'ensemble des projections est alors représenté par un sinogramme, ininterprétable en l'état. Sur les imageurs TEP/TDM, on utilise une méthode analytique (section 2.4.1) pour la reconstruction des images TDM à partir des sinogrammes. Cette méthode de reconstruction n'est pas optimale mais elle reste la plus utilisée en raison de sa rapidité comparée aux méthodes statistiques, plus performantes mais très coûteuses en temps de calcul pour des données TDM. La définition des images reconstruites dépend de la taille de la matrice des images reconstruites et du champ de vue considéré. Elle est de l'ordre de 1 mm dans le sens transaxial et de 2 à 5 mm dans le sens axial.



### 2.2.4 Interprétation et mesures sur les images TDM

La TDM est une technique d'imagerie qualifiée d'anatomique car elle permet une visualisation précise de l'ordre du millimètre des structures anatomiques. Ainsi, un médecin entraîné peut interpréter les images et caractériser les différents organes. Les coefficients d'atténuation sont convertis par le système en unité Hounsfield (UH) par l'équation suivante :

$$UH = \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} * 1000 \quad (2.3)$$

Les UH sont codés de -1000 (air) à +3000 (métal) avec  $UH_{eau}=0$  et  $UH_{os}=1000$ . En cancérologie pulmonaire, les lésions tumorales peuvent être caractérisées en utilisant différents critères : la régularité ou non de leurs contours, leurs dimensions, un bronchogramme aérien, une bronche dilatée dans l'environnement du nodule ou une cavitation avec paroi épaisse. L'examen TDM est la modalité d'imagerie de choix pour évaluer la réponse à un traitement [26]. Le critère retenu par le groupe de travail RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) est la mesure du grand axe de la tumeur. Un autre intérêt majeur de l'examen TDM est la définition du volume cible pour la balistique de radiothérapie. On parle de "growth tumor volume" ou GTV et de "internal tumor volume" (ITV), c'est-à-dire du volume incluant les mouvements physiologiques de la tumeur. Cette délimitation du volume est en général manuelle et subjective. Les coefficients d'atténuation mesurés par TDM sont utilisés pour la planification dosimétrique. Enfin, ces mêmes coefficients sont également utilisés lors de la reconstruction d'images en TEP pour une correction de l'atténuation de l'activité mesurée par cette technique.

## 2.3 La tomographie par émission de positons (TEP)

### 2.3.1 Principes généraux

L'imagerie tomographique par émission de positons repose sur la mesure de l'activité métabolique des tissus du corps du patient. Contrairement à l'examen TDM qui permet une imagerie anatomique fine, l'imagerie TEP est fonctionnelle, c'est-à-dire qu'elle permet de visualiser, voire quantifier une grandeur physique caractérisant le fonctionnement d'un organe indépendamment de sa géométrie. Pour faciliter la localisation de l'activité mesurée, l'imagerie TEP

est dorénavant associée à une imagerie anatomique (figure 2.3) en clinique courante (TDM en général, IRM à l'avenir). Le principe général de la TEP est d'injecter un traceur radioactif, émetteur  $\beta^+$ , fixé sur un vecteur ayant un fort tropisme pour un organe ou un métabolisme considéré. Les particules  $\beta^+$  vont alors être arrêtées rapidement et s'annihiler dans la matière avec un électron. Ce processus d'annihilation en fin de parcours va entraîner l'émission de deux photons  $\gamma$  à  $180^\circ$ , d'énergie égale à l'énergie de repos de l'électron (511 keV). Ces deux photons vont alors être détectés par une couronne de détecteurs à scintillation, doté d'un système performant de circuit de coïncidence. Seules les paires de photons acquises dans une fenêtre temporelle étroite (section 2.3.2.3) seront considérées. C'est la notion de coïncidence. Le système TEP mesure donc des lignes de réponse (LOR), reliant les deux cristaux excités par les deux photons. Les cristaux n'étant pas ponctuels, on devrait les dénommer tubes de réponses en toute rigueur. Nous utiliserons l'acronyme LOR pour désigner ces tubes de réponse dans la suite du manuscrit.

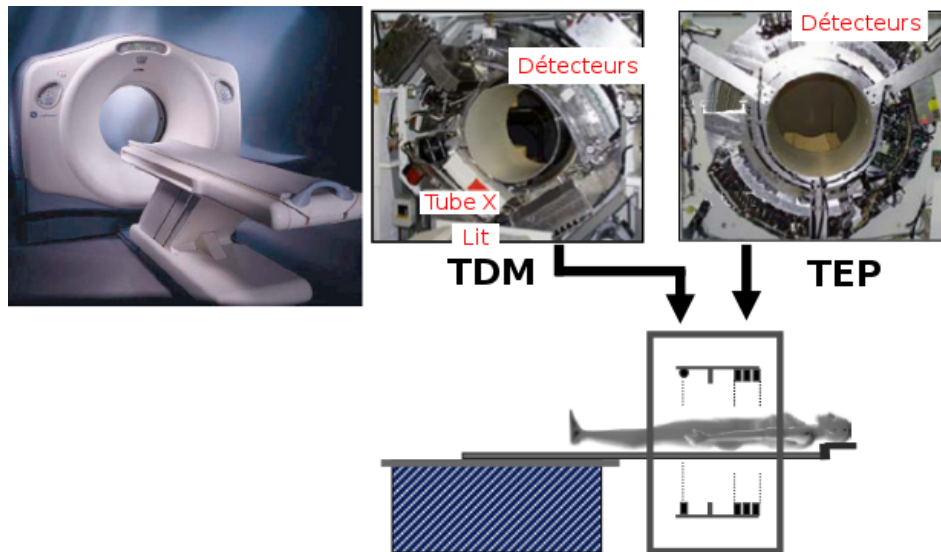


FIGURE 2.3 – Représentation schématique d'un Imageur TEP/TDM.

### 2.3.2 Technologie utilisée sur les imageurs TEP

Le système de détection se compose d'une couronne de cristaux à scintillation associés à des photomultiplicateurs (figure 2.4) et à un système de

détection de coïncidence. Nous décrivons dans la section 2.3.2.1 les deux modes d'acquisition des LOR sur les imageurs actuels.

### 2.3.2.1 Cristaux à scintillation

Les cristaux à scintillation sont responsables des performances de détection des rayonnements  $\gamma$  et transforment ceux-ci sous forme de photons de luminescence. Différents matériaux sont utilisés sur les imageurs TEP, tels le germanate de bismuth (BGO), l'oxyorthosilicate de lutétium dopé au cérium (LSO) ou l'oxyorthosilicate de lutétium yttrium dopé au cérium (LYSO). Les quatre principales propriétés des scintillateurs sont :

- leur pouvoir d'arrêt des photons  $\gamma$  de 511 keV ;
- leur temps de décroissance lumineuse ;
- leur efficacité lumineuse ;
- leur résolution en énergie.

Le scintillateur doit permettre une forte absorption des photons pour maximiser le nombre de photons qui interagira et déposera son énergie dans le détecteur. Le pouvoir d'arrêt dépend de l'épaisseur du cristal et du coefficient d'atténuation du matériau. Le coefficient d'atténuation varie de 0.86 pour le LSO/LYSO à 0.94 pour le BGO. Un temps de décroissance lumineuse court est préférable pour traiter individuellement un fort taux de comptage des photons interagissant dans le cristal et pour limiter la détection de coïncidences aléatoires (section 2.3.4.3). Une haute résolution en énergie est souhaitable pour discriminer les photons diffusés par effet Compton. Cette résolution en énergie dépend à la fois de l'efficacité de conversion lumineuse du cristal mais aussi des inhomogénéités du cristal et de la lumière non-uniforme émise. La résolution en énergie est de l'ordre de 20% pour les trois cristaux cités plus haut. Le LSO et LYSO présentent des propriétés similaires et ils équipent les imageurs les plus performants et récents. Les imageurs à cristaux de BGO présentent des performances inférieures par rapport au LSO/LYSO en termes de temps de décroissance lumineuse (300 ns contre 40 ns pour LSO/LYSO) et d'efficacité lumineuse (15% contre 75% pour LSO/LYSO). Les tailles de cristaux sont de l'ordre de 4 à 6 mm en largeur et hauteur et de l'ordre de 3 cm en profondeur.

### 2.3.2.2 Photomultiplicateurs

Les cristaux sont en contact avec des photomultiplicateurs (figure 2.3) dont le rôle consiste à transformer le signal lumineux émis par les cristaux en signal électrique par une photocathode. Puis, les électrons produits sont accélérés et démultipliés par des dynodes montées en série jusqu'à une dynode finale

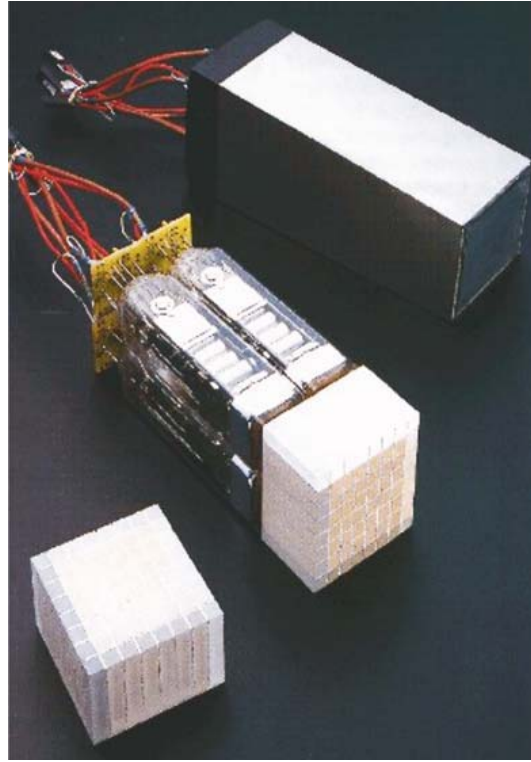


FIGURE 2.4 – Bloc de cristaux couplés à un photomultiplicateur. D’après [2].

(anode). Leur performance est caractérisée par l’efficacité quantique, c’est-à-dire l’efficacité d’émission un électron de la photocathode à partir d’un photon lumineux, habituellement de l’ordre de 25%. Un photomultiplicateur est en contact avec un bloc de cristaux et 6 à 8 ensembles cristaux/photocathodes sont généralement couplés sous forme de modules (figure 2.6). La largeur du module correspond à la largeur de la couronne de détection de l’imageur et est de l’ordre de 15 à 20 cm.

### 2.3.2.3 Circuit de coïncidence

Avant de prendre en compte une LOR, le système TEP doit mesurer deux photons  $\gamma$  interagissant simultanément dans deux cristaux distincts. En raison d’une résolution temporelle non nulle et de la distance parcourue différente pour les deux photons avant leur interaction dans les cristaux, une certaine fenêtre de coïncidence temporelle est tolérée pour considérer une LOR (figure 2.7). Celle-ci est égale à  $2\tau$ ,  $\tau$  variant en fonction du cristal (6.25 ns pour le BGO). Une



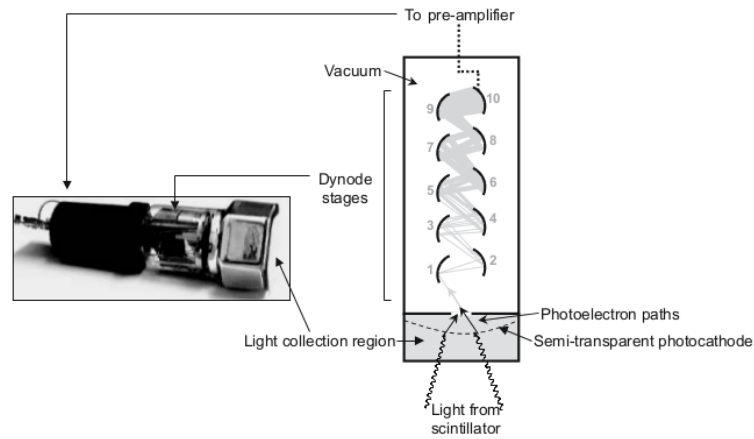


FIGURE 2.5 – Schéma d'un photomultiplicateur. D'après [2].

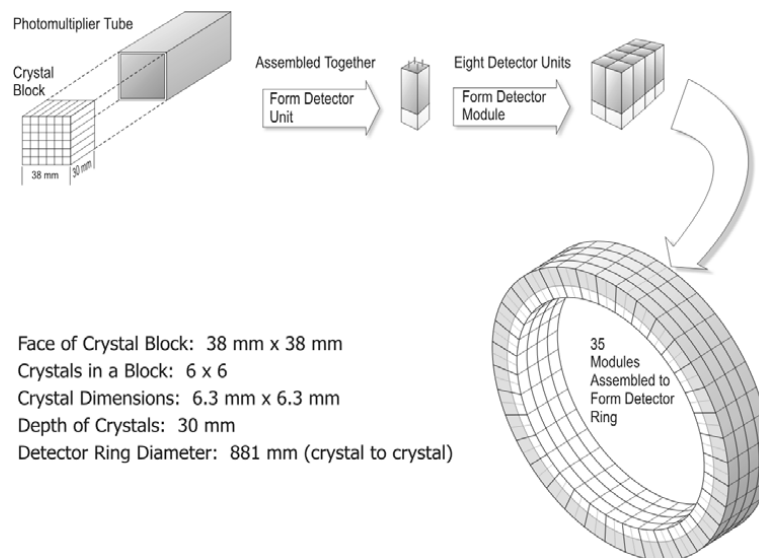


FIGURE 2.6 – Schéma de l'organisation des cristaux, photomultiplicateurs et modules. Les dimensions du détecteur sont indiquées. Documentation de l'imager Dimension DST (General Electric Healthcare).



fenêtre temporelle trop faible va entraîner une non prise en compte des LOR, alors qu'une augmentation de cette fenêtre temporelle va entraîner la prise en compte de coïncidences **aléatoires**. Mesurer les retards entre deux photons peut permettre d'évaluer la localisation précise de l'annihilation de la particule  $\beta^+$  considérée, en utilisant la vitesse de la lumière comme référence de vitesse des

photons. Cette technique est utilisée dans les mesures "temps de vol". Cette technique nécessite des cristaux avec résolution temporelle extrêmement faible (moins de 0.8 ns). Cette méthode de mesure est utilisée sur certains imageurs, l'un de ces intérêts est de permettre une diminution du bruit dans l'image et d'envisager une baisse du temps d'acquisition.

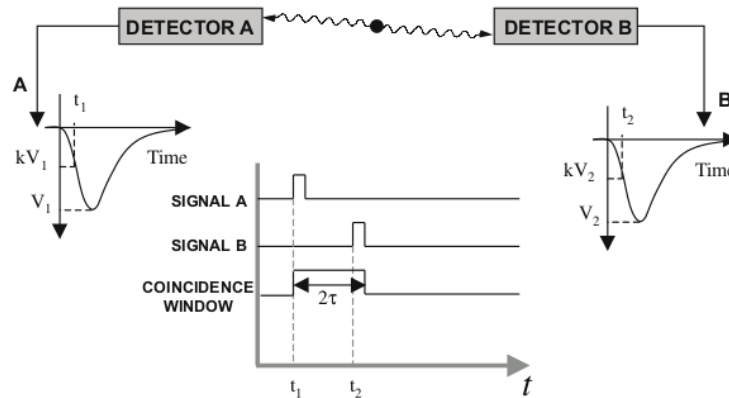


FIGURE 2.7 – Principe de détection d'événements coïncidents de deux détecteurs. Les signaux A et B entraînent chacun le déclenchement d'une fenêtre temporelle de coïncidence  $\Delta t$ . Un circuit de coïncidence vérifie ensuite la détection simultanée des deux signaux. D'après [2].

#### 2.3.2.4 Modes d'acquisitions

Deux modes d'acquisitions des LOR sont possibles, le mode 2D et le mode 3D (figure 2.8). Dans le mode 2D, les cristaux sont séparés par des septas en tungstène. Ces septas permettent de limiter considérablement les rayonnements diffusés et de ne prendre en compte que les LOR entre deux détecteurs de couronnes de détecteur voisines. Dans le mode 3D, toutes les LOR sont prises en compte et ainsi la sensibilité de l'imageur augmente. L'inconvénient de ce mode est la non atténuation des rayonnements diffusés, altérant la qualité des images. Ce mode implique aussi un profil de sensibilité inférieur sur les couronnes proches du bord, en raison de la probabilité plus forte d'émission d'un des deux photons hors du détecteur. Ainsi, il est nécessaire de chevaucher les acquisitions pour limiter les artéfacts sur les bords. Malgré ces inconvénients, les imageurs récents ne permettent des acquisitions qu'en mode 3D, privilégiant le gain de sensibilité et cherchant à limiter les artéfacts liés aux rayonnements diffusés.

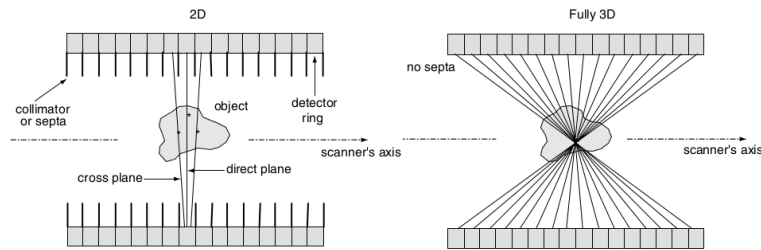


FIGURE 2.8 – Modes d’acquisition 2D (à gauche) et 3D (à droite) des données en TEP, d’après [131].

### 2.3.3 TEP en oncologie

Comme nous l’avons expliqué en section 2.3.1, le principe de la TEP repose sur l’injection d’un isotope émetteur  $\beta^+$  fixé sur un vecteur ayant un fort tropisme pour un processus métabolique considéré, en l’occurrence le métabolisme des cellules cancéreuses en oncologie. L’examen TEP sera réalisé selon un protocole précis.

#### 2.3.3.1 Vecteur utilisé : le Fluorodésoxyglucose (FDG)

Il est reconnu que les cellules cancéreuses ont un métabolisme glucidique augmenté par rapport aux cellules saines. L’augmentation d’absorption du glucose des cellules cancéreuses est liée à la surexpression de transporteurs membranaires GLUT-1 et d’une enzyme (hexokinase) catalysant la dégradation du glucose en glucose-6-phosphate. Puis, le glucose subit d’autres dégradations avant de se transformer sous forme d’énergie nécessaire à la multiplication des cellules cancéreuses. Pour l’imagerie TEP, on utilise un analogue du glucose : le Fluorodésoxyglucose (FDG). Le FDG suit les mêmes voies de transport que le glucose et subit la première phase de dégradation par l’hexokinase en FDG-6-phosphate [74]. Cependant, les autres phases de dégradation ne peuvent se produire sans une déphosphorylation. Le FDG reste ainsi piégé dans la cellule sans possibilité de diffusion. C’est une impasse métabolique.

#### 2.3.3.2 Traceur utilisé : le $^{18}\text{F}$

L’analogie du glucose est marqué par un isotope émetteur  $\beta^+$ . Cet isotope est le fluor  $^{18}\text{F}$  de demi-vie de 109 min. Cette demi-vie est suffisamment faible par rapport au processus de déphosphorylation décrit en section 2.3.3.1 et les images seront acquises avant que ce dernier ne se produise. Cette particularité

permet la réalisation d'images avec une fixation suffisante du radiopharmaceutique injecté à dose infinitésimale. L'énergie maximale du positon est de 633 keV. Pour cette énergie, le parcours moyen dans la matière est de 0.6 mm avant son annihilation avec un électron, ce qui en fait l'un des traceurs ayant le parcours dans la matière le plus faible. La localisation du traceur est ainsi la plus proche possible du lieu d'annihilation.

### 2.3.3.3 Spécificité du $^{18}\text{F}$ -FDG

Les sections 2.3.3.1 et 2.3.3.2 montrent l'intérêt d'utiliser le  $^{18}\text{F}$ -FDG en TEP en raison du faible parcours moyen du positon émis, sa propriété de rester piéger dans les cellules et de sa période physique courte. De plus, la fixation dans les cellules malignes liée à leur surexpression des transporteurs GLUT-1 et hexokinase en font le radiopharmaceutique de référence en TEP oncologique. Cependant, toutes les cellules cancéreuses ne sont pas avides de FDG, c'est le cas en particulier le cas des carcinoïdes, des carcinomes broncho-alvéolaires, des cancers rénaux et thyroïdiens, certains lymphomes malins et des carcinomes prostatiques. La fixation de  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est également pas spécifique des cellules tumorales malignes, d'autres cellules fixent également en grande quantité ce radiopharmaceutique (cellules nerveuses, myocardiques...). D'autres phénomènes comme l'inflammation entraînent également une accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG dans les tissus. L'examen TEP reste néanmoins à ce jour l'examen de référence de la détection, stadification et évaluation de la réponse aux traitements en oncologie.

### 2.3.3.4 Protocole d'examen

L'interprétation d'un examen TEP peut être visuelle en identifiant simplement une fixation augmentée des tumeurs par rapport aux tissus environnants, ou objective, en cherchant à caractériser les tumeurs ou évaluer leur réponse à un traitement. Pour faciliter cette interprétation, un protocole d'examen précis est mis en place. Depuis quelques années, des recommandations ont été établies pour standardiser les examens TEP/TDM [8]. Ces recommandations concernent autant la préparation du patient que l'acquisition des images.

La préparation du patient doit permettre la limitation de la fixation du radiopharmaceutique dans les tissus normaux (reins, vessie, muscle squelettique, myocarde, graisse brune) tout en maintenant une fixation élevée dans les tumeurs. Ainsi, le patient doit être à jeun 6 h avant l'injection du FDG. Le patient doit être hydraté afin de diminuer la concentration de FDG dans l'urine

et d'améliorer la radioprotection du patient. Le patient doit limiter toute activité physique et rester au repos strict après l'injection du FDG pour limiter la fixation dans les muscles. La glycémie du patient doit être vérifiée à l'arrivée du patient dans le service d'imagerie et être inférieure à  $120 \text{ mg.dL}^{-1}$ . Les patients diabétiques doivent faire l'objet d'une prémédication en cas de glycémie inadaptée. Les doses de FDG injectées au patient sont liées à son poids, au mode d'acquisition, au temps d'acquisition et au recouvrement du lit entre deux positions de table successives. En général, les activités injectées varient de  $2.5$  à  $5 \text{ MBq.kg}^{-1}$ , sans jamais dépasser  $530 \text{ MBq}$ . La dose efficace reçue par le patient est estimée à  $2.10^{-2} \text{ mSv.MBq}^{-1}$ , c'est-à-dire environ  $3$  à  $4 \text{ mSv}$  pour une activité injectée de  $185 \text{ MBq}$ .

La durée d'attente entre l'injection et l'acquisition des données est d'une importance majeure. En effet, la quantité de radioactivité mesurée dépend entre autre de la pharmacocinétique. Il est reconnu que la fixation de FDG dans les tumeurs malignes [37, 110, 70] augmentent jusqu'à  $2.5$  heures après l'injection. La fixation augmente et atteint  $95\%$  d'un plateau en moyenne  $298 \text{ min}$  (de  $130$  à  $500 \text{ min}$ ) après l'injection [37]. La plupart des guides recommande le début d'acquisition  $60 \text{ min}$  après l'injection avec une tolérance de  $5$  à  $10 \text{ min}$ . L'examen TEP du corps du patient est réalisé en  $6$  à  $8$  pas d'acquisition pour acquérir des images du haut du crâne à mi-cuisse, chaque pas correspondant à la largeur des modules de détecteurs. Le temps d'acquisition par pas peut varier de  $2$  à  $5 \text{ min}$ . Le recouvrement des positions de lit peut aller jusqu'à  $50\%$  pour les modes 3D en raison du profil de sensibilité se dégradant sur les bords de modules (section 2.3.2.4).

### 2.3.4 Reconstruction des données TEP / corrections appliquées

#### 2.3.4.1 Organisation des données collectées en TEP

Nous avons vu précédemment la technologie des cristaux (section 2.3.2.1) et les deux modes d'acquisition 2D et 3D pour collecter les données TEP (section 2.3.2.3). Avant de reconstruire des images à partir des LOR détectées, les données sont organisées sous forme d'un ensemble de projections, appelé sinogramme. Nous décrivons le codage des données pour le mode d'acquisition 3D. D'abord, dans la direction axiale de l'imageur (en considérant l'anneau de détection comme un cylindre, la direction axiale de l'imageur est dans la direction de la hauteur du cylindre), la taille de la matrice du sinogramme est  $2n-1$  avec  $n$  le nombre de cristaux dans ce sens axial. En effet, avec la prise en compte

des coïncidences croisées, une LOR rejoignant deux cristaux de deux couronnes voisines  $n_1$  et  $n_1+1$  sera collectée sur la coupe  $n_1+(n_1+1)-1$ . Il en va de même pour les couronnes plus éloignées. Pour généraliser, pour  $n=24$  cristaux dans le sens axial, le sinogramme contiendra 47 coupes et on calcule l'index de la coupe d'une LOR en ajoutant les indices des deux cristaux stimulés en coïncidence et en retranchant 1. Il en résulte que la résolution des cristaux dans le sens axial (environ 6 mm en général selon les imageurs) est deux fois supérieure à la résolution axiale des coupes du sinogramme (soit 3 mm environ). Pour tenir compte de l'angle  $\theta$  entre la LOR et le plan transaxial, le sinogramme échantillonne et regroupe les LOR en fonction de cet angle.

Dans le plan transaxial (plan perpendiculaire à la direction axiale), les LOR sont caractérisées par leur angle  $\phi$  et par leur distance minimale  $S$  par rapport au centre de la couronne (figure 2.9). L'échantillonnage du sinogramme par rapport à  $\phi$  et  $S$  dépend alors de la dimension des cristaux. Cependant, considérant que le nombre d'évènements coïncidents détectés pendant l'acquisition est insuffisant pour tirer parti de la résolution nominale de l'imageur, les données sont sous-échantillonnées spatialement.

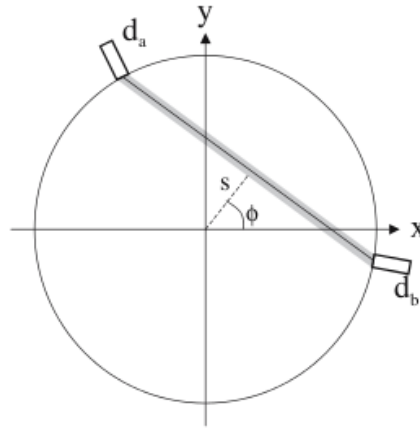


FIGURE 2.9 – Codage du sinogramme par rapport à l'axe transaxial d'un tube de réponse (LOR) avec  $\phi$  angle de la LOR et  $S$  distance par rapport au centre de l'anneau. D'après [2].

### 2.3.4.2 Reconstruction des images

Les images TEP sont reconstruites à partir des sinogrammes décrits dans la section précédente. De par la nature bruitée du sinogramme, les algorithmes de

reconstruction par rétroprojection filtrée sont peu utilisés pour l'imagerie TEP car ce type de méthode a la particularité d'amplifier ce bruit. En général, les images TEP sont reconstruites à partir d'algorithmes statistiques itératifs Ordered subset expectation maximization (OSEM, section 2.4.2.2) qui permettent en plus d'intégrer un modèle statistique et des corrections liées à la physique des rayonnements et détecteurs. En pratique, une étape de régularisation par filtrage permet une réduction du bruit et le nombre d'itérations est réglé de telle sorte que les images soient reconstruites au fur et à mesure des pas d'acquisition. Le nombre de sous-ensembles influe sur le rapport signal sur bruit des images. La définition des images reconstruites dépend de la taille de la matrice des images reconstruites et du champ de vue considéré. Elle varie entre 2 et 5 mm.

### 2.3.4.3 Physique et corrections apportées de la reconstruction

Nous avons vu dans la section précédente que des corrections liées à la physique des rayonnements et du détecteur étaient apportées dans le processus de reconstruction des images. Ces corrections ont pour but de rendre les images TEP quantifiables. L'intérêt de la quantification est de pouvoir extraire des paramètres des images [15]. Elle est constituée par deux étapes. La première étape de la quantification consiste à convertir le signal mesuré en concentration radioactive du traceur. La seconde étape consiste à mesurer sur les images un paramètre physiologique comme le volume tumoral, l'intensité de fixation ou la cinétique de fixation du traceur (section 2.3.5). Nous décrivons dans cette section les différents phénomènes à corriger pour rendre la technique TEP une modalité d'imagerie quantitative.

- Diffusion compton :

Les photons  $\gamma$  peuvent subir des interactions pendant leur parcours dans la matière. Les photons peuvent être absorbés par effet photoélectrique ou diffusés dans la matière. Les photons sont diffusés par interaction avec des électrons faiblement liés, leur angle étant dévié avec (diffusion incohérente ou compton) ou sans perte d'énergie (diffusion cohérente ou Rayleigh). Pour des photons d'une énergie de 511 keV interagissant dans le corps humain, composé majoritairement d'eau avec un numéro atomique faible, 99.5% des interactions sont liées à l'effet compton. On peut ainsi négliger les autres interactions [133]. Déviés et perdant une partie de leur énergie, les photons peuvent être détectés par l'imageur et les LOR peuvent être mal localisées (figure 2.10c), ce qui entraîne une baisse

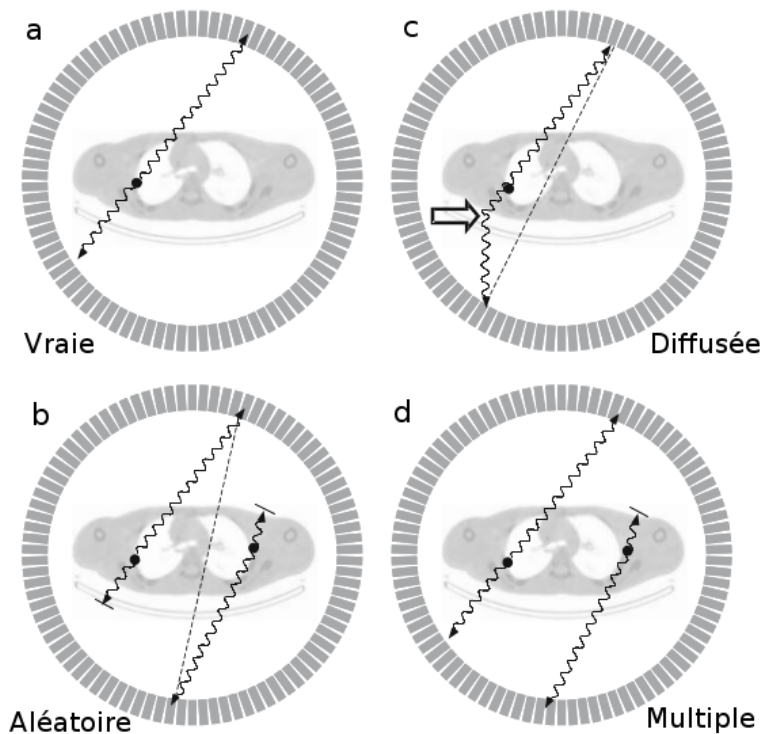


FIGURE 2.10 – Différents types de coïncidences détectés par un système TEP. a- les deux photons émis à partir d’une annihilation du positon forment une coïncidence vraie ; b- coïncidence aléatoire simple : après chaque annihilation de la particule  $\beta^+$ , un des photons  $\gamma$  est atténué par la table ou le patient. Seulement un des photons est détecté pour chaque ligne de réponse, la détection simultanée des deux photons forme une coïncidence aléatoire ; c- coïncidence diffusée, un des deux photons subit une diffusion Compton ; d- coïncidence multiple : plusieurs photons sont détectés simultanément par le système, celui-ci va former une ligne de réponse avec deux des trois photons. D’après [2].

de contraste sur les images. Pour limiter la détection des photons diffusés et donc améliorer le contraste image, seuls les rayons mesurés dans une fenêtre d’énergie entre 400 keV et 600 keV sont considérés. Malgré cela, Zaidi et Montandon [132] ont estimé que le taux de photons diffusés pouvaient atteindre 60% des rayons totaux pour des examens TEP acquis en mode 3D. En effet, la probabilité de diffusion Compton, donnée par l’équation de Klein-Nishina, est majoritaire pour des angles faibles et elle est maximale pour un angle de  $35^\circ$ . L’énergie du photon correspon-



nant est d'environ 433 keV, il sera donc détecté par l'imageur. Dans le but d'améliorer le contraste des images, de nombreuses équipes ont développé des stratégies pour estimer et éliminer ces photons diffusés [134]. La méthode la plus utilisée consiste à estimer les rayonnements diffusés dans l'espace des projections à partir de l'imagerie d'émission, de transmission et de la formulation de Klein-Nishina [126] (figure 2.11). La proportion de photons diffusés est estimée à partir des coefficients d'atténuation déterminés à partir de l'imagerie de transmission et de la formulation de Klein-Nishina. Le nombre de projections diffusés est ensuite estimé à partir de cette proportion et des projections de l'imagerie d'émission. Cette estimation des projections des photons diffusés est incluse dans le processus de reconstruction itérative et ces projections sont retranchées aux projections mesurées.

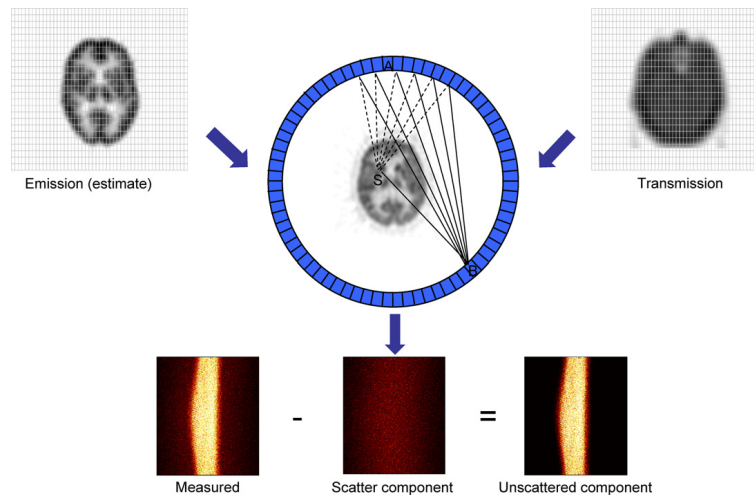


FIGURE 2.11 – Principe de la suppression des photons diffusés en TEP. Les photons diffusés sont estimés à partir de la formulation de Klein-Nishina, des imageries de transmission et d'émission TEP. Ces photons diffusés sont projetés. Les projections mesurées sont ensuite corrigées des projections diffusées durant la reconstruction d'images. D'après [134].

– Correction de l'atténuation :

Considérant l'atténuation des photons directement liée à la diffusion Compton, les photons détectés par le système TEP comprennent l'ensemble des

photons détectés moins les photons diffusés, ces derniers étant éliminés par la fenêtre spectrométrique et par l'estimation des photons diffusés résiduels. Le nombre de LOR mesuré pendant l'acquisition est donc largement sous-estimé, en particulier pour les régions profondes du corps et pour les tissus de densité élevée car leur probabilité d'interaction varie avec l'épaisseur traversée et la densité électronique (équation 2.2). Il en résulte sur les images que la peau apparaîtra en hypersignal alors que les structures profondes apparaîtront en hyposignal. De même, le poumon, tissu à densité électronique faible car rempli d'air, sera faiblement contrasté par rapport aux tissus environnants plus dense et consommant plus de glucose. Pour permettre une quantification fiable de la fixation du glucose des différents organes, le comptage des LOR est corrigé en fonction de l'atténuation dans le milieu. On corrige l'atténuation à partir d'une mesure de coefficients d'atténuation  $\mu$  de la matière (équation 2.1), une revue des méthodes permettant cette correction est présentée dans Zaidi et al [133]. Sur les imageurs actuels, ces coefficients sont déterminés à partir de l'examen TDM. Les images TDM sont sous-échantillonnées à la même résolution que les images TEP et les coefficients d'atténuation, dépendant de l'énergie des rayons X, sont convertis en facteurs de correction d'atténuation pour des photons de 511 keV. L'activité estimée lors du processus reconstruction est corrigée par ces facteurs de correction.

– Correction des coïncidences fortuites :

En raison des phénomènes de diffusion/atténuation et de la résolution temporelle des détecteurs, des coïncidences aléatoires peuvent être détectés par le système TEP [78]. Deux cas de figures peuvent se produire lorsque deux LOR sont susceptibles d'être détectées simultanément : soit trois photons sont détectés dans la fenêtre de coïncidence, le système TEP rejette ces photons et ne comptabilise pas de LOR ; soit un des deux photons pour chaque LOR n'est pas détecté par le système (figure 2.10b), il en résulte la création d'une LOR, nécessitant une correction car elle ne correspond pas à un site d'annihilation du positon. Le taux d'évènements aléatoires  $R_{ab}$  dépend de la largeur de la fenêtre de coïncidence  $\tau$  et du taux de photons  $N$  mesurés par deux détecteurs a et b :

$$R_{ab} = 2\tau N_a N_b \quad (2.4)$$

Ces coïncidences aléatoires sont supprimées des images dans le processus

de reconstruction à partir de deux méthodes d'estimation des coïncidences aléatoires : soit en retranchant globalement une fraction d'évènements dans l'image à partir de l'équation 2.4 ; soit localement en utilisant une fenêtre de coïncidence retardée. Le principe est de désynchroniser volontairement deux mesures d'évènements et d'estimer le nombre de coïncidences, ce qui correspondra donc à une estimation locale des coïncidences aléatoires. Généralement, ces mesures sont bruitées et un lissage des données est réalisée avant de les intégrer dans le processus de reconstruction des images.

- Autres corrections et calibration de l'activité :

Des corrections de sensibilité et de temps mort des détecteurs doivent être incorporées dans la reconstruction des images. En effet, la sensibilité des détecteurs varie en fonction de la géométrie (angle solide), de l'efficacité des éléments du détecteur (cristaux, photomultiplicateurs) et de la sommation d'évènements détectés par des cristaux voisins (liée au sous échantillonnage dans l'espace des projections). Pour limiter les artefacts, une étape de normalisation doit être réalisée pendant la reconstruction des images. Cette normalisation consiste à appliquer des facteurs correctifs déterminés lors du calibrage régulier de l'imageur. En général, on utilise une source de germanium rotative intégrée au statif.

Le temps mort est une caractéristique propre d'un détecteur à ne pas pouvoir mesurer des évènements distincts pendant un court laps de temps. La statistique de comptage peut ainsi être significativement réduite et induire une dégradation de l'image. Cet effet augmente avec le flux de photons et entraîne une non-linéarité de mesure à fort taux de comptage. On définit donc le temps mort fractionnel d'un système à un taux de comptage donné comme le ratio du taux de comptage mesuré sur le taux de comptage qui aurait dû être obtenu si le système avait une réponse linéaire. La correction du temps mort implique d'établir un tableau de correspondance de facteurs de correction de temps mort en fonction d'activités bien définies.

Enfin, l'objectif final de la reconstruction est de fournir une information sur l'activité contenue dans chaque volume élémentaire de l'imageur. Une étape de **calibrage** de l'imageur avec un fantôme rempli uniformément d'une quantité de radioactivité définie à un instant  $t$  est nécessaire pour



faire correspondre le nombre d'évènements mesuré avec la radioactivité réelle. Ceci implique également de fournir au système, outre la quantité d'activité dans le fantôme, l'heure de la mesure de cette activité dans un activimètre. Le système procède à une correction de la décroissance radioactive selon le radioélément utilisé. Ces informations seront également fournies lors des examens sur patients pour une correction de décroissance du FDG injecté.

### 2.3.5 Paramètres de quantification des tumeurs pulmonaires en TEP

#### 2.3.5.1 Unité de quantification en TEP

Nous avons vu précédemment que le reconstituteur convertissait les événements détectés dans une matrice de voxels représentant la radioactivité du traceur, chaque voxel représentant un volume élémentaire. L'unité de quantification sur les images TEP s'expriment donc en  $\text{kBq.mL}^{-1}$ . C'est cette unité qui est en général utilisée pour des expériences sur fantôme. Pour la quantification des images de patients, l'activité volumique est normalisée en fonction de l'activité injectée et du poids du patient, ce qui permet la mesure d'un paramètre pour pouvoir comparer les patients entre eux. Ce paramètre est le standard uptake value ou SUV, s'exprimant en  $\text{g.mL}^{-1}$  :

$$SUV(\text{g.mL}^{-1}) = \frac{Act_{mes.}(\text{kBq.mL}^{-1})}{\frac{Act_{inj.}(\text{kBq})}{poids(\text{g})}} \quad (2.5)$$

avec  $Act_{mes.}$  activité volumique mesurée sur l'image et  $Act_{inj.}$  activité injectée au patient.

#### 2.3.5.2 Artéfacts liés au volume partiel

L'activité mesurée est biaisée par la résolution spatiale limitée de l'imageur et l'échantillonnage des images, ce biais est appelé communément effet de volume partiel. Les phénomènes physiques provoquant ce biais ont été démontrés par Hoffman et al [40] et différentes stratégies ont été développées pour les limiter [114, 104, 29]. Ce phénomène entraîne un effet de flou au niveau des interfaces et une sous estimation de l'activité mesurée pour les structures inférieures à trois fois la résolution spatiale de l'imageur. La résolution spatiale de l'imageur est caractérisée par la largeur à mi-hauteur d'une source ponctuelle

de concentration radioactive très élevée. Celle-ci n'est pas uniforme dans le champ de vue et est mesurée à 1 et 10 cm du centre du champ de vue. Elle est de l'ordre de 5 à 7 mm, elle se dégrade plus on s'écarte du centre du champ de vue. Dans tous les cas, l'activité des objets de diamètre inférieur à 15-20 mm sera sous estimée sur les images TEP et les bords de l'objet ne seront pas nets.



### 2.3.5.3 Intensité de fixation des tumeurs

L'interprétation des images par le médecin est subjective et se base également sur un paramètre objectif, c'est-à-dire l'intensité maximale des tumeurs ou  $SUV_{max}$ . Utiliser l'intensité maximale d'une région d'intérêt permet de limiter l'impact des effets du volume partiel. Le  $SUV_{max}$  est mesuré pour la caractérisation des tumeurs, bien que ce paramètre soit controversé [55, 14]. Une étude récente [63] a cependant montré une corrélation marquée entre  $SUV_{max}$ , score histologique et taux de survie à 5 ans de patients ayant un nodule pulmonaire solitaire. Dans leur synthèses bibliographique, Berghmans et al [4] ont identifié dans 11 études sur 13 la fixation maximale des tumeurs comme un facteur de mauvais pronostic de survie pour les patients atteints de CPNPC. L'intensité maximale des tumeurs est également un indicateur pouvant être utilisé dans le cadre de l'évaluation de la réponse à un traitement [39, 66, 57, 58, 53, 16]. La fixation des tumeurs en TEP n'a pas encore été considérée comme un critère de choix par le groupe de travail RECIST pour l'évaluation de la réponse à un traitement. L'examen TEP est malgré tout une méthode d'imagerie reconnue pour déterminer la progression de la maladie [26, 81].

### 2.3.5.4 Définition du volume cible biologique

Le volume de la tumeur est déterminé sur les images TEP. On a vu la notion de GTV à partir de l'imagerie TDM (section 2.2.4), on parle cette fois de volume biologique tumoral ou "biological tumor volume" (BTV). L'intérêt est d'évaluer la réponse à un traitement [43] en complément de la mesure de  $SUV_{max}$  pour améliorer la précision des informations pour établir un pronostic [115]. L'évaluation du volume biologique pour déterminer la réponse à un traitement n'est pas reconnue comme critère suffisamment fiable sans standardisation [26], mais de nombreux travaux sont en cours pour démontrer son intérêt [125, 115]. Préciser la balistique de radiothérapie pour différencier les tumeurs de l'atélectasie ou déterminer les ITV à irradier, planifier un traitement pour traiter des nodules indécélables sur l'examen TDM [75] sont les autres intérêts de délinéer les volumes biologiques tumoraux. De nombreuses études montrent l'importance

d'inclure la délimitation des tumeurs en TEP dans le plan de traitement de radiothérapie pour préciser le volume à irradier [75, 35], ou envisager des escalades de doses [116]. De très nombreuses méthodes de segmentation automatique ou semi-automatique ont été développées sans qu'aucune ne fasse consensus ou soit proposée aux utilisateurs par les constructeurs. Citons les principaux travaux, la liste étant loin d'être exhaustive [18, 121, 38, 89, 27, 1, 33]. Les méthodes les plus utilisées sont basées sur un seuillage adaptatif en pourcentage de l'activité maximale détectée dans la tumeur, tenant compte de l'activité environnante. L'absence de consensus d'une méthode en particulier est liée à de nombreux facteurs tels que l'effet de volume partiel, l'hétérogénéité des tumeurs, la variation du rapport signal à bruit, la variabilité de la reconstruction des images entre les centres et l'absence d'un gold standard empêchant la validation des différentes méthodes.

#### 2.3.5.5 Cinétique de fixation du traceur

Une autre méthode de quantification des images est d'évaluer la cinétique de fixation du traceur en fonction du temps, sachant que les tumeurs captent le FDG sur une longue période en comparaison avec les tissus sains. La méthode se base sur le fonctionnement d'un modèle bi-compartimental, le taux de fixation auquel le traceur est transféré d'un compartiment à l'autre est décrit par des équations différentielles de premier ordre [120]. Le taux de métabolisme du glucose peut en être déduit par différents modèles d'estimation et est reconnu comme étant un paramètre plus robuste qu'une mesure de  $SUV_{max}$ , extraite d'une image acquise à un instant donné. Cette méthode est utilisée pour l'évaluation de la réponse à un traitement [39, 57, 58, 53]. Son principal inconvénient est la difficulté de mise en oeuvre dans un environnement clinique car elle implique une acquisition dynamique sur de longues périodes (60 min en général). Cette méthode de quantification est recommandée lorsque la TEP au FDG est utilisée pour évaluer l'efficacité de nouveaux traitements dans des protocoles de recherche clinique.

#### 2.3.5.6 Incertitudes des mesures

Les paramètres de quantification précédemment décrits sont soumis à des incertitudes de mesure. Celles-ci sont difficilement quantifiables et elles dépendent de nombreux facteurs : effet de volume partiel, estimation imparfaite des rayons diffusés, coïncidences aléatoires, sous-échantillonnage des sinogrammes, filtrage des données lors de la reconstruction, nombre d'itérations insuffisant pour la convergence de l'algorithme de reconstruction, absence de gold standard pour

l'évaluation des méthodes de segmentation... Ces incertitudes sont à prendre en compte et peuvent constituer des freins pour démontrer une amélioration de cette technique d'imagerie par les méthodes que nous présentons dans la partie II.

## 2.4 Reconstruction tomographique

Pour les deux systèmes d'acquisition TEP et TDM, les données acquises sont représentées respectivement par des ensembles de LOR ou de projections, traversant dans toutes les directions le champ de vue de l'imager. Les données acquises représentent ainsi le décompte de photons  $X$  détectés ou annihilation  $\gamma$  le long de chaque projection ou LOR. Considérant un grand nombre de projections ou LOR, ces données représentent la transformée de Radon du volume imagé, qu'on peut écrire sous la forme 2.6 :

$$p(u, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dv \quad (2.6)$$

où  $x$  et  $y$  représentent les coordonnées d'un repère cartésien fixe,  $u$  et  $v$  sont les coordonnées d'un repère tournant qui forme un angle  $\theta$  avec le repère fixe.

La reconstruction de l'image consiste alors à calculer l'inversion de la transformée de Radon à partir de ces données [96]. Il existe deux grandes familles de méthodes pour résoudre ce problème : la méthode analytique et les méthodes itératives.

### 2.4.1 Méthode analytique

En se plaçant dans le cas continu, le problème de l'inverse de la transformée de Radon admet une solution analytique appelée rétroprojection filtrée 2.7 :

$$f(x, y) = \int_0^\pi \hat{p}(u, \theta) d\theta \quad (2.7)$$

où  $\hat{p}(u, \theta)$  est la projection filtrée et correspond à la transformée de Fourier inverse de la transformée de Fourier de la projection, multipliée par un filtre rampe. Le filtre rampe n'est pas suffisant pour atteindre une reconstruction tomographique satisfaisante car il amplifie le bruit dans les images. Ainsi, on lui associe un filtre lissant permettant de limiter ce bruit. Cette méthode de reconstruction n'est donc pas optimale mais elle reste la plus utilisée en TDM en raison de sa rapidité et sa facilité de mise en oeuvre. Elles donnent des résultats

satisfaisants dans le cas de données à fort rapport signal sur bruit. Elles sont en revanche peu robustes et mal adaptées aux données bruitées comme en TEP.

## 2.4.2 Méthodes itératives

On peut exprimer le problème de la transformation de radon sous forme d'un système linéaire 2.8.

$$p(u, \theta) = A \cdot f(x, y) \quad (2.8)$$

où  $A$  est une matrice avec  $a_{ij}$  la probabilité que la projection  $p_i$  provient du pixel  $f_j$ .  $A$  est dépendant de la géométrie du système. La reconstruction tomographique consiste alors à déterminer  $f$  en résolvant le système 2.8. L'inversion de la matrice  $A$  permettrait de déterminer  $f$  à partir de  $p$  mais celle-ci n'est pas réalisable en pratique en raison d'une matrice rectangulaire et du bruit, qui rend le problème mal conditionné. Deux familles d'algorithmes itératifs ont été proposées pour ce système : algébriques et statistiques.

### 2.4.2.1 Méthodes géométriques

Dans ces méthodes, les images sont reconstruites en résolvant l'ensemble des équations linéaires issues du système de l'équation 2.7 par un processus itératif. On peut citer les méthodes ART (Algebraic reconstruction technique) et SIRT (simultaneous iterative reconstruction technique), dont l'objectif est de minimiser  $\|p - A \cdot f\|^2$ . Ces méthodes sont décrites dans [6]. Elles sont très peu utilisées en pratique car elles ne prennent pas en compte le bruit. Elles ont été supplantées par les méthodes statistiques.

### 2.4.2.2 Méthodes statistiques

Les méthodes statistiques se fondent sur un modèle statistique du phénomène aléatoire étudié et intègrent des corrections liées à la physique des rayonnements et détecteurs. La reconstruction est formulée comme un problème d'optimisation. La fonction à optimiser mesure la similarité entre les projections réelles et les projections obtenues par reconstruction. Plusieurs algorithmes statistiques ont été développés : maximisation de vraisemblance EM, Maximum a posteriori MAP, One-step late OSL. Une revue de la littérature sur les algorithmes de reconstruction peut être trouvée dans [99]. OSL et MAP sont rarement utilisés en pratique clinique courante. La méthode ML-EM (Maximum Log-likelihood Expectation maximization) [111] comprend l'algorithme le plus



## 2.5. IMPACT DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES SUR LA QUANTIFICATION DES TUM.

utilisé. L'algorithme EM s'écrit sous la forme 2.9, dans laquelle on constate que le caractère statistique n'apparaît pas explicitement :

$$f_i^{(n+1)} = \frac{f_i^{(n)}}{\sum_j a_{ij}} \times \sum_j \left( a_{ij} \cdot \frac{p_j}{p_j^{(n)}} \right) \quad (2.9)$$

On cherche à estimer la valeur des voxels des images à partir des projections du sinogramme. L'algorithme converge par  $n$  itérations successives. Les voxels estimés sont projetés et les projections obtenues sont comparées aux projections mesurées. La maximisation de vraisemblance revient à minimiser les différences entre les projections estimées et celles mesurées, en considérant les projections comme des variables aléatoires poissonniennes. L'algorithme est particulièrement lent par rapport aux algorithmes analytiques et la méthode a été améliorée par la méthode OSEM. il s'agit de classer les projections en sous-ensembles ordonnés et d'appliquer successivement ML-EM à ces sous-ensembles [44].

## 2.5 Impact des mouvements respiratoires sur la quantification des tumeurs en TEP/TDM

Les mouvements respiratoires entraînent des artéfacts différents sur les images de chaque modalité d'imagerie. La superposition imparfaite des données d'imagerie acquises par les deux modalités d'imagerie entraîne des biais dans la quantification des images TEP. Les différents artéfacts sont décrits par Nehmeh et Erdi [82].

### 2.5.1 Artéfacts en TDM

Le mouvement respiratoire entraîne des artéfacts sur les images TDM. La cause principale de ces artéfacts est l'interaction dynamique entre l'acquisition transaxiale et le mouvement asynchrone des tumeurs et du tissu normal. Les artéfacts apparaissent le plus souvent au niveau d'interfaces mobiles, par exemple à l'interface poumon/diaphragme. Des distortions et discontinuités du diaphragme peuvent apparaître. Les tumeurs peuvent également être séparées en deux parties distinctes. La figure 2.12a montre une discontinuité du diaphragme, "masquant" une partie du lobe inférieur du poumon.

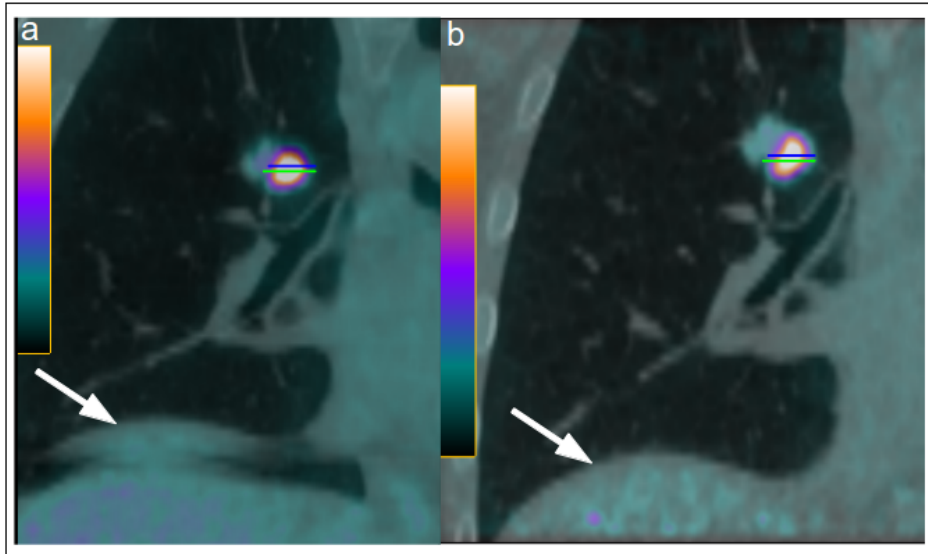


FIGURE 2.12 – Artéfacts dûs à la respiration sur des images TEP/TDM fusionnée. a - acquisition en respiration libre, la flèche montre une discontinuité de l'interface diaphragme/poumon liée à l'acquisition TDM. La tumeur semble élargie (trait vert) par rapport à la tumeur acquise avec limitation du mouvement (trait bleu); b - Image TEP/TDM avec limitation du mouvement.

### 2.5.2 Artéfacts en TEP

L'acquisition TEP dure plusieurs minutes, l'image reconstruite est donc une image moyennée capturant l'activité métabolique des tissus mus par les mouvements involontaires du patient sur de nombreux cycles respiratoires. En fonction de l'amplitude du mouvement respiratoire, le flou des images s'accompagnent d'une dégradation du contraste et d'une surestimation des volumes des lésions. Le signal des lésions baisse alors que le signal du tissu environnant reste identique et le rapport signal lésion sur signal tissu environnant baisse. Le flou constitue un étalement de l'activité et les lésions peuvent apparaître plus larges qu'elles ne le sont en réalité (figure 2.12a et b).

### 2.5.3 Artéfacts en TEP/TDM

Les différents artéfacts dans les deux modalités d'imagerie ont pour conséquence l'alignement imparfait des images fonctionnelle et métabolique. Celui-ci peut causer des artéfacts de quantification sur les images TEP, en raison de

## 2.5. IMPACT DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES SUR LA QUANTIFICATION DES TUM.

l'utilisation des données TDM pour corriger les données TEP de l'atténuation et du rayonnement diffusé. Un mauvais alignement peut ainsi entraîner une sous-estimation de l'activité liée à une mauvaise correction d'atténuation ou inversement une fixation sur-estimée d'un tissu sain liée à la correction d'atténuation d'un tissu plus dense. Pour conclure, l'importance des artéfacts sera variable en fonction de l'amplitude du mouvement respiratoire du patient et de la localisation des tumeurs (figure 1.6) pour les deux modalités d'imagerie.

Nous allons aborder dans le chapitre suivant les techniques disponibles pour limiter les effets du mouvement respiratoire et limiter ainsi les artéfacts sur les images TEP et TDM.



# Chapitre 3

## Limitation du mouvement respiratoire en TEP/TDM

### 3.1 Préambule

Nous avons vu dans la section 2.5 les effets du mouvement respiratoire, variables selon les patients et la localisation des tumeurs (section 1.2.3). Pour réduire les artéfacts induits par ce mouvement sur les images TEP/TDM, il est nécessaire de le limiter. L'action de limiter ne signifie pas une limitation physique des mouvements involontaires ce qui supposerait l'arrêt de fonctions vitales du patient. Ce que nous entendons ici par *limiter le mouvement* est en fait une limitation virtuelle de celui-ci par un échantillonnage du mouvement en plusieurs images. Dans la section 1.3.2, nous avons présenté les deux techniques employées pour prendre en compte les mouvements respiratoires pendant les examens d'imagerie TEP/TDM : les techniques par asservissement et les techniques par synchronisation.

Dans les techniques par asservissement, l'objectif est d'acquérir des images lors d'un état stationnaire des structures pulmonaires en limitant le mouvement à une amplitude respiratoire donnée. Les intérêts de cette technique pour les cliniciens sont de limiter les effets du flou pour une quantification précise de la fixation des tumeurs et de planifier un traitement de radiothérapie dans les conditions de blocage respiratoire.

Dans les techniques par synchronisation respiratoire (TEP/TDM 4D), l'objectif est d'acquérir des images dans différents états stationnaires correspondant à différents états respiratoires. Les intérêts de cette technique sont identiques à

ceux des techniques par asservissement, à la différence près que la planification des traitements de radiothérapie peuvent s'envisager en respiration libre et par des méthodes avancées telles que par tracking respiratoire ~~ou par escalade de dose~~. Cela permet une mesure de la distribution spatiale de la tumeur sur plusieurs phases de son mouvement. Un autre intérêt de l'examen TEP/TDM 4D est qu'il peut permettre d'améliorer la quantification des tumeurs en TEP par des techniques de recalage. Les intérêts du recalage en TEP/TDM sont décrits dans [105]. De nombreux travaux ont été menés [68, 22, 98, 61, 60, 100, 36] et ont montré qu'il était possible d'obtenir des images à rapport signal sur bruit équivalent aux examens non synchronisés tout en éliminant les effets de flou et en réduisant le temps d'acquisition significativement.

L'objectif de ce travail est de contribuer à l'amélioration du diagnostic, du suivi et de la planification des traitements du cancer pulmonaire. Les contributions envisagées sont orientées pour être applicables directement sur des données cliniques. Nous avons donc orienté notre recherche sur l'optimisation des techniques de synchronisation de l'examen TEP/TDM à la respiration et sur les méthodes de tri des données. Cette étape de mise en cohérence tient une place prépondérante avant le processus de reconstruction des images. Celui-ci n'est pas rendu accessible par le fabricant de l'imageur et nous n'avons donc pas orienté la recherche sur la reconstruction et le recalage d'images 4D. Dans la suite du chapitre, une revue des dispositifs de synchronisation, des techniques de limitation du mouvement et de leur impact dans la quantification des tumeurs sont décrits. La table 3.1 résume les différents dispositifs et techniques de tri utilisés en TEP/TDM. Les principales études cliniques réalisées sont également identifiées dans cette table et leurs résultats sont présentés dans la table 3.2.

## 3.2 Techniques permettant la mesure du signal respiratoire en TEP/TDM

Deux grands types de techniques permettent d'obtenir le signal respiratoire du patient pendant l'examen TEP/TDM : les dispositifs externes reposant sur la mesure de divers phénomènes, et l'estimation par des algorithmes à partir des données d'imagerie.

### 3.2.1 Techniques par dispositifs externes

Les dispositifs externes commercialisés pour limiter le mouvement en TEP/TDM mesurent le mouvement abdominal externe des patients soit par caméra optique, soit par ceinture de pression. D'autres systèmes ont été développés et reposent sur la mesure du flux d'air respiré par le patient pendant l'examen.

#### 3.2.1.1 Système par caméra optique

Le système le plus utilisé en clinique courante est le système RPM (Real-time Position Management, Varian, Palo Alto, USA) [83, 93, 85]. Son fonctionnement consiste à filmer, à l'aide d'une caméra infra-rouge, un boîtier posé sur l'abdomen du patient comportant deux marqueurs réfléchissants (figure 3.1). Le boîtier est mu par les mouvements respiratoires du patient, la caméra filme le mouvement du boîtier et un logiciel calcul en temps réel le déplacement du centroïde du marqueur réfléchissant. En général, le boîtier est placé sur l'abdomen du patient, le mouvement n'étant pas suffisamment ample sur le thorax. Le logiciel permet également de visualiser et enregistrer le signal respiratoire du patient. Ce système est commercialisé par les trois principaux constructeurs d'imageur TEP/TDM (Siemens Medical Solutions, Philips Healthcare, General Electric Healthcare).

#### 3.2.1.2 Système par capteur de pression

Le deuxième système le plus fréquemment employé est une ceinture abdominale Anzai AZ-733V [77] commercialisée par la société Anzai Medical (Tokyo, Japon). La ceinture élastique placée autour de l'abdomen mesure les variations de pression pendant l'examen grâce à un capteur de force (figure 3.2). Une interface permet d'afficher le signal respiratoire déduit des variations de pression dus aux mouvements respiratoires. Ce système équipe des imageurs TEP/TDM commercialisés par les sociétés Siemens Medical Solution et Philips Healthcare.

#### 3.2.1.3 Avantages et inconvénients des dispositifs de mesure du signal respiratoire couramment employés

Les avantages des dispositifs de mesure sont leur relative simplicité d'utilisation et leur disponibilité sur les imageurs actuels. Ils nécessitent peu ou aucune d'intervention de l'utilisateur pendant les examens. **Il n'y a pas eu à notre connaissance d'étude menée évaluant la précision de la synchronisation respiratoire.** Un autre défaut de ces dispositifs est le postulat reposant sur le



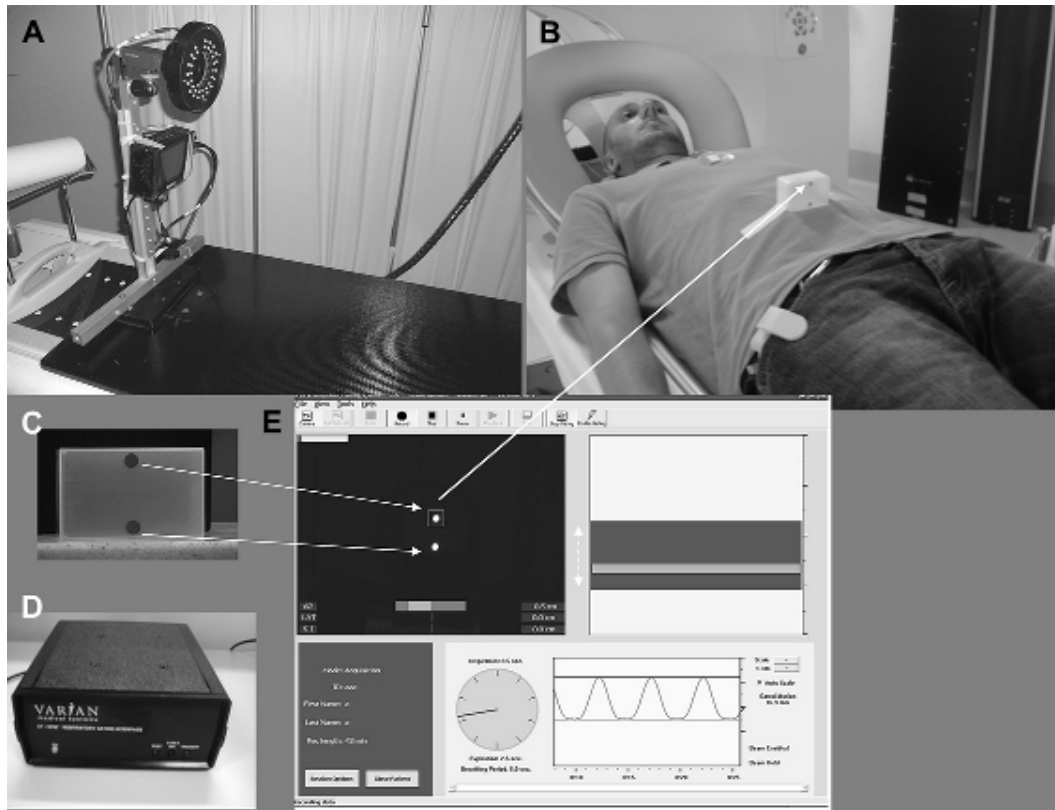


FIGURE 3.1 – Systèmes de détection du mouvement abdominal externe par RPM. Le système RPM comprend une caméra infra-rouge (A), un boîtier avec marqueurs (C) placé sur l’abdomen du patient (B). Le système mesure le signal respiratoire par la détection automatique d’un marqueur réfléchissant (E) et émet des signaux de synchronisation par un boîtier externe (D). D’après [5].

fait qu’une mesure de mouvement abdominal externe est directement corrélée au mouvement des tumeurs. Hoisak et al [41] ont montré une mauvaise corrélation entre ces deux mouvements. Un autre inconvénient est leur coût, de **quelques dizaines de milliers d’euros**.



#### 3.2.1.4 Autres dispositifs de mesure du signal respiratoire

D’autres systèmes ont été développés sans commercialisation dédiée aux imageurs TEP/TDM. Des systèmes spirométriques comme le système VMM 400 (Interface associates, Laguna niguel, USA) [69, 71, 72] ou le système S/5 anesthesia monitor (General Electric Healthcare, Waukesha, USA) [90] ont été



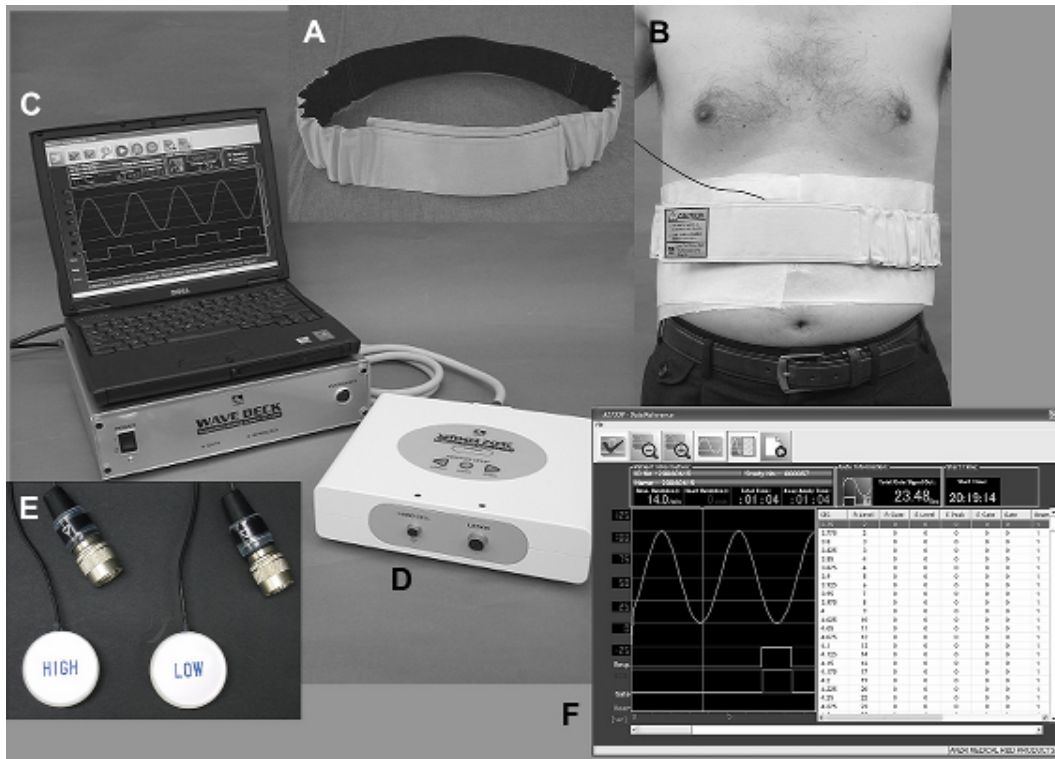


FIGURE 3.2 – Systèmes de détection du mouvement abdominal externe par ceinture Anzaï. Une ceinture (A) est placée autour de l’abdomen du patient (B). La pression abdominale est mesurée par des capteurs de charge (E), convertie en signal numérique par un boîtier externe (D) relié à un ordinateur (C). Une interface affiche le signal respiratoire (F). D’après [5].

utilisés respectivement pendant les examens TDM et TEP pour mesurer directement le flux d’air respiré par le patient. Un système de synchronisation respiratoire par capteur de température a été également fabriqué et employé pour mesurer la température de l’air respiré par le patient pendant des examens TEP ; l’air inspiré et expiré n’ayant pas la même température [10]. Tous ces systèmes ont été en général employés soit pour synchroniser l’examen TEP, soit l’examen TDM. Le processus de synchronisation étant différent entre les deux modalités d’imagerie (section 3.4.1), ces systèmes n’ont jamais été développés pour synchroniser les examens TEP et TDM.

### 3.2.2 Techniques par analyse des données brutes

Des techniques ont émergé récemment pour estimer le signal respiratoire à partir des données d'imagerie. Sur les données TDM, Rit et al [103] ont démontré la méthode pour extraire le signal respiratoire à partir d'acquisitions *cone-Beam*. Des auteurs l'ont estimé sur des données TEP à partir de mesures locales de déplacements des tumeurs [54, 12] ou à partir de mesures concernant toutes les données [107, 12]. Les méthodes consistent à échantillonner des sinogrammes toutes les 100 à 200 ms à partir du fichier mode liste, puis à les analyser soit avec des régions d'intérêts [54, 12], soit par analyses spectrales [107], soit avec des statistiques de comptage par coupe [12]. Ces méthodes ont été validées en comparant l'estimation des signaux respiratoires aux signaux mesurés par les dispositifs de détection du mouvement respiratoire (RPM, ceinture Anzai). L'avantage de ces méthodes est l'absence d'utilisation de dispositif externe de mesure pendant l'examen. On peut trouver plusieurs inconvénients de celles-ci. D'abord, l'effet de sous-échantillonnage temporel du signal n'a pas été évalué par rapport aux dispositifs de mesures externes. Les méthodes de mesure locale implique la présence de structures hyperfixantes dans les données, et donc la mesure du signal respiratoire pour des patients ayant un nodule solitaire sans hyperfixation semble non réalisable. Ces méthodes de mesure ne permettent pas de traiter les images TDM sauf celles décrites par Schleyer et al [107]. Enfin, le protocole d'examen TEP à utiliser n'a pas été décrit précisément et ces méthodes ne sont pas ce jour proposées pour une utilisation en clinique courante par les constructeurs d'imageur.

## 3.3 Méthodes de limitation du mouvement en TEP/TDM

### 3.3.1 Asservissement de l'acquisition TEP/TDM à la respiration

Dans les techniques par asservissement, l'acquisition TEP est déclenchée à partir de l'amplitude du signal respiratoire du patient. On peut recenser deux états physiologiques pendant lesquels les données d'imagerie sont acquises : le blocage inspiratoire profond volontaire ou la respiration libre.

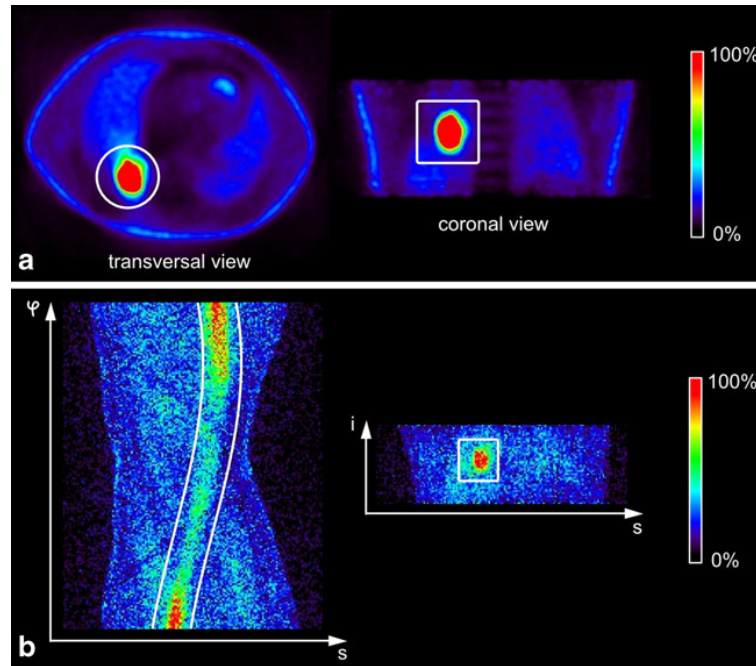


FIGURE 3.3 – Estimation du signal respiratoire par analyse des données brutes. L’analyse du mouvement de la tumeur dans l’espace des projections permet d’estimer le signal respiratoire avec un échantillonnage de 200 ms. D’après [13].

### 3.3.1.1 Technique par blocage de la respiration en inspiration forcée

Dans le premier cas de figure, il est demandé au patient d’inspirer profondément et de retenir sa respiration 20 à 30 s. Le déclenchement de l’acquisition est alors réalisé (figure 3.4a) soit par un opérateur visualisant le signal respiratoire du patient [84], soit par le dispositif externe de mesure de la respiration par l’intermédiaire de signaux électriques envoyés vers le système d’imagerie [88]. En fonction des protocoles, les acquisitions peuvent être répétées ou pas pour augmenter la statistique de comptage en TEP avant la reconstruction d’images. Le rapport de l’association américaine de physique médicale rapporte qu’environ 60% des patients ne peuvent pas reproduire précisément les manœuvres de blocage inspiratoire à une amplitude donnée [52], ce qui rend cette technique fastidieuse en TEP et utilisable que pour une faible proportion de patients.

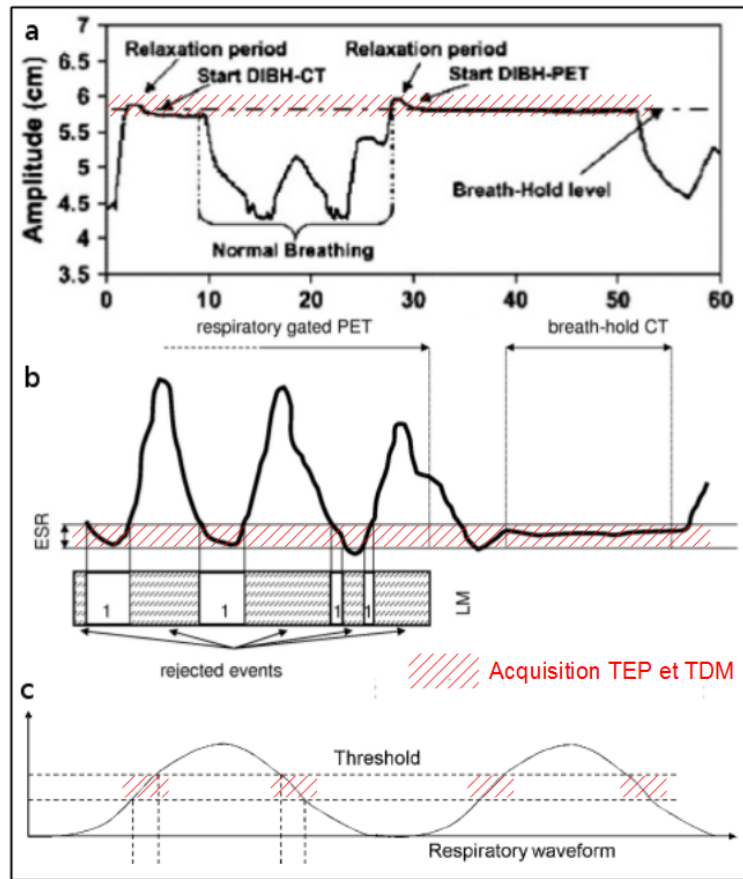


FIGURE 3.4 – Méthodes d’acquisition TEP/TDM asservies à la respiration. a- blocage respiratoire en inspiration bloquée (d’après [82]); b- acquisition des données pendant la période de quiescence respiratoire (d’après [31]); c- acquisition des données TEP à une amplitude définie à partir de l’examen TDM (d’après [17]). Pour chaque méthode, les données TEP et TDM sont acquises pendant les phases représentées par des hachures rouges.

### 3.3.1.2 Mesure des données pendant la période de quiescence respiratoire

Dans le cas des acquisitions en respiration libre, plusieurs méthodes ont été développées et permettent l’acquisition des données à partir de différentes amplitudes respiratoires. Des équipes [31, 67] ont proposé d’acquérir les données d’imagerie en fin d’expiration (figure 3.4b) en prédéfinissant une gamme d’amplitude respiratoire ou en se basant sur le choix de la gamme d’amplitude

à partir d'histogramme cumulé.

### 3.3.1.3 Mesure des données à une amplitude définie à partir de l'examen TDM

La méthode développée par Chang et al [17] repose quant à elle sur l'acquisition des données TEP à partir d'une gamme d'amplitude dans laquelle les images TDM ont été acquises, afin d'optimiser la superposition des images issues des deux modalités d'imagerie (figure 3.4c). Chang et al [17] ont reporté que le signal respiratoire des patients dérivait au cours du temps et que cela pouvait altérer leur méthode. Ils ont remarqué que cette dérive était minimisée si l'examen asservi à la respiration était réalisé après l'examen en respiration libre.

### 3.3.1.4 Avantages et inconvénients des techniques par asservissement

Quelque soit l'amplitude considérée, l'avantage des techniques par asservissement est de limiter le mouvement respiratoire sans artéfacts liés à l'irrégularité de la fréquence respiratoire. La gamme d'amplitude est réglable par l'opérateur, celui-ci peut donc contrôler la qualité de l'examen. L'interprétation des images est également simplifiée, le médecin n'ayant qu'un volume d'images à interpréter. La technique est utilisable pour le détournage des volumes tumoraux cibles pour la radiothérapie si le mode d'asservissement est également choisi pour le traitement. Le principal inconvénient de la technique est l'absence d'information recueillie sur la trajectoire de la tumeur pendant la respiration du patient. On ne peut donc pas envisager d'utiliser l'examen pour la simulation de traitements de radiothérapie en respiration libre ou avec technique de tracking. Ces méthodes, excluant une proportion significative de données d'imagerie, ne permettent pas non plus d'envisager d'améliorer la quantification des images TEP à posteriori par recalage d'images acquises à différentes amplitudes respiratoires. L'acquisition doit être répétée et cumulée avec les précédentes pour permettre une quantification d'activité et volume tumoral avec la technique par blocage inspiratoire. Ces manoeuvres peuvent rendre pénible l'examen pour des patients présentant des difficultés respiratoires [52]. Ceci peut aussi impliquer l'utilisation des systèmes vidéo/audio pour ordonner au patient de respirer selon des conditions particulières [5]. Pour les autres techniques acquérant les données à d'autres amplitudes respiratoires, la durée d'acquisition doit être longue pour cumuler suffisamment d'évènements TEP.



TABLE 3.1 – Résumé des différentes techniques de tri et matériels utilisés en TEP/TDM et des études cliniques associées décrites dans la table 3.2. Asserv. : méthodes de limitation du mouvement par asservissement à la respiration; Données br. : estimation du signal respiratoire à partir des données d'imagerie TEP; Insp. bloq. : inspiration profonde bloquée; Ampl. TDM : tri par amplitude à partir d'une amplitude respiratoire définie à partir de l'examen TDM.

	Matériel	Type de tri	Implémentation	Etudes cliniques
Asserv.	RPM	Insp. bloq.	Nehmeh et al [84]	Meireilles et al [79]
	Anzai	Quiescence	Fin et al [31]	Daouk et al [19]
	Anzai	Ampl. TDM	Chang et al [17]	Chang et al [17]
synchronisation (4D)	RPM	Phase	Nehmeh et al [83]	Lupi et al [73]
	Ceinture			Werner et al [128]
				Garcia et al [124]
			Lamb et al [62]	
	Anzai	Amplitude	Dawood et al [20] (uniquement TEP)	Dawood et al [21] (uniquement TEP)
Données br.		Phase	Kesner et al [54]	
		Amplitude	Buther et al [12] Schleyer et al [107]	Buther et al [12] Schleyer et al [108]



### 3.3.2 Acquisition TEP/TDM synchronisée à la respiration

Contrairement aux techniques par asservissement, les examens TEP/TDM synchronisés à la respiration enregistrent en continu les données d'imagerie et le signal respiratoire du patient. Pour cette raison, l'examen est dénommé TEP/TDM 4D dans la littérature, avec trois dimensions spatiales et une dimension temporelle. Les données d'imagerie sont alors partitionnées en sous-ensembles, qu'on appelle bins, en fonction de la phase ou de l'amplitude respiratoire (figure 3.4).

Les constructeurs d'imageur ont implémenté pour les deux dispositifs externes (RPM et ceinture Anzai) un mode de partitionnement *prospectif* en phase pour les données TEP, c'est-à-dire que *les données sont triées à la fin de l'acquisition sans intervention de l'opérateur à partir de signaux de synchronisation déterminés en temps réel*. Une équipe a proposé un partitionnement des données TEP *rétrospectif*, pour améliorer la cohérence du partitionnement [20] (section 3.4.2). *Les données sont alors triées après l'acquisition à partir du signal respiratoire*. Pour les techniques estimant le signal respiratoire à partir des données d'imagerie, le partitionnement est par nature *rétrospectif*.

Concernant les coupes TDM, le tri des coupes implémenté par les constructeurs est *rétrospectif* et en phase en raison de la nature *discontinue* de l'acquisition des coupes. Le tri des images en bins consiste à choisir les coupes les plus pertinentes pour chaque bin.

L'avantage des techniques par synchronisation respiratoire est leur capacité à compenser le mouvement respiratoire dans les images mais aussi de fournir des informations sur la trajectoire de la tumeur au cours de la respiration. Ces informations permettent aux radiothérapeutes d'envisager plusieurs stratégies de traitement. Les inconvénients sont liés à la plus grande quantité d'images à interpréter en fonction du nombre de bins acquis et à l'absence de contrôle de qualité du partitionnement des données en mode *prospectif* (section 3.4.3).

## 3.4 Techniques de tri des données TEP/TDM synchronisée à la respiration

Avant de reconstruire des images avec moins d'artéfacts liés au mouvement respiratoire, deux types de tri des données sont réalisés : par phase et par am-

plitude. Les techniques d'asservissement sont utilisées pour trier les données pour une certaine amplitude respiratoire et ont été décrites dans la section 3.3.1. Nous décrivons dans cette section les techniques de partitionnement par phase et amplitude utilisées dans les examens TEP/TDM synchronisées à la respiration. Elles ont été extensivement décrites par Dawood et al [20] concernant le tri des données TEP. Pour le tri des coupes TDM, la méthode utilisée est uniquement rétrospective par phase respiratoire. Le tri en amplitude des coupes TDM a été implémenté très récemment par un constructeur [64], mais n'a pas été intégré à l'imagerie TEP/TDM.

### 3.4.1 Tri des données par phase respiratoire

Ce type de tri 4D est le seul utilisé en routine clinique. Il est illustré sur la figure 3.6. Les deux sous-sections suivantes présentent le processus de synchronisation et l'acquisition des images pour les deux modalités d'imagerie.

#### 3.4.1.1 TEP 4D trié par phase respiratoire

Les données TEP sont triées à partir d'un point de référence pour chaque cycle respiratoire, dans la majorité des cas le pic inspiratoire. Le dispositif de synchronisation émet un signal (TTLout) pour chaque pic inspiratoire détecté vers le système d'acquisition TEP. Les données TEP sont alors triées *prospectivement*. Un bin contient les données acquises sur une gamme de phase respiratoire. Un nombre de bins est choisi (5 ou 6 en général). Une méthode, jamais utilisée à notre connaissance, consiste à prédéfinir une durée fixe pour chaque bin (tri à durée constante, figure 3.5a). Avec ce tri, une partie des données peut ne pas être enregistrée si le produit du nombre de bins par la durée du bin est inférieure à la période respiratoire.

Le partitionnement en phase le plus utilisé (tri à durée variable) repose sur la division de chaque cycle respiratoire, défini entre deux pics inspiratoires consécutifs, en un certain nombre de bins (figure 3.5b). L'avantage d'une telle méthode est de s'adapter aux irrégularités fréquentielles et d'utiliser toutes les données enregistrées lors de l'examen. Une reconnaissance et élimination des cycles aberrants est également possible avec cette méthode. Cependant, le temps d'acquisition est en général fixé entre 10 et 12 minutes, et, pour mesurer environ 2 minutes d'acquisition de données par bin, l'élimination des cycles aberrants n'est pas souhaitable. Après le tri en bins, les données TEP sont reconstruites avec le même protocole de reconstruction utilisé pour les examens non synchronisés à la respiration. La correction d'atténuation est réalisée à



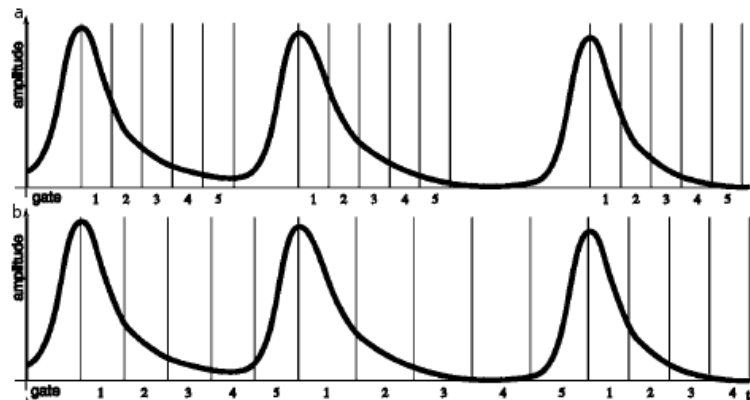


FIGURE 3.5 – Tri des données en fonction de la phase respiratoire. a - tri à durée constante; b - Tri à durée variable. D'après [20].

partir des coupes TDM 4D correspondantes, dont les protocoles d'acquisition et tri sont décrits dans la section suivante.

#### 3.4.1.2 TDM 4D trié par phase respiratoire

Pour l'imagerie TDM 4D, un tri *rétrospectif* des coupes TDM est réalisé avec la même technique de partitionnement du signal respiratoire, celui-ci se réalisant *après l'acquisition* des images en général dans une interface logicielle dédiée. Concernant l'acquisition des coupes TDM 4D, des différences sont notables par rapport au tri des données TEP :

1. il n'est pas nécessaire de cumuler les données d'imagerie sur de longues périodes pour acquérir une image (une coupe TDM est acquise toutes les 0.5 s) ;
2. les coupes sont acquises séquentiellement pour chaque position de table, et couvrent sur les imageurs actuels une épaisseur de 1 à 4 cm dans le sens CC. Pour couvrir la largeur de la couronne de l'imageur TEP (de 16 à 20 cm), il faut donc acquérir des coupes TDM pour 4 à 20 positions de tables différentes.
3. les coupes sont acquises aléatoirement au cours du cycle respiratoire. L'acquisition doit être répétée sur au moins un cycle respiratoire complet pour acquérir au moins une coupe pour chaque bin ;



Considérant la période respiratoire moyenne des patients (de 3.7 s à 4.3 s) et la résolution temporelle d'acquisition des coupes TDM, de 250 à 1000 coupes TDM doivent être acquises pour pouvoir trier les coupes TDM en 6 phases respiratoires. On parle alors d'acquisition TDM en mode cinématique (**cineTDM**). Pour chaque position de table, l'imageur acquiert donc des coupes toutes les 0.5 s pendant au moins un cycle respiratoire et émet un signal (TTLin) vers un fichier respiratoire. Les coupes TDM sont alors repérées temporellement sur le signal respiratoire par rapport à ce signal TTLin. Les signaux représentant les pics inspiratoires ne sont pas émis par le dispositif de synchronisation vers le système d'acquisition TDM, mais enregistrés dans le fichier respiratoire. On affecte alors à chaque coupe TDM une phase, calculée entre deux pics inspiratoires consécutifs. Les coupes ayant une phase la plus proche de la phase moyenne de chaque bin sont ensuite sélectionnées pour le tri des images. Les coupes de chaque bin des différentes positions de table (couvrant le champ de vue axial de la couronne TEP) sont alors regroupées pour construire autant de piles d'images que de bins. Ce type de tri des images TDM est utilisé par défaut sur les systèmes équipés du système RPM et du logiciel de tri des données TDM commercialisés par la société General Electric (Advantage Window, General Electric Healthcare, Waukesha, USA). Pour la ceinture Anzaï, à notre connaissance, aucune étude de la littérature ne décrit le fonctionnement du tri des images TDM.



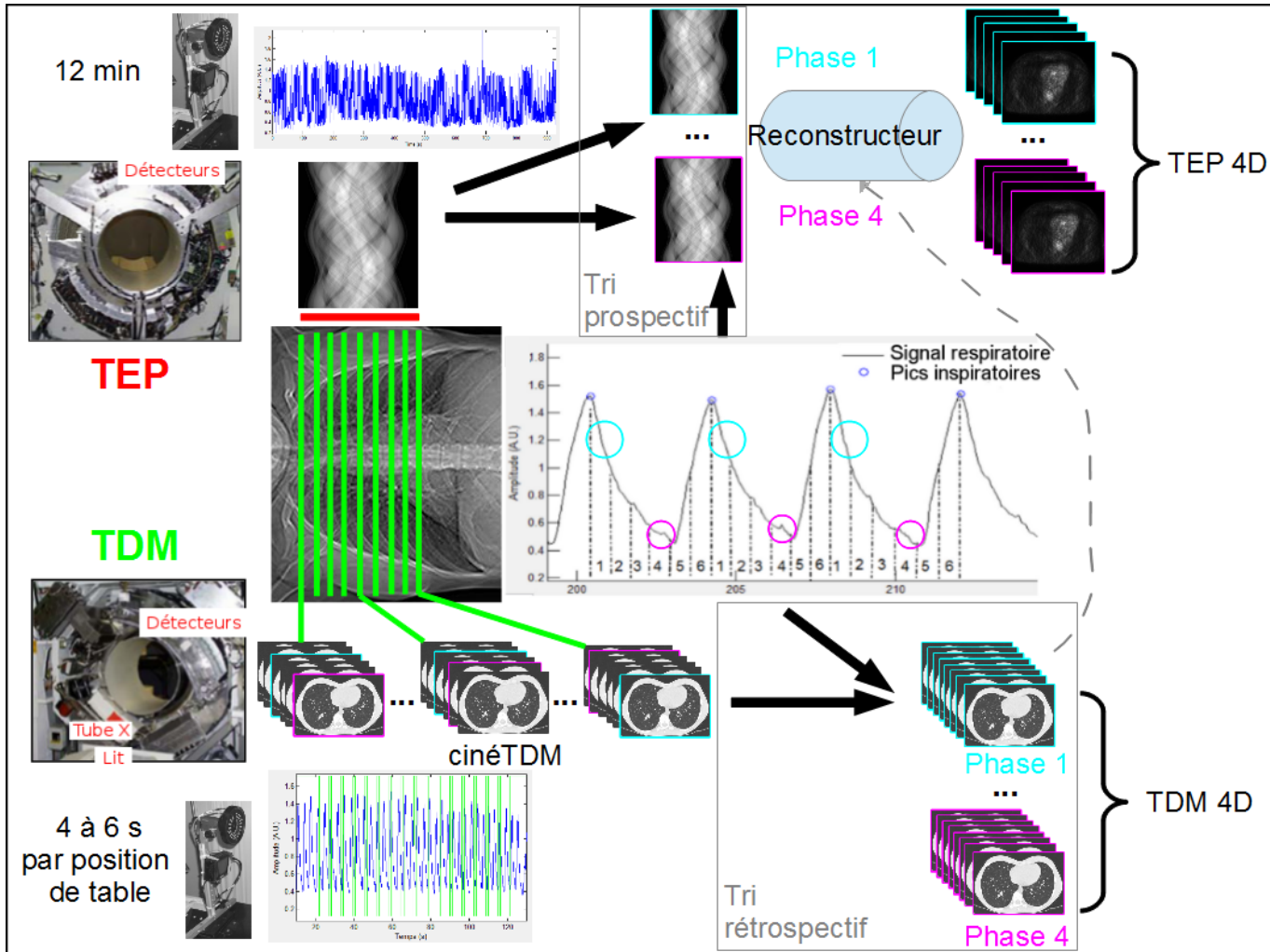


FIGURE 3.6 – Processus d’acquisition et de tri des images TEP/TDM 4D en phase. L’acquisition des coupes TDM est séquentielle pour chaque position de table (trait vert) et le tri des images est rétrospectif. L’acquisition TEP couvre le champ de vue examiné (trait rouge) pendant 12 minutes et les données sont triées prospectivement. Dans les deux cas, un dispositif de synchronisation (ici RPM) trie les acquisitions en six phases respiratoires. Les phases 1 et 4 sont représentées respectivement en couleurs cyan et magenta.

### 3.4.2 Tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire

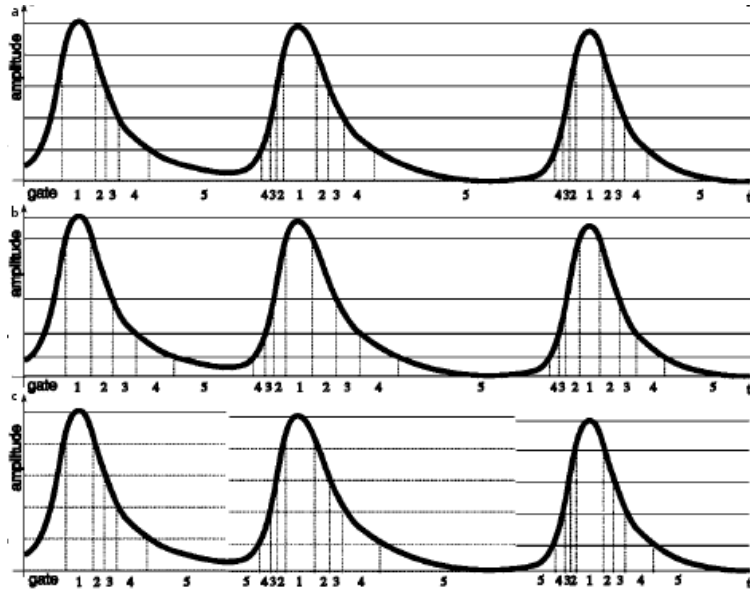


FIGURE 3.7 – Tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire. a - tri à amplitude constante; b - Tri à amplitudes variables; c - tri par phases à amplitude constante. D'après [20].

Le tri des données en fonction de l'amplitude n'est pas implémenté dans les imageurs cliniques. Ces méthodes sont utilisées par quelques équipes à des fins de recherche [20, 107, 12], uniquement en imagerie TEP. On peut les classer en 3 sous-méthodes (figure 3.7) : les méthodes à amplitude constante, les méthodes à amplitudes variables et les méthodes par phase à amplitude constante. Dans le tri à amplitude constante, on considère l'amplitude maximale et l'amplitude minimale de toute l'acquisition, et on divise la différence de ces amplitudes respectives par un nombre de bins souhaité (figure 3.7a). Dans cette méthode, le nombre d'évènements enregistrés peut être différent d'un bin à l'autre, les variations d'amplitude n'étant pas linéaires dans le temps. Dans le tri à amplitudes variables, les gammes d'amplitude pour chaque bin sont déterminées pour que la quantité d'évènements respiratoires enregistrés soit constante d'un bin à l'autre (figure 3.7b). Le principe est de calculer l'histogramme cumulé du signal respiratoire et de déterminer les gammes d'amplitudes pour que le nombre d'évènements soit constant. Dans ce type de tri, les variations d'amplitude varient d'un bin à l'autre. Dans la troisième méthode, chaque cycle respiratoire



est d'abord déterminé à partir de la méthode de tri par phase à durée variable, puis les événements de chaque cycle sont partitionnés par la méthode de tri à amplitude constante (figure 3.7c). Rappelons que ces méthodes de tri par amplitude ont été implémentées uniquement pour les données TEP [20, 91], leurs implémentations n'ont pas été décrites précisément. Les techniques de tri par amplitude pour les examens TDM 4D ont été évaluées et commercialisées pour des applications en radiothérapie récemment [64] mais n'ont pas été utilisées en combinaison avec des données TEP.

Comme Chang et al [17], Dawood et al [20] ont reporté également une dérive du signal respiratoire au cours du temps (figure 3.8) qu'ils ont supposée être en relation avec un relâchement musculaire du patient. Dans le cas d'un relâchement musculaire, on voit que l'amplitude du signal respiratoire chute progressivement. Ils ont émis l'hypothèse qu'une correction de cette dérive pourrait être appropriée avant de trier les données mais l'évaluation menée n'a pas permis de conclure quant à la nécessité d'une correction ou non.

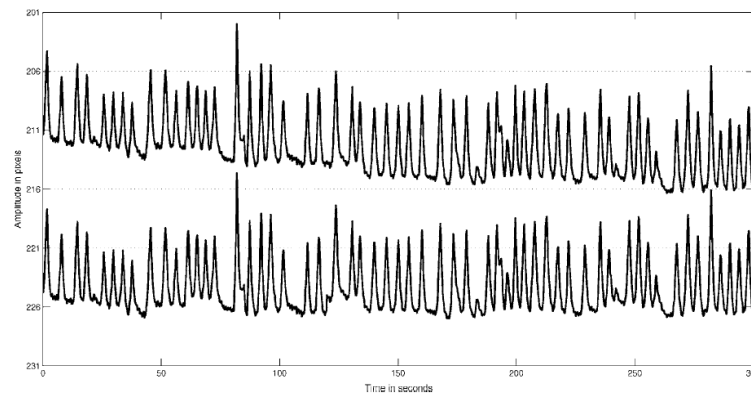


FIGURE 3.8 – Dérive de ligne de base du signal respiratoire d'un patient au cours du temps. Sur le graphique du haut, l'amplitude du signal chute progressivement. Sur le graphique du bas, la dérive du signal a été corrigé. D'après [20].

### 3.4.3 Avantages et inconvénients des méthodes de tri

Les deux sections précédentes ont présenté les différentes méthodes de tri des données en TEP/TDM. La technique de référence est celle du tri par phase à durée variable. Son avantage majeur est son ergonomie. Elle implique une

détection *prospective* des pics inspiratoires, ce qui permet un *tri prospectif* des données TEP. Les coupes TDM sont triées *rétrospectivement* en phases en utilisant la même méthode de détection des pics inspiratoires. L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle ne prend pas en compte les variations d'amplitude respiratoire, ce qui a permis à certains auteurs de supposer une incohérence dans le tri des données en phase. Les méthodes de tri par amplitude ont l'avantage d'améliorer la cohérence des données en prenant en compte l'irrégularité de la fréquence et de l'amplitude du signal respiratoire du patient. Leurs inconvénients sont leur nature *rétrospective*, donc peu ergonomique pour une utilisation en clinique courante et qu'elles impliquent le développement d'outils non commercialisés ce jour. Un autre inconvénient majeur est que ces techniques n'ont pas été évaluées en incluant un tri des coupes TDM en amplitude, donc avec une correction d'atténuation précise. Enfin, l'impact de la correction de dérive de ligne de base du signal respiratoire au cours du temps n'a été évalué que par des mesures de déplacement maximal des tumeurs.


### 3.5 Impact de la limitation des mouvements respiratoires sur la quantification des tumeurs en TEP/TDM

Nous avons passé en revue les différentes méthodes permettant de limiter le mouvement respiratoire sur les examens TEP/TDM. Quelques travaux ont été menés pour évaluer leurs impacts sur la quantification des tumeurs, notamment sur le volume, l'activité des tumeurs et l'amplitude de mouvement détectée. La table 3.2 résume les résultats marquants de quelques équipes. L'équipe de Nehmeh et al [83] a été la première à montrer une diminution du volume tumoral mesuré sur les images TEP jusqu'à 34% par rapport à l'examen TEP non synchronisé. Cette diminution du volume est associée à une augmentation de l'activité mesurée, pouvant aller jusqu'à 159% pour un patient (figure 3.9).

Lupi et al [73] ont montré sur une cohorte de 26 patients une augmentation moyenne de 46% de l'activité maximale des tumeurs après synchronisation respiratoire, le  $SUV_{max}$  augmentant de  $9.2 \pm 6.9 \text{ g.mL}^{-1}$  à  $13.4 \pm 11.4 \text{ g.mL}^{-1}$ . Werner et al [128] ont présenté quant à eux en plus de l'augmentation de fixation des tumeurs, l'impact de la synchronisation respiratoire sur les volumes tumoraux segmentés sur les images de 18 patients. L'augmentation du  $SUV_{max}$  de 22.4% s'accompagnait d'une réduction moyenne de 44.5% du volume tumoral et d'un volume plus proche de celui mesuré sur les images TDM. En

### 3.5. IMPACT DE LA LIMITATION DES MOUVEMENTS SUR LES IMAGES EN TEP/TDM85

TABLE 3.2 – Impact de la synchronisation respiratoire sur la quantification des tumeurs. RL : TEP/TDM en respiration libre; 4D : TEP/TDM 4D; Pop. : nombre de patients dans l'étude;  $SUV_{max}$  : fixation maximale des tumeurs; BTV : volume biologique tumoral; vs : contre.

Auteurs	Phénomènes étudiés	Pop.	Impact sur la quantification après TEP/TDM 4D
Nehmeh et al [83]	$SUV_{max}$ et BTV	1	BTV -34% $SUV_{max}$ +159%
Lupi et al [73]	$SUV_{max}$	26	+46%
Werner et al [128]	$SUV_{max}$ et BTV	18	BTV -44% $SUV_{max}$ +22%
 Garcia et al [124]	Changement de stadification	28	+40% de tumeurs classées en tumeurs malignes après 4D
Daouk et al [19]	Seuil de $SUV_{max}$ pour stadification spécificité sensibilité	28	2.2 RL, 2.0 4D  identique 4D RL 92% 4D vs 83% RL
Dawood et al [21]	Nombre de bins optimal Détection d'amplitude de déplacement maximal	9	6 en phase, 8 en amplitude sous-estimation du déplacement maximal jusqu'à 50% avec tri en phase
Lamb et al [62]	Recouvrement volume TEP sur volume TDM	3	0.68 4D vs 0.47 RL

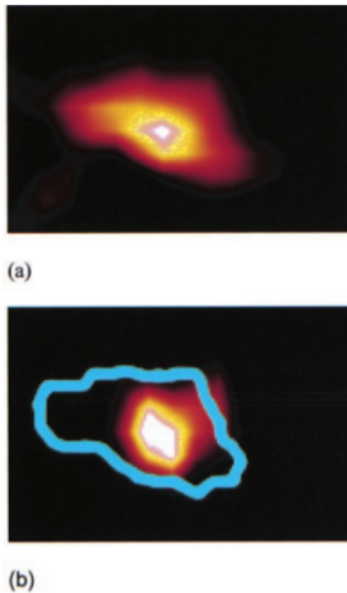


FIGURE 3.9 – Diminution du volume et augmentation de l’activité tumorale mesurée sur les images TEP synchronisée à la respiration par rapport à l’examen TEP conventionnel. a - image TEP en respiration libre ; b - image TEP synchronisée à la respiration. Le contour bleu en b représente le volume estimé de la tumeur sur l’image en respiration libre. D’après [87].

étudiant les images de 28 patients porteurs de tumeurs avec  $SUV_{max}$  inférieur à  $2.5 \text{ g.mL}^{-1}$ , Garcia Vicente et al [124] ont montré que l’augmentation de la fixation tumorale était plus prononcée pour des tumeurs de petite taille. La classification des tumeurs a changé pour 40% des patients, leurs tumeurs ont été classés malignes après l’examen TEP/TDM synchronisé à la respiration en utilisant le seuil  $SUV_{max}$  de  $2.5 \text{ g.mL}^{-1}$ . Daouk et al [19] ont eux cherché à fixer un seuil de  $SUV_{max}$  adaptée à leur technique de tri des données TEP en fin d’expiration en tenant compte de l’histologie de tumeurs de 28 patients. Le seuil de  $SUV_{max}$  a été ainsi estimé à  $2.0 \text{ g.mL}^{-1}$  pour des examens en respiration libre et  $2.2 \text{ g.mL}^{-1}$  pour les examens synchronisés à la respiration. Ils ont également évalué la spécificité et la sensibilité des 2 méthodes d’acquisition. La spécificité était identique pour les 2 méthodes mais la sensibilité était supérieure pour l’acquisition avec mouvement limité (92% contre 83% pour l’acquisition en respiration libre). Les auteurs ont estimé que la performance de l’examen synchronisé n’était pas meilleure pour des tumeurs localisées dans les lobes supérieurs et moyens (spécificité et sensibilité identique à celles obtenues avec



l'examen en respiration libre). Ils ont par contre souligné la meilleure performance en terme de sensibilité de leur technique de limitation du mouvement pour les tumeurs situées dans le lobe inférieur et de dimensions inférieures à 15 mm.

Dawood et al [21] ont évalué l'impact des méthodes de tri pour quantifier l'amplitude du mouvement respiratoire sur les images TEP. Ils ont évalué le mouvement des parois cardiaques sur les images et ont montré que le tri des données en fonction de l'amplitude permettaient une détection plus précise de l'amplitude du mouvement respiratoire par rapport au mode de tri par phase. Ces travaux ont permis de déterminer le nombre optimal de bins (8 et 6 respectivement avec le tri par amplitude et par phase) donnant le meilleur compromis pour mesurer avec précision l'amplitude du mouvement respiratoire tout en préservant le rapport signal sur bruit des images.

Un autre intérêt de la quantification du volume tumoral et de la détection de la trajectoire de la tumeur est de déterminer précisément le volume tumoral interne biologique ITV [62] pour des applications de radiothérapie en respiration libre. Cette équipe a montré une meilleure correspondance entre l'ITV anatomique mesuré sur l'examen TDM et l'ITV biologique mesuré en TEP/TDM 4D (recouvrement normalisé 0.68) par rapport à la correspondance entre ITV anatomique et ITV biologique mesuré à partir de TEP en respiration libre (recouvrement normalisé de 0.47). Ce résultat permet d'envisager l'examen TEP/TDM 4D comme méthode facilitant le contourage pour la balistique de radiothérapie.

### 3.6 Positionnement du problème

Dans ce chapitre, les différentes techniques de limitation du mouvement ont été brièvement décrites en termes de dispositif de mesure ou d'estimation du signal respiratoire, et de méthodes de tri des données TEP/TDM (table 3.1). De nombreuses études montrent l'impact de la limitation des mouvements respiratoires sur la quantification des tumeurs en TEP, quelques unes de ces études sont synthétisées dans la table 3.2. Cet impact influe sur :

- le facteur pronostic de l'examen ( $SUV_{max}$ );
- le bilan d'extension;
- la balistique des traitements de radiothérapie.

Le travail de recherche mené dans cette thèse a porté sur la synchronisation respiratoire en TEP/TDM, c'est-à-dire sur l'examen TEP/TDM 4D.

Cette technique a été privilégiée parce qu'elle présente des avantages par rapport aux techniques d'asservissement, se contentant de limiter le mouvement sur les images. Le principal avantage de cette technique est de déterminer la trajectoire de la tumeur par un échantillonnage temporel ou spatial. Ceci permet d'envisager une évaluation de la fixation de la tumeur avant la mise en place de différents types de traitement de radiothérapie (escalades de dose, radiothérapie en respiration libre, par tracking respiratoire ou en respiration bloquée) alors que les techniques par asservissement permettent uniquement d'envisager une balistique en blocage respiratoire. Cette technique permet également d'envisager un recalage des données d'imagerie en TEP afin de réduire le temps d'acquisition et d'améliorer la quantification de l'image.

A ce jour, la performance de la synchronisation respiratoire et du tri des données en TEP/TDM n'a pas été évaluée. L'examen n'est pas réalisé fréquemment en routine en raison d'un temps d'acquisition substantiel et il s'intègre difficilement dans le contexte clinique. *Les contributions scientifiques envisagées dans cette thèse sont ainsi centrées sur les méthodes utilisables en clinique courante*, en particulier sur la méthode de tri *prospectif* des données TEP en phases respiratoires associée au tri *rétrospectif* des coupes TDM. Dans un premier temps, le dispositif de synchronisation respiratoire le plus utilisé (RPM) a été évalué et une méthode pour améliorer la précision des images TEP est présentée. Le gain de précision a été évalué en vérifiant la cohérence des données par rapport au tri attendu du signal respiratoire. La mesure de l'amplitude maximale de déplacement des tumeurs a été également un témoin d'un échantillonnage spatio-temporel performant de la trajectoire des tumeurs. L'intensité de fixation et le volume des tumeurs sur les images ont été également témoins de la limitation du mouvement pendant l'examen TEP/TDM 4D.

Puis, un nouveau dispositif de synchronisation temps réel par spirométrie, développé en tenant compte des imperfections du dispositif de référence, est évalué et comparé au système existant avant une étude clinique de faisabilité sur patients. Les performances de détection temps réel des cycles respiratoires seront comparées, la correspondance spatiale des images TEP/TDM a été caractérisée, et des mesures caractérisant la limitation du mouvement sur les images ont été employées pour évaluer la performance des dispositifs de synchronisation. Nous avons donc cherché une amélioration des techniques de tri temps réel par phase grâce à notre dispositif et ce dispositif est dorénavant en phase d'essai clinique. Nous nous sommes fixés pour objectif secondaire de pouvoir trier les données TEP/TDM d'imagerie en fonction de l'amplitude respiratoire. Pour cette raison, nous avons opté pour un système mesurant le flux

d'air échangé par le patient avec l'extérieur. D'après la littérature, cette mesure semble plus corrélée avec le mouvement de la tumeur (chapitre 5) que le mouvement de la paroi abdominale, mesuré par les systèmes actuels. Nous avons choisi de développer au sein d'un consortium notre propre pneumotachographe afin de s'assurer de ses caractéristiques temps réel et de l'adapter aux deux modalités d'imagerie TEP et TDM, ayant un processus de synchronisation différent l'un de l'autre.

Enfin, nous avons évalué la faisabilité de nouvelles méthodes de tri par phase et amplitude des données TEP/TDM avec le RPM. Les signaux respiratoires des patients ont été analysés et les méthodes pour implémenter ces nouvelles méthodes de tri sont présentées dans un dernier chapitre. Une analyse critique présente les limites, avantages et performances de ces nouvelles techniques de tri des images TEP et TDM. Les performances de ces techniques sont comparées sur une dizaine de patient.

Les objectifs des différentes améliorations envisagées sont :

1. d'améliorer la cohérence des données TEP et donc la quantification des images ;
2. de permettre une baisse du temps d'acquisition pour le confort du patient et faciliter la réalisation de l'examen en pratique courante.

Pour juger de ces améliorations, nos études ont implicitement été menées en utilisant les protocoles d'acquisition, les méthodes de corrections de quantification, et les méthodes de reconstruction disponibles en clinique courante. Une discussion générale présente l'intérêt des nouvelles techniques de tri développées en fonction des différentes indications de l'examen TEP/TDM synchronisé à la respiration.



## Deuxième partie

# Evaluation et amélioration de la synchronisation respiratoire en TEP/TDM



# Chapitre 4

## Evaluation et amélioration de la synchronisation respiratoire en TEP/TDM

Les éléments de ce chapitre ont été publiés dans l'article [24] : Retrospective binning method improves the consistency of phase binning in respiratory gated PET/CT, Didierlaurent D., Ribes S., Batatia H., Jaudet C., Dierickx L.O., Zerdoud S., Brillouet S., Caselles O., and Courbon F. Phys. Med. Biol., 2012, 57(23), 7829-7844.

### 4.1 Préambule

La TEP/TDM est un examen de référence en médecine pour établir le bilan d'extension des cancers. Comme nous l'avons précédemment décrit, l'examen permet d'évaluer l'activité métabolique des tumeurs et leur volume biologique. Les tumeurs pulmonaires sont mues par les mouvements respiratoires avec des amplitudes variables en fonction de leurs localisations, et donc des conséquences variables sur la mesure de leur activité métabolique et de leur volume biologique. Pour limiter l'influence du mouvement respiratoire, l'examen est réalisé en triant les événements à l'aide d'un dispositif de détection des mouvements respiratoires. Le dispositif le plus utilisé est le système RPM (Real-time Position Management, RPM, Varian, Palo Alto, USA). Ce dispositif permet un tri prospectif des données pendant l'examen.

La méthode de tri prospectif repose sur la détection d'un événement temporel reproductible d'un cycle respiratoire à un autre. Par conséquent, chaque

cycle doit être délimité en temps réel pendant l'acquisition pour que les données d'imagerie soient triées par cycle dans différents sinogrammes en fonction de leur phase. Les événements temporels correspondent aux pics inspiratoires de chaque cycle respiratoire et sont émis vers le système sous forme de signaux de synchronisation (triggers). La cohérence des données d'imagerie dépend de la performance du dispositif de synchronisation respiratoire à détecter les pics inspiratoires de manière reproductible pour chaque cycle. Un taux d'échec de réalisation de l'examen TEP/TDM 4D de 15 à 30% a été rapportée dans la littérature [73, 67], avec pour cause essentielle le mouvement du patient ou une acquisition des données incomplète pour raisons techniques. De plus, des études précédentes [93, 101] ont montré la faible performance du RPM dans la détection en temps réel des pics inspiratoires en TDM 4D. Rietzle et Chen [101] ont proposé une sélection manuelle rétrospective des pics inspiratoires pour améliorer le tri des images TDM 4D. A notre connaissance, aucune étude n'a été menée pour évaluer la performance du RPM pendant l'acquisition TEP 4D.

Le but de l'étude est d'évaluer la performance de l'examen TEP 4D en mode prospectif (tri en 6 phases) le plus couramment utilisé en environnement clinique avec le dispositif de synchronisation respiratoire RPM. L'objectif est de mesurer la précision du système RPM à détecter les pics inspiratoires et à trier de manière cohérente les données TEP 4D tout au long de l'examen. Pour améliorer le tri des données, nous supposons qu'une méthode de tri rétrospectif des données TEP/TDM 4D sera plus performant en corrigeant les imperfections du RPM dans la détection des cycles respiratoires. Nous allons présenter et évaluer ce nouveau mode de tri rétrospectif. Les deux méthodes de tri prospectif et rétrospectif sont comparées sur des données cliniques en termes de quantification des tumeurs (volume, fixation, cohérence de la trajectoire avec le signal respiratoire et amplitude maximale de déplacement).

## 4.2 Matériels et méthodes

### 4.2.1 Patients étudiés et protocole de l'examen TEP/TDM 4D

Pour évaluer la performance du RPM pour la synchronisation respiratoire de l'examen TEP/TDM 4D, nous avons étudié rétrospectivement les données de 17 patients (âge moyen de  $64 \pm 10.4$  ans, âgés entre 41 et 82 ans, 11 hommes, 6 femmes) qui ont bénéficié d'une acquisition TEP/TDM centrée



sur le thorax en plus d'un TEP/TDM corps entier. La plupart des patients inclus avait un nodule solitaire inférieur à 15 mm, visible à l'examen TDM. Les caractéristiques des patients sont présentées dans la table 4.1. Les examens TEP/TDM ont été réalisés selon les recommandations spécifiques pour les études quantitatives [7]. Après une période de jeûne de plus de 6 h, le FDG (GLUCOTEP, Cyclopharma, Toulouse, France) a été injecté par voie intraveineuse ( $3.2 \text{ MBq.kg}^{-1}$ ). La glycémie a été mesurée dans le sérum, l'examen n'a été réalisé que si le taux de glycémie était inférieure à  $120 \text{ mg.dL}^{-1}$ .

Les TEP/TDM 4D ont été acquis en mode prospectif par un imageur Discovery ST4 couplé avec un scanner 4 coupes lightspeed (General Electric Healthcare, Waukesha, USA) après le TEP/TDM corps entier. Le dispositif de synchronisation respiratoire utilisé était le système RPM (Varian, Palo Alto, USA), et a trié prospectivement le cycle respiratoire en 6 phases (bins). Le TDM 4D a été réalisé en mode cinématique (cineTDM). Pour 16 positions de lit de 10 mm, les coupes TDM ont été acquises pendant une période respiratoire moyenne allongée de 1 s. Les paramètres d'acquisition TDM étaient de 120 kV, 30 mA, pitch de 0.75, temps de révolution de 0.5 s.

Les acquisitions TEP ont été réalisées en mode 3D. 47 coupes d'épaisseur 3.27 mm ont été reconstruites dans le sens axial avec une matrice de taille 256 x 256 et un champ de vue de 600 mm (taille de pixel de 2.34 mm dans les directions 'x' et 'y'). Les données TEP ont été enregistrées dans un fichier mode liste. Douzes minutes de temps d'acquisition ont été triées en 6 sinogrammes avant la reconstruction des images TEP 4D, les deux premières minutes d'acquisition ont été enregistrées dans un sinogramme en respiration libre. Toutes les images TEP ont ensuite été reconstruites par un algorithme OSEM (21 sous-ensembles, 3 itérations, avec post-filtre gaussien de largeur à mi-hauteur 3 mm), incluant des corrections de l'atténuation, de la diffusion, et des événements aléatoires. L'atténuation des rayons  $\gamma$  a été corrigée sur les images TEP synchronisées avec les coupes TDM synchronisées correspondantes.

### 4.2.2 Analyse des signaux respiratoires

La détection de cycles respiratoires et la reproductibilité temporelle des signaux de synchronisation ont été étudiées pour évaluer le tri prospectif en phases (PB) de l'examen TEP/TDM 4D. Le dispositif de synchronisation enregistre dans un fichier informatique (VXP) le signal respiratoire en fonction du temps. Les signaux respiratoires de 17 patients enregistrés par le système

TABLE 4.1 – Caractéristiques des patients, des signaux respiratoires des patients, et localisation des lésions étudiées. Pour chaque patient, le nombre de cycles respiratoires, la moyenne ( $\mu$ ) et le coefficient de variation (CV) de la période respiratoire ont été mesurés pendant l'examen TEP 4D en mode prospectif et après une analyse rétrospective. LIG : lobe inférieur gauche, LSG : lobe supérieur gauche, LID : lobe inférieur gauche, LSD : lobe supérieur droit. n/a : non applicable

Patient				Mode Prospectif			Analyse rétrospective		
Cas	Age	Sexe	Lésion	Cycle	Période (s)		Cycle	Période (s)	
					$\mu$	CV (%)		$\mu$	CV (%)
1	69	f	Carc. Epiderm.	195	3.84	33	204	3.53	11
2	56	m	nodule LSD	106	7.26	97	231	3.16	15
3	60	m	nodule LSD	155	4.60	26	160	4.48	14
4	82	m	nodule LSG	114	6.25	53	177	4.05	40
5	69	m	nodule LSD	187	4.01	119	187	4.00	21
6	70	m	nodule LSG	95	7.60	76	188	3.83	30
7	58	f	nodule LIG	270	2.72	24	263	2.73	23
8	53	m	Adeno. Bronc.	115	6.32	36	120	5.99	32
9	68	f	nodule LID	174	4.17	12	174	4.15	14
10	80	m	nodule LID	120	6.07	49	143	5.07	26
11	52	m	nodule LIG	91	7.90	62	137	5.23	52
12	60	f	nodule LID	122	5.99	45	137	5.27	37
13	64	m	nodule LIG	154	4.83	13	150	4.77	12
14	75	f	nodule LIG	75	9.55	65	84	8.53	21
15	41	f	nodule LSD	314	2.30	27	311	2.31	31
16	63	m	nodule LIG	172	4.28	37	183	3.95	20
17	68	m	nodule LSG	230	3.16	34	245	2.92	21
$\mu$	64	n/a	n/a	158.2	5.34	52	182.0	4.35	25

RPM ont été analysés sous Matlab (The Mathworks, Natick, USA) pour caractériser le signal respiratoire ; c'est à dire le nombre de cycles, la moyenne de la période respiratoire. Le coefficient de variation en % a été calculé et a représenté un index de la régularité des signaux respiratoires mesurées. Pour le mode PB, les cycles respiratoires sont définis entre deux signaux de synchronisation consécutifs émis par le RPM.

Une analyse rétrospective du signal a consisté à déterminer les cycles respiratoires à partir des pics inspiratoires, ainsi que leur période moyenne. Dans l'analyse rétrospective, les pics inspiratoires ont été déterminées avec un algorithme de maxima locaux qui compare chaque événement respiratoire à ses voisins. Si un événement est plus grand que deux de ses voisins, il s'agit d'un pic local. Avec cette méthode, le signal respiratoire présentait plusieurs maxima locaux, le maxima local de la plus grande amplitude dans une fenêtre de 1.5 secondes a été choisi pour chaque cycle et représentait le pic inspiratoire, les autres maxima ont été rejetés. La précision des pics inspiratoires a été vérifiée visuellement pour le signal respiratoire de chaque patient. Des tests de Wilcoxon ( $n=17$ ,  $\alpha=0.05$ ) ont été effectués pour comparer le nombre de cycles, la moyenne et le coefficient de variation de la période respiratoire entre le mode PB et les mesures rétrospectives.

La précision de détection temps réel des pics inspiratoires par le RPM en mode PB a été évaluée par comparaison entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires. Afin d'évaluer la performance du dispositif de synchronisation, la différence temporelle entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires correspondants a été calculée pour chaque cycle. La moyenne et l'écart-type de ces différences de temps ont été calculés pour chaque patient.

### 4.2.3 Tri des données prospectif (PB) et rétrospectif (RB)

Des sinogrammes 4D ont été acquis après un tri prospectif des données selon les recommandations du constructeur. Le processus correspondant est présenté dans la figure 4.1a. Ce processus est appelé tri prospectif, parce que le classement par phase (ou bin) des 6 sinogrammes est effectué automatiquement par l'intermédiaire de signaux de synchronisation (triggers), qui sont censés correspondre aux pics inspiratoires.

Si les signaux de synchronisation ne sont pas envoyés au système TEP au moment des pics inspiratoires pour chaque cycle, comme par exemple sur la

figure 4.1a, le tri des données TEP n'est pas reproductible d'un cycle à un autre. Sur la figure 4.1a, le bin 3 contient les données TEP acquises pendant les phases 3, d'amplitudes respiratoires incohérentes. Pour compenser les défauts de détection des pics inspiratoires par le système RPM, un tri des données rétrospectif en 6 phases (RB) a été mis en œuvre pour améliorer le regroupement des données TEP. Le processus est illustré sur la figure 4.1b. Le principe est d'utiliser les pics inspiratoires au lieu des signaux de synchronisation comme référence de temps pour chaque cycle respiratoire. À cette fin, les données TEP contenues dans un fichier mode liste ont été triées en fonction du fichier du signal respiratoire (VXP). Par exemple, sur la figure 4.1b, le bin 3 contiendra les données TEP acquises pendant les phases 3, d'amplitudes respiratoires cohérentes. Afin de comparer les images reconstruites à partir des modes PB et RB, tous les cycles respiratoires ont été pris en compte dans le tri des données, c'est à dire que chaque phase contient une quantité d'événements TEP acquise pendant 2 min.

Avant de trier les données TEP contenues dans le fichier mode liste à partir du fichier respiratoire, ces deux fichiers doivent avoir une base de temps commune (section 4.2.4).

#### 4.2.4 Synchronisation temporelle des fichiers mode liste et VXP

Avant de trier les données TEP du fichier mode liste à partir du fichier du signal respiratoire, nous nous sommes assurés que les fichiers contenant les deux types de signaux respiratoires et d'imagerie étaient sur une base temporelle commune. Si les horloges des deux fichiers ne sont pas synchrones, le tri des données ne sera pas cohérent par rapport au tri attendu. Nous avons donc étudié la synchronisation temporelle entre les deux fichiers. Nous avons supposé deux sources d'asynchronisme entre les deux fichiers. Nous avons d'abord étudié le délai de transmission pour qu'un signal de synchronisation émis par le dispositif de synchronisation soit reçu par le système d'acquisition TEP et écrit dans le fichier mode liste. Ensuite, nous avons étudié la corrélation temporelle des signaux de synchronisation écrits dans les fichiers du signal respiratoire et du fichier mode liste, ceux-ci étant écrits par deux ordinateurs différents (ordinateur du RPM, et console d'acquisition TEP). Si les deux fichiers avaient une base temporelle commune, les différences temporelles entre signaux de synchronisation enregistrés dans les deux fichiers devraient être constants au cours du temps.

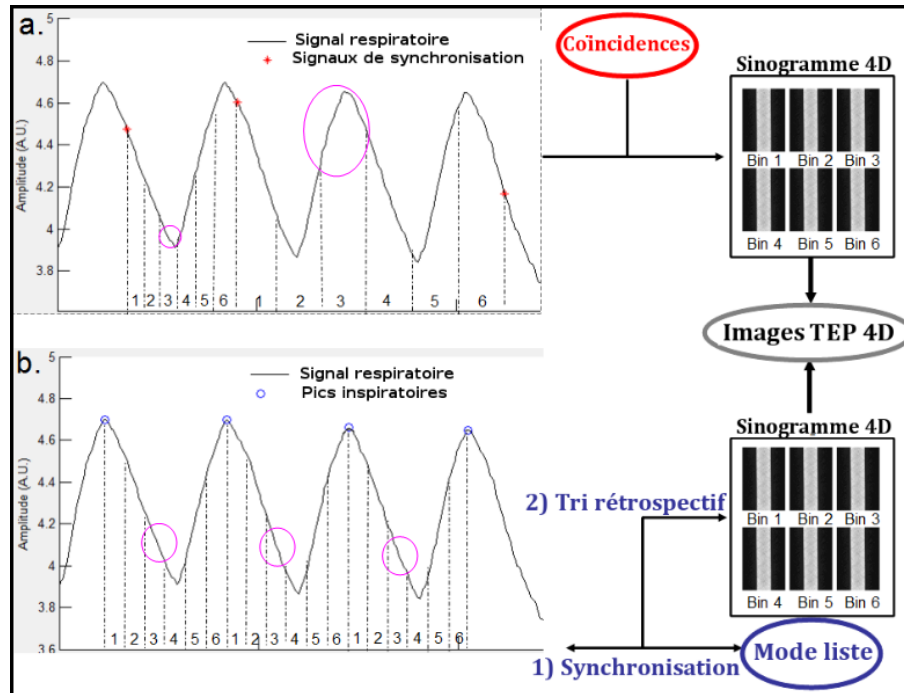


FIGURE 4.1 – Processus des modes de tri des données TEP prospectif (PB) et rétrospectif (RB) à partir d’un échantillon du fichier respiratoire mesuré par le système RPM pour le patient 2. a- PB par l’intermédiaire des signaux de synchronisation (étoiles rouges) émis par le système RPM; b- RB (2) en fonction des pics inspiratoires (cercles bleus) après synchronisation temporelle entre le fichier VXP et le fichier mode liste (1). Chaque bin contient la somme des évènements TEP pour chaque phase, dénombrée de 1 à 6 sur le graphique du signal respiratoire. Par exemple, le bin 3 contient les données TEP acquises pendant les phases entourées par les zones magenta.

#### 4.2.4.1 Mesure du délai de transmission des triggers du RPM vers la console TEP

Nous avons supposé qu’il pouvait exister un délai de transmission entre le dispositif RPM et la console d’acquisition du système TEP, comme Goharian et al [34] l’a démontré pour la synchronisation entre RPM et système TDM. Pour déterminer un tel délai, une solution consiste à chercher une corrélation de phase entre des signaux émis périodiquement par le RPM dans le fichier mode liste et le signal respiratoire mesuré via les données d’imagerie. Un signal périodique émis précisément par le RPM, par exemple pour chaque pic inspiratoire

d'un signal sinusoïdal 5.3.3.2, est censé être en phase avec le signal respiratoire (si on peut l'estimer) contenu dans les données du fichiers mode liste. On peut ainsi estimer le délai de transmission des signaux de synchronisation dans le domaine fréquentiel en calculant une corrélation de phase par transformée de Fourier de deux signaux respiratoires, l'un issu du RPM, l'autre contenu dans les données d'imagerie TEP.

Le fichier mode liste est un fichier codé, propre au constructeur et contient les LOR échantillonnées toutes les millisecondes, et les signaux de synchronisation émis par le système RPM. Pour avoir une précision temporelle suffisante, nous avons établi un protocole expérimental permettant d'extraire un signal respiratoire directement des données du fichier mode liste sans reconstruction d'images. Nous avons donc utilisé avec un fantôme comportant 6 sphères de 22 mm de diamètre, rempli de  $80 \text{ kBq.mL}^{-1}$  de  $^{18}\text{F-FDG}$ , placé sur une plate-forme Quasar (Modus Medical Devices, Ontario, Canada). Un signal respiratoire simulé peut mettre en mouvement cette plate-forme. Nous avons utilisé un signal respiratoire sinusoïdal de fréquence 3.7 s. Pour ce type de signal particulier, le RPM détecte précisément chaque pic inspiratoire. Le nombre total de coïncidences par coupe CC (direction z sur la figure 4.2) a été échantillonné toutes les 10 ms (taille de la matrice  $47 \times 72000$ , voir un échantillon du signal sur la figure 4.2). Un filtre moyenneur a été appliqué pour réduire les hautes fréquences des LOR. Une transformation de Fourier rapide de la matrice est ensuite appliquée. Les fréquences dans l'intervalle  $[0.25 \text{ à } 0.29] \text{ Hz}$  ont été filtrées afin d'extraire le signal respiratoire à partir des LOR pour chaque coupe dans le sens CC.

Puis, afin d'obtenir un signal respiratoire à partir des signaux de synchronisation émis par le RPM, ceux-ci ont été extraits du fichier TEP en mode liste et ont également été ré-échantillonnés avec une fréquence de 100 Hz. La même méthode de filtrage de fréquence que pour le signal respiratoire issu des LOR, a ensuite été appliquée dans le domaine de Fourier pour éliminer les fréquences parasites du signal respiratoire issu des signaux de synchronisation.

Enfin, une corrélation de phase est calculée pour chaque coupe dans le sens CC entre les signaux respiratoires extraits à partir des LOR et des signaux de synchronisation afin de déterminer le délai de transmission par coupe. La moyenne des délais de transmission par coupe a constitué le délai de transmission moyen du système RPM vers le système TEP.

Pour vérifier la pertinence de ce délai de transmission, nous avons réalisé une expérimentation sur fantôme, contenant 6 sphères, mis en mouvement avec un



signal respiratoire sinusoïdal d'amplitude 25 mm (section 5.2.2.3) dans le sens CC. Pour ce type de signal, les positions des sphères doivent être concordantes entre les bins mi-expiratoire (Bin 2) et mi-inspiratoire (Bin 5). Nous avons évalué la corrélation spatiale de la sphère de 22 mm par l'indice de Jaccard [47] pour ces deux bins en simulant différents délais de transmissions (0, 50, 100 et 150 ms) avant le tri des données du fichier mode liste. Le délai de transmission ayant l'indice de similarité le plus fort sera comparé au délai de transmission déterminé par la méthode du paragraphe précédent.

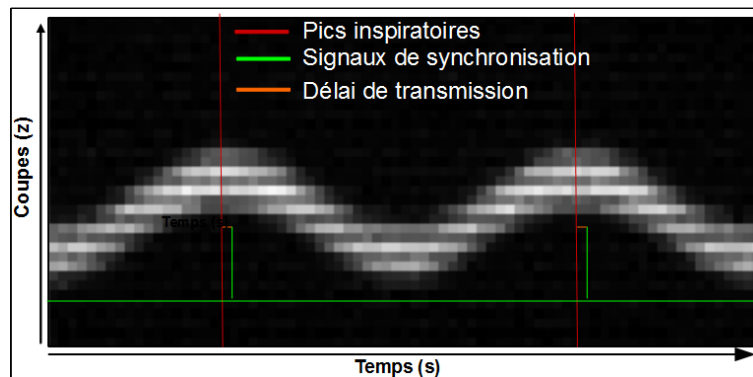


FIGURE 4.2 – Image du nombre de coïncidences par coupe en fonction du temps. Une corrélation de phase entre ces signaux et les signaux de synchronisation enregistrés dans le fichier mode liste permet de mesurer le délai de transmission des signaux de synchronisation vers le système TEP.

#### 4.2.4.2 Synchronisation temporelle entre les fichiers respiratoires et mode liste

La deuxième phase de la synchronisation temporelle consiste à évaluer la synchronisation temporelle des triggers entre les fichiers mode liste et respiratoire. Le fichier mode liste est un fichier codé, propre au constructeur et contient, outre les coïncidences vraies et aléatoires, des informations temporelles telles que les signaux de synchronisation émis par le système RPM et le temps d'acquisition (échantillonnage toutes les millisecondes). Le fichier VXP contient les signaux de synchronisation et le signal respiratoire exprimé en amplitude avec un échantillonnage toutes les 40 ms. Le premier signal de synchronisation respiratoire enregistré au début de l'acquisition sert de référence temporelle pour synchroniser les deux fichiers. Si les deux ordinateurs (TEP et ordinateur pilotant le système RPM) ont une fréquence d'horloge égale, les deux



fichiers ont une datation cohérente des coïncidences TEP et du signal respiratoire. Cependant, nous avons supposé qu'une dérive temporelle entre les deux fichiers était possible. Nous avons évalué la synchronisation temporelle des fichiers mode liste et VXP par les différences temporelles des signaux de synchronisation enregistrés par le TEP et le système RPM. Ces différences devraient être constantes en cas de synchronisation temporelle cohérente. Après avoir déterminé la relation entre les datations des signaux de synchronisation enregistrées dans le fichier mode liste et VXP, le fichier VXP a été ré-échantillonné afin de permettre une synchronisation temporelle cohérente entre le système TEP et le système RPM.

#### 4.2.5 Création de fichier mode liste trié rétrospectivement

Le but de l'étude est de comparer les modes PB et RB pour comparer leurs performances en terme de quantification (fixation et volume) des tumeurs sur les images produites. Comme mentionné précédemment, le mode PB permet de trier prospectivement les événements TEP en sinogrammes. Les images TEP sont alors reconstruites à partir de ces sinogrammes de la même manière que pour les images TEP en respiration libre (hormis la correction d'atténuation, utilisant les images TDM 4D). Pour pouvoir comparer les 2 modes de tri, il a été nécessaire d'utiliser le même processus de reconstruction des images à partir de sinogrammes triés en mode RB. Le système TEP permet de transformer les données du fichier mode liste en sinogrammes. Une solution était de modifier l'emplacement des signaux de synchronisation dans le fichier mode liste avant sa transformation en sinogrammes. Cependant, pour des raisons de simplicité, nous avons créé un fichier mode liste pour chaque phase respiratoire en recopiant dans ces fichiers les événements TEP correspondants. Enfin, chaque fichier mode liste a été transformé en sinogramme au format constructeur à l'aide de la console d'acquisition TEP.

#### 4.2.6 Analyse d'images

Pour évaluer l'impact des incohérences de données par le tri prospectif des données TEP, le  $SUV_{max}$ , le BTV et le déplacement maximal de la tumeur ont été déterminés sur des images reconstruites à partir des deux méthodes RB et PB. Considérant que, selon la littérature, la synchronisation temporelle de l'examen TEP entraîne une augmentation du  $SUV_{max}$  et une diminution du BTV, nous supposons que ces modifications devraient être amplifiées par





le mode de tri des données plus précis. L'amélioration de la méthode de tri devrait également réduire la dispersion du  $SUV_{max}$  et du BTV d'une phase à une autre. L'analyse d'image a été réalisée pour les patients atteints de lésions avec fixation supérieure à 2 fois la fixation dans le tissu environnant, soit les patients 1, 2, 8, 13 et 17.

Des outils développés sous Matlab (The mathworks, Natick, USA) ont été utilisés pour l'analyse d'images. Un volume d'intérêt localisé à la même position pour chaque phase respiratoire a permis d'isoler la tumeur. L'activité de la tumeur ( $SUV_{max}$ ) est automatiquement détectée comme étant l'activité maximale dans le volume d'intérêt pour chaque phase après PB et RB et est comparée au  $SUV_{max}$  mesuré sur les images TEP en respiration libre. Le BTV a été calculé pour chaque phase en utilisant une méthode de seuillage adaptatif [48]. Les seuils optimaux ont été déterminés selon le rapport activité maximale de la tumeur sur celle du tissu environnant pour chaque phase. Le BTV a été calculé par le volume d'un voxel multiplié par le nombre de voxels seuillés. Des Tests de Wilcoxon ( $n=30$ ,  $\alpha=0.05$ ) ont été effectués pour comparer le  $SUV_{max}$ , le seuil et le BTV mesuré avec PB et RB pour chaque phase et patient.

Enfin, les centres de gravité des tumeurs ont été calculés en tant que centre de masse du BTV et localisés dans les axes latéraux (x), dorso-ventraux (y) et crânio-caudaux (z). Nous avons supposé que les trajectoires des centres de gravité des tumeurs pour les différentes phases pourraient permettre d'évaluer qualitativement la cohérence du mode de tri. Par exemple, la position de la tumeur en début d'expiration (Bin 1) doit être proche de celle en fin d'inspiration (Bin 6), quelle que soit la fréquence respiratoire. Pour évaluer quantitativement la précision du mode de tri, nous avons calculé le déplacement maximal des tumeurs en trois dimensions pour déterminer si une méthode sous-estimait l'amplitude maximale du mouvement des tumeurs.

## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Analyse des signaux respiratoires

La table 4.1 présente les caractéristiques de la respiration de chaque patient. Le nombre moyen de cycles avec RB (182) a été significativement plus élevé ( $p < 2.10^{-3}$ ) qu'avec PB (158). La moyenne et le coefficient de variation de la période respiratoire ont été également significativement différents ( $p < 1.10^{-3}$ ) entre la détection en mode prospectif et l'analyse rétrospective. La figure 4.3

montre une grande dispersion de la différence temporelle entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires pour chaque patient. Pour certains patients, les signaux de synchronisation ont été détectés précocément par rapport aux pics inspiratoires ; pour d'autres, ils ont été en retard. L'écart-type des décalages temporels a varié de 100 à 800 ms en fonction du patient, avec une moyenne de 396 ms.

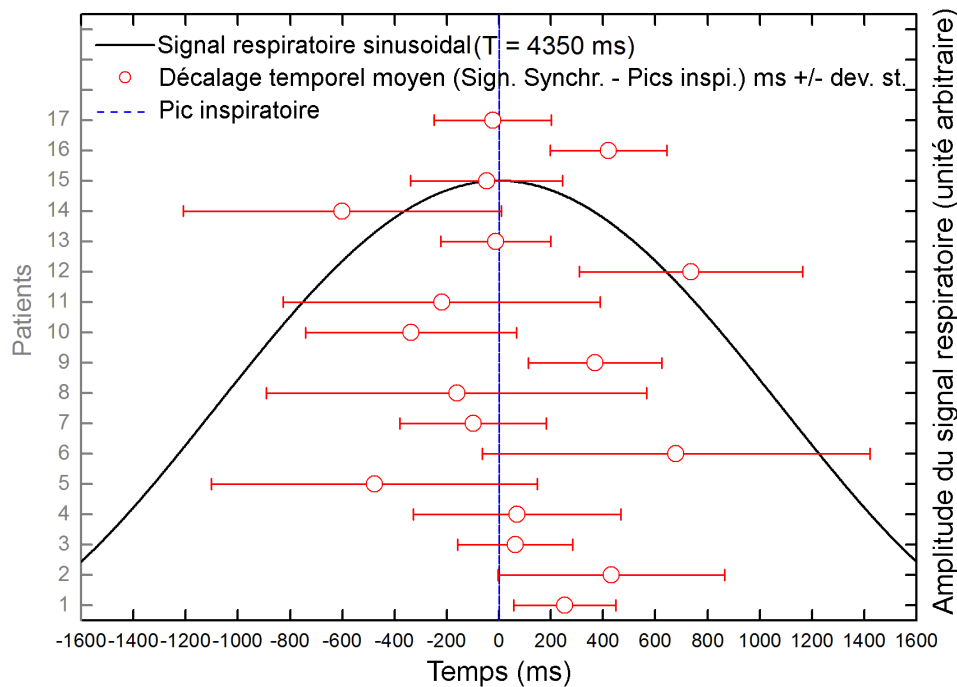


FIGURE 4.3 – Performance de détection des pics inspiratoires par le système RPM. Moyenne des différences temporelles entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires (cercles rouges) +/- déviation standard pour chaque patient. Un signal sinusoïdal avec une période correspondant à la période respiratoire moyenne des 17 patients est tracé en ligne noire. La ligne bleue représente le pic inspiratoire.

### 4.3.2 Synchronisation temporelle entre systèmes TEP et RPM

Les différences temporelles entre les signaux de synchronisation enregistrés dans le fichier VXP et dans le fichier mode liste ont augmenté avec la durée

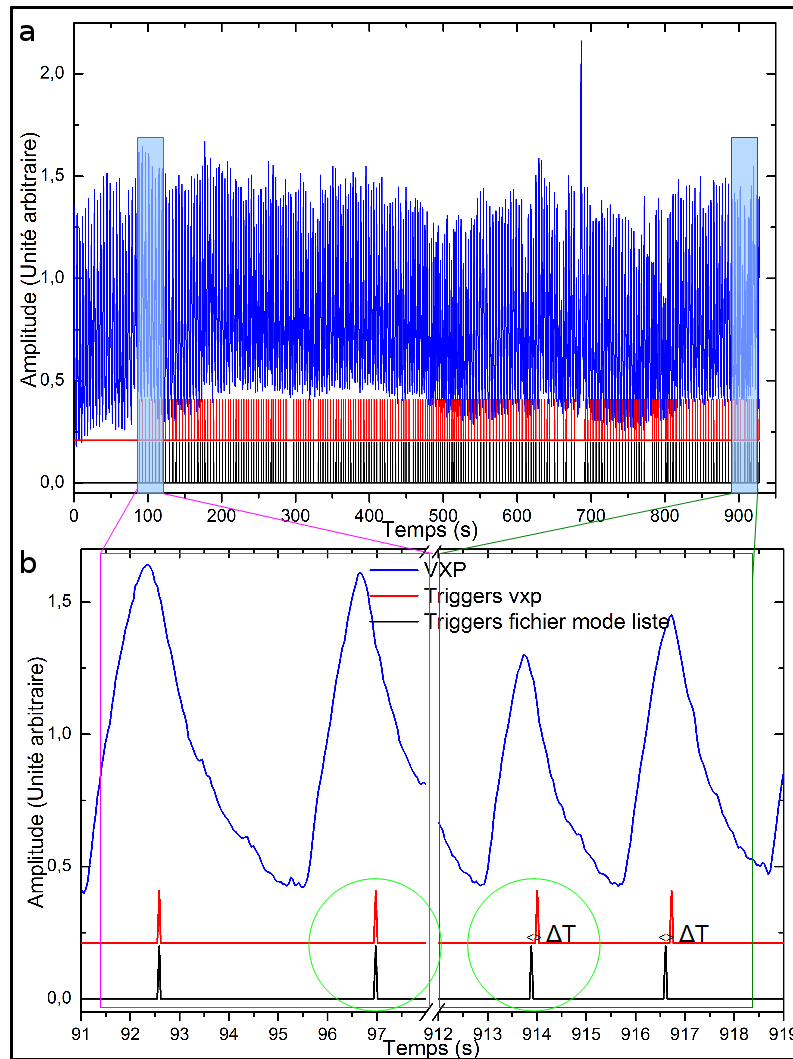


FIGURE 4.4 – Asynchronisme temporel entre fichier mode liste et fichier respiratoire. a - Signaux de synchronisation (triggers, trait rouge) et signal respiratoire (trait bleu) mesurés pendant l'examen TEP dans le fichier respiratoire (vxp). Les signaux de synchronisations enregistrés dans le fichier mode liste sont affichés en noir. b - vue agrandie sur les signaux enregistrés respectivement au début et à la fin de l'acquisition. Les ronds verts clairs entourent les signaux de synchronisation enregistrés dans les deux fichiers mode liste et vxp avec un décalage temporel  $\Delta T$  d'environ 140 ms à la fin de l'acquisition.

d'acquisition. La figure 4.4 illustre un exemple de synchronisation temporelle imparfaite entre le fichier respiratoire et le fichier mode liste acquis. En début d'acquisition, les triggers sont sur une base temporelle commune entre les 2 fichiers (en effet, la synchronisation temporelle est réalisée sur le premier trigger enregistré dans les 2 fichiers). A la fin de l'acquisition, les triggers ont un décalage temporel d'environ 140 ms entre les 2 fichiers.

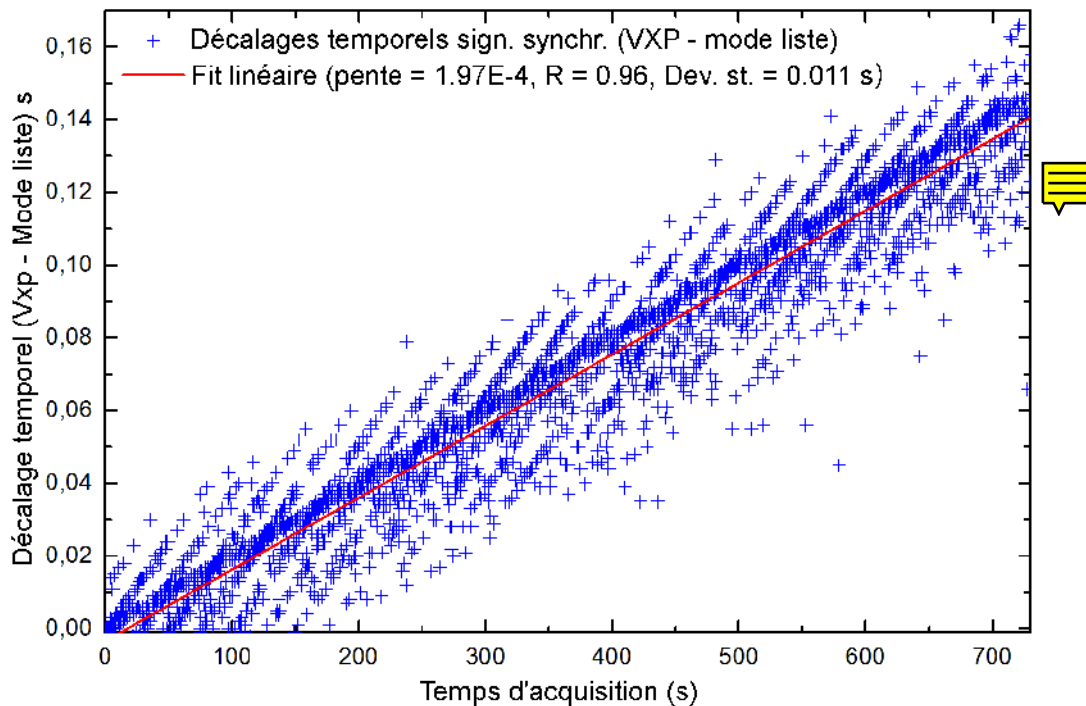


FIGURE 4.5 – Asynchronisme temporel entre fichiers mode liste et fichiers respiratoires. Différences temporelles (croix bleues) entre les signaux de synchronisation enregistrés dans le fichier respiratoire (VXP) et le fichier en mode liste pour 17 patients. Une régression linéaire de ces différences (avec coefficient de corrélation  $R=0.96$  et de déviation standard 11 ms) est tracée en ligne rouge.

Sur la figure 4.5, les différences temporelles des triggers entre les 2 fichiers sont tracées pour les 17 patients. Ces différences sont modélisées par une régression linéaire avec un coefficient de corrélation de 0.96 et un écart type de 11.4 ms, l'asynchronisme temporel augmentant linéairement avec le temps d'acquisition. Le délai de transmission des signaux de synchronisation du RPM vers le système TEP a été en moyenne de 106 ms. Ce résultat est confirmé

par la simulation de différents délais de transmission sur l'expérimentation sur fantôme respirant (figure 4.6). L'indice de similarité des positions de la sphère pour les bins 2 et 5 est maximal (97%) pour un délai de transmission de 100 ms (figure 4.6c), comparé aux délais de transmission de 0, 50 et 150 ms.

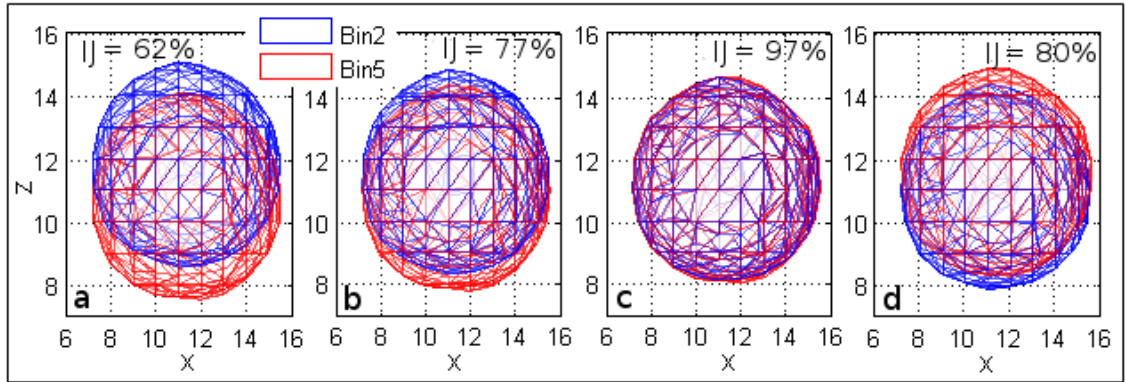



FIGURE 4.6 – Indice de similarité (IJ) pour deux positions de la sphère de 22 mm entre les bins mi-expiratoire (bin 2) et mi-inspiratoire (bin 5) après simulation de différents délais de transmission (0, 50, 100 et 150 ms en a, b, c et d respectivement). L'axe z représente l'axe de mouvement des sphères dans le sens caudo-crânial pour un signal respiratoire sinusoïdal d'amplitude 2.5 mm. 

Ces résultats conduisent à la relation suivante entre le temps (T) des événements TEP et le temps du signal respiratoire RPM ( $T_{VXP}$ ) :

$$T = T_{vxp} - (1.97 \cdot 10^{-4} \times T_{vxp} + 106) \quad (4.1)$$

Cette équation a été utilisée pour rééchantillonner les dates des événements du fichier respiratoire. Le tri RB du fichier mode liste a été réalisé à partir du fichier VXP après correction des datations des événements.

### 4.3.3 Analyse d'images

#### 4.3.3.1 $SUV_{max}$ et BTV

Comparativement aux images acquises en respiration libre, les modes PB et RB ont entraîné une augmentation du  $SUV_{max}$  et une réduction du BTV (tables 4.2 et 4.3). Le  $SUV_{max}$  a été significativement plus élevé ( $p < 2 \cdot 10^{-4}$ ) pour le mode RB que pour le mode PB. Pour le patient 2, le  $SUV_{max}$  a augmenté

TABLE 4.2 – Fixation ( $SUV_{max}$  en  $g.mL^{-1}$ ) et volume des tumeurs (BTV en mL) des patients 1 et 2 pour les examens non synchronisés et les examens triés en mode prospectif (PB) et rétrospectif (RB).  $\mu$  = moyenne,  $\sigma$  = déviation standard, CV = coefficient de variation.

	Patient 1				Patient 2			
	$SUV_{max}$		BTV		$SUV_{max}$		BTV	
	PB	RB	PB	RB	PB	RB	PB	RB
Bin1	18.9	20.3	23.7	22.1	2.5	3.1	3.4	2.5
Bin2	19.6	19.9	22.4	22.6	2.2	3.6	2.5	2.2
Bin3	20.6	20.7	21.2	21.3	2	3	4.8	2.2
Bin4	18.3	21.7	23.9	19.7	3.9	3	2.0	2.0
Bin5	20.5	18.6	21.6	23.6	2.4	3.6	4.3	2.6
Bin6	21.3	21.5	21.0	20.8	2.5	3.3	3.6	2.1
$\mu$	19.9	20.4	22.3	21.7	2.58	3.27	3.4	2.3
$\sigma$	1.13	1.15	1.25	1.40	0.67	0.28	1.0	0.2
CV (%)	5.7	5.6	5.6	6.5	26.0	8.6	30.5	9.7
respi. libre	16.7		22.9		2.1		4.74	

jusqu'à 27% en moyenne et a présenté une dispersion plus faible sur l'ensemble des phases pour le mode RB. Les seuils nécessaires à la délimitation du BTV ont été significativement plus faibles avec RB ( $p < 2.10^{-5}$ ). Toutefois, le BTV n'a pas présenté de différence significative entre mode RB et mode PB ( $p > 0.7$ ). Pour le patient 2, patient pour lequel la détection des pics inspiratoire en mode PB a été la moins bonne, le BTV a été 1.48 fois plus petit avec une dispersion plus faible sur l'ensemble des phases avec le mode RB.

#### 4.3.3.2 Cohérence de la trajectoire et amplitude maximale de mouvement de la tumeur

Les figures 4.7d et 4.8d montrent respectivement les trajectoires des tumeurs pour les patients 1 et 2, représentant respectivement la meilleure et la moins bonne détection des pics inspiratoires en mode prospectif. Pour ces patients, la position de la tumeur en fin d'inspiration (Bin 6) a été proche de celle de la phase de début d'expiration (Bin 1) avec le mode RB, alors que la position de la tumeur dans le Bin 1 a été éloignée de celle du Bin 6 avec le mode PB. Pour le patient 1, l'amplitude maximale du mouvement de la tumeur en 3 dimensions a été plus élevée avec le mode RB (11.5 mm) qu'avec le mode PB (10.6 mm).

TABLE 4.3 – Fixation ( $SUV_{max}$  en  $g.mL^{-1}$ ) et volume des tumeurs (BTV en mL) des patients 8, 13 et 17 pour les examens non synchronisés et les examens triés en mode prospectif (PB) et rétrospectif (RB).  $\mu$  = moyenne,  $\sigma$  = déviation standard, CV = coefficient de variation.

	Patient 8				Patient 13				Patient 17			
	$SUV_{max}$		BTV		$SUV_{max}$		BTV		$SUV_{max}$		BTV	
	PB	RB	PB	RB	PB	RB	PB	RB	PB	RB	PB	RB
Bin1	12.2	15.9	2.0	1.7	1.1	1.0	1.5	3.6	2.3	2.7	6.4	6.7
Bin2	12.2	14.0	1.9	1.9	1.1	1.1	1.8	1.7	3.2	3.5	4.8	6.4
Bin3	11.1	14.7	2.0	1.9	1.1	1.1	2.4	3.7	3.3	4.4	6.0	4.8
Bin4	12.2	12.6	2.1	2.2	1.1	1.1	1.7	2.2	2.7	3.7	7.0	6.7
Bin5	12.8	14.2	2.1	1.8	1.1	1.0	2.1	4.6	2.6	3.6	5.7	6.2
Bin6	13.6	15.0	1.7	1.8	1.1	1.1	2.2	3.5	2.3	3.6	6.5	5.98
$\mu$	12.4	14.4	2.0	1.9	1.1	1.1	2.0	3.2	2.7	3.6	6.1	6.1
$\sigma$	0.8	1.1	0.2	0.2	0.0	0.1	0.3	1.1	0.4	0.6	0.7	0.7
CV (%)	6.6	7.7	7.7	9.9	2.8	5.5	17.2	33.3	14.8	15.5	12.3	11.8
Respi. libre	11.1		2.2		0.8		4.2		2.5		7.7	

Pour le patient 2, l'amplitude maximale de déplacement de la tumeur a été déterminée entre le Bin 4 et le Bin 6 (8.2 mm) avec le mode RB et entre le Bin 3 et le Bin 6 (4.8 mm) pour le mode PB. Pour les patients 8, 13 et 17, l'amplitude maximale de déplacement a été également plus élevée avec le mode RB (respectivement 2.1, 3.3 et 9.6 mm) qu'avec le mode PB (respectivement 1.6, 1.6 et 8.3).

## 4.4 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons démontré que le mode de tri rétrospectif (RB) améliore les performances de l'examen TEP/TDM synchronisé à la respiration. Cette technique, qui permet de corriger les mauvaises performances du système de synchronisation pour trier prospectivement les données, tend à améliorer la qualité et la précision de la quantification des images en terme de  $SUV_{max}$  et de déplacement maximal des tumeurs.

La mauvaise performance du dispositif de synchronisation a été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature pour l'examen TDM 4D [93, 101]. Rietzel et Chen [101] ont proposé une sélection manuelle des pics inspiratoires dans le

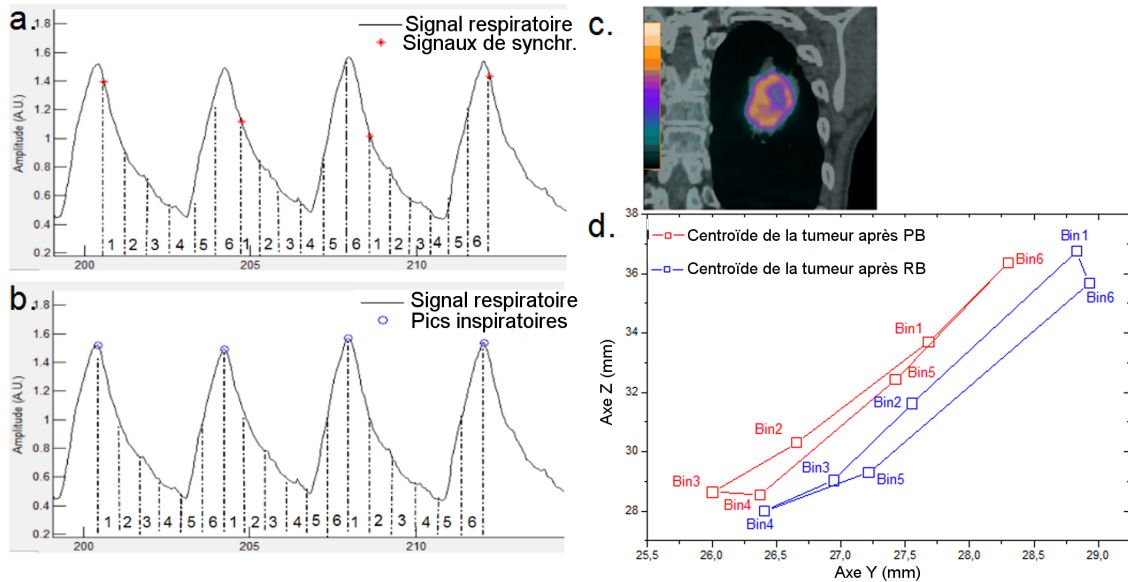


FIGURE 4.7 – Position du centroïde de la tumeur et cohérence de la trajectoire avec le signal respiratoire pour le patient 1. a- PB sur un échantillon du fichier VXP avec signaux de synchronisation (étoiles rouges). b- RB à partir des pics inspiratoires (cercles bleus) sur le même échantillon du fichier VXP. c- Coupe coronale (Bin 1) passant par la tumeur d'une image TEP/TDM fusionnée pour le patient 1. d- Trajectoire du centroïde de la tumeur après PB (ligne rouge) et RB (ligne bleue) dans les axes dorso-ventraux (y) et caudo-crâniens (z). Pour clarifier la figure, la trajectoire du centroïde de la tumeur après RB a été décalée légèrement dans l'axe y.

fichier du signal respiratoire, à partir d'un logiciel dédié (système RPM, software application, Palo Alto, USA) afin d'améliorer le tri rétrospectif des images TDM cinématiques. Les auteurs ont rapporté que le mode de post-traitement du signal enregistré pendant l'examen TDM 4D nécessitait une minute. Bien que le post-traitement manuel puisse être robuste, cette solution est longue pour une acquisition TEP 4D, en raison du nombre élevé de cycles respiratoires acquis sur un temps d'acquisition de 12 min. Nous estimons que le temps nécessaire pour identifier 180 pics inspiratoires lors de l'examen TEP est d'environ 10 minutes avec le logiciel du constructeur. De plus, ce procédé ne permet pas de déplacer les signaux de synchronisation dans le fichier mode liste avant la transformation des données en sinogramme et n'est donc pas utilisable en



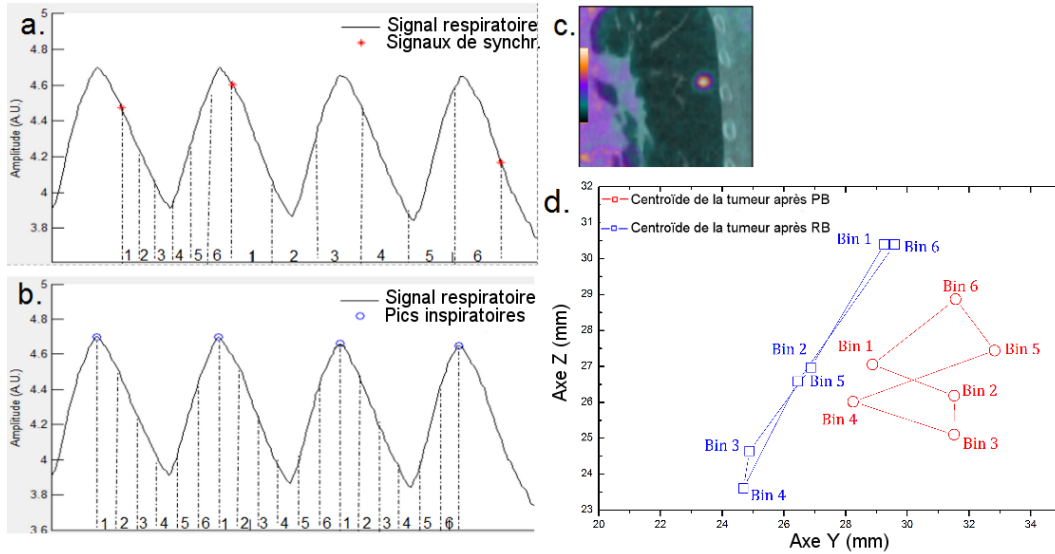


FIGURE 4.8 – Position du centroïde de la tumeur et cohérence de la trajectoire avec le signal respiratoire pour le patient 2. a- PB sur un échantillon du fichier VXP avec signaux de synchronisation (étoiles rouges). b- RB à partir des pics inspiratoires (cercles bleus) sur le même échantillon du fichier VXP. c- Coupe coronale (Bin 1) passant par la tumeur d’une image TEP/TDM fusionnée pour le patient 1. d- Trajectoire du centroïde de la tumeur après PB (ligne rouge) et RB (ligne bleue) dans les axes dorso-ventraux (y) et caudo-crâniens (z). Pour clarifier la figure, la trajectoire du centroïde de la tumeur après RB a été décalée légèrement dans l’axe y.

TEP 4D. Nous proposons un processus automatique pour déterminer les pics inspiratoires, moins consommateur en temps (de l’ordre de quelques secondes) que la méthode manuelle, reproductible et permettant de trier les événements TEP dans différents fichiers en mode liste. De nos jours, seuls des échecs de la réalisation de l’examen TEP 4D ont été rapportés dans la littérature pour des raisons techniques dans le mode PB [73, 67, 127] et les études ne considéraient pas la mauvaise performance du dispositif de synchronisation.

La performance du système RPM a été caractérisée par le nombre de cycles détectés dans le signal respiratoire et par la dispersion statistique de la période respiratoire. Notre étude montre que le système RPM n’a pas détecté en moyenne 15% des cycles respiratoires, ce qui entraîne une période respiratoire moyenne plus longue (5.3 s) par rapport à celle rapportée dans la littérature (entre 3.6 et 4.3 s [118, 32]). En outre, une période respiratoire (4.3 s) plus

conforme à la littérature a été mesurée avec le mode RB. Le signal respiratoire est significativement plus régulier avec le mode RB comme le coefficient de variation de la période respiratoire en atteste : il a été en moyenne plus de deux fois plus faible avec le mode RB (25%) qu'avec le mode PB (52%). Avec la dispersion temporelle élevée des signaux de synchronisation par rapport aux pics inspiratoires avec le mode PB, la qualité du tri des données n'a pas été reproductible pour tous les cycles respiratoires. La mauvaise détection de cycles respiratoires et du point de référence par cycle pendant le temps d'acquisition est un frein à un tri cohérent des données TEP et à une qualité d'image élevée. Ceci suggère que le mode RB assure un tri en phase plus précis des données TEP.

Un inconvénient du mode RB est que la synchronisation temporelle du système TEP et du système de synchronisation doit être relativement précise pour que le tri des données TEP à partir du signal respiratoire soit cohérent. A cette fin, deux paramètres doivent être pris en compte :

1. le délai de transmission des signaux de synchronisation vers le fichier mode liste, mesurable sur une étude sur fantôme (106 ms). Ne pas tenir compte de ce délai de transmission n'a pas d'incidence pour un tri des données en phase cohérent, en supposant que ce délai de transmission est constant dans le temps. Le tri des données est différent du tri attendu, et il est réalisé en considérant le pic inspiratoire détecté avec un retard. La prise en compte de ce délai sera cependant nécessaire avant d'implémenter les méthodes de tri présentées dans la section 6.3.3;
2. une synchronisation des horloges des fichiers mode liste et respiratoire, basée sur le calcul de différences de temps entre les signaux de synchronisation enregistrés dans ces deux fichiers. Cette méthode a permis de rééchantillonner temporellement les signaux respiratoires avant le tri des données avec une précision de +/- 11 ms. Nous avons supposé que ces inexactitudes n'étaient pas suffisantes pour conduire à des incohérences importantes des données TEP. En effet, cette imprécision temporelle est infime par rapport à la durée totale de la période respiratoire moyenne des patients (0.26%) et d'un bin (1.56%). Cette méthode a permis de compenser un décalage de 140 ms (environ 20% du temps d'un bin) à la fin de l'acquisition entre les deux signaux. Ne pas corriger ce délai aurait abouti à un tri altéré des données TEP entre le début et la fin de l'acquisition.

Un autre inconvénient du mode RB est la mauvaise ergonomie du système

TEP pour modifier les signaux de synchronisation dans le fichier en mode liste. En conséquence, après un temps limité d'environ 30 min pour réaliser un tri en mode RB, les sinogrammes peuvent être créés sur la console TEP.

L'analyse d'images a été réalisée sur 5 des 17 patients. En effet, 8 patients avaient un nodule sans hyperfixation de FDG, 2 patients avaient un nodule avec une fixation proche des tissus environnants, et 2 des patients ont eu un TEP/TDM 4D pour un suivi après pneumonectomie et aucune hyperfixation dans le poumon n'a été diagnostiquée. Ce faible nombre de données d'imagerie disponibles est un inconvénient de cette étude. Ainsi, nous n'avons pas pu évaluer précisément l'impact de la méthode RB sur le  $SUV_{max}$  ou sur le BTV. L'impact de la méthode RB sur le  $SUV_{max}$  doit dépendre de l'amplitude du mouvement de la tumeur, la taille de la tumeur et la précision de détection des pics inspiratoires lors de PB. Cet impact sera limité pour les masses tumorales et pour les tumeurs à faible mobilité. L'impact de la méthode RB doit encore être évalué sur une large cohorte en incluant les patients atteints de tumeurs de taille et de mobilité variable. Néanmoins, le  $SUV_{max}$  augmente significativement avec RB pour les 5 patients étudiés, et ce jusqu'à 27% pour le patient pour lequel la détection automatique des cycles respiratoires a été la plus imprécise. Les dispersions relatives du  $SUV_{max}$  et BTV pour ce patient étaient significativement inférieures à celles obtenues avec la méthode PB. Ceci est compatible avec un tri des données plus précis et une limitation similaire du mouvement pour toutes les phases.

Aucune différence significative du BTV n'a été démontrée pour les 5 patients en utilisant la méthode de seuillage adaptatif, mais les seuils requis pour cette méthode étaient statistiquement plus faibles avec RB. Combiné avec le  $SUV_{max}$  plus élevé après RB, ce résultat est une preuve d'un contraste plus élevé des lésions par rapport au tissu environnant sur les images TEP.

La trajectoire des tumeurs en fonction de la phase a été évaluée pour vérifier la cohérence des données TEP avec le motif respiratoire. La cohérence des trajectoires des tumeurs par rapport à l'amplitude respiratoire a été améliorée avec le mode RB pour les patients 1 et 2. En effet, comme la figure 4.7 l'illustre, le signal respiratoire du patient 1 a une période de quiescence dans sa phase de fin d'expiration. Pour ce type de motif respiratoire, le centre de gravité de la tumeur pour le Bin 3 a été proche de celui du Bin 5 avec le mode RB. La position de la tumeur en phase de fin d'inspiration (Bin 6) a également été proche de celle de la phase de début d'expiration (Bin 1) avec le mode RB, ce qui n'est pas le cas avec le mode PB. Pour le patient 2 (figure 4.8), en

raison du signal respiratoire se rapprochant d'un signal sinusoïdal, la position de la tumeur dans le Bin 3 (phase de fin d'expiration) est proche de celle du Bin 4 (phase de début d'inspiration). De même, la position de la tumeur dans le Bin 2 (phase de mi-expiration) est proche de celle du Bin 5 (phase de mi-inspiration). Ces résultats suggèrent une meilleure cohérence des données TEP avec le motif respiratoire en mode RB, c'est-à-dire une meilleure performance du tri en phase avec cette technique. Un plus grand déplacement maximal des tumeurs a également été démontré pour tous les patients après RB, ce qui peut être lié à une meilleure cohérence des données TEP.

## 4.5 Conclusion

Compte tenu des résultats précédents, la méthode de tri rétrospectif est plus performante que la méthode conventionnelle prospective préconisée par le constructeur. À notre connaissance, le processus pour détecter de manière prospective les pics inspiratoires n'est pas décrit dans la littérature et dans le guide de référence du système RPM. Ce dispositif semble utiliser un modèle prédictif pour estimer en temps réel les pics inspiratoires. Puisque nous ne pouvons pas améliorer ce processus temps réel pour le RPM, sauf par un tri rétrospectif, nous avons mis au point un dispositif de synchronisation à base d'un spiromètre, capable d'effectuer les examens TEP/TDM 4D en mode prospectif avec une méthode différente pour détecter les pics inspiratoires. Un autre intérêt majeur de ce système sera de permettre un tri des données rétrospectif en fonction de l'amplitude respiratoire. Ce type de tri n'a pas été encore utilisé en TEP/TDM mais seulement en TEP ou en TDM. Dans la littérature, certains auteurs ont supposé une meilleure cohérence du tri des données en amplitude par rapport au tri par phase, le nouveau dispositif développé aura donc pour objectif secondaire de faciliter ce type de tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire. La suite du manuscrit présente les caractéristiques du nouveau système développé, ainsi qu'une étude comparative entre le système RPM et le système spirométrique développé.

# Chapitre 5

## Développement et évaluation d'un nouveau dispositif de synchronisation respiratoire pour l'examen TEP/TDM en mode prospectif

Les éléments de ce chapitre ont été publiés dans l'article [25] : A new respiratory gating device to improve 4D PET/CT. Didierlaurent D., Ribes S., Caselles O., Jaudet C., Cazalet J.M., Batatia H., and Courbon F. Med. Phys., 2013, 40 (3), 032501/1-9.

### 5.1 Préambule

Dans le chapitre précédent, nous avons établi que la méthode de synchronisation respiratoire à l'examen TEP/TDM à partir du dispositif le plus utilisé à ce jour était à parfaire pour une utilisation en mode prospectif. Ce système ne pouvant être amélioré que par le constructeur, nous avons développé notre propre dispositif de synchronisation sur la base d'un pneumotachographe. Le choix de ce type de technologie se base sur deux objectifs :

1. un premier objectif est d'améliorer la détection d'un point de référence reproductible pour tous les cycles respiratoires du patient pendant l'examen TEP/TDM afin de réaliser les examens en mode prospectif.
2. Un second objectif est de mesurer une grandeur permettant un tri des

événements en fonction de leur amplitude plutôt qu'en fonction de leur phase. Le résultat attendu d'un tel tri est une meilleure cohérence spatiale des événements et donc un apport de précision sur les images. Pour cela, la mesure du phénomène doit être fortement corrélée au mouvement des tumeurs. Le principe du système RPM repose sur la mesure du déplacement dorso-ventral de l'abdomen à l'aide d'un boîtier posé sur celui-ci. Des études [46, 41] ont montré des discordances entre le mouvement abdominal et le mouvement des tumeurs. Le mouvement des tumeurs semble plus corrélé aux variations du volume respiratoire qu'aux mouvements abdominaux [41]. La mesure du phénomène ne doit pas dériver au cours du temps, c'est-à-dire que la ligne de base du signal doit rester la plus constante au cours du temps. Dans le cas contraire, se pose le problème de la nécessité de corriger ces dérives de signal pour ne pas affecter le tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire. Ces dérives semblent lier à un relâchement musculaire de la région thoracique pour les systèmes mesurant le signal respiratoire par les mouvements externes du patient. Une dérive de ligne de base du signal respiratoire peut également apparaître sur les systèmes spirométriques en raison de différents facteurs (variation de température au niveau du capteur de pression [135], respiration asymétrique [49]). Notre dispositif pneumotachographique a été conçu pour limiter ces dérives de ligne de base, nous avons donc évalué ce phénomène en vue d'implémenter à l'avenir un tri par amplitude.

Avant d'envisager ce tri des événements par amplitude, nous avons réalisé une étude pré-clinique permettant de valider notre nouveau dispositif de synchronisation respiratoire de l'examen TEP/TDM en fonction de la phase respiratoire. Avant d'utiliser cet appareil dans une étude clinique, nous avons caractérisé sa performance pour détecter des cycles respiratoires et pour limiter les artéfacts de mouvement sur les images. Une comparaison avec le dispositif de synchronisation le plus utilisé (RPM) a été réalisée sur fantôme pour montrer l'amélioration de l'examen TEP/TDM 4D en mode prospectif avec notre nouveau dispositif.

## 5.2 Matériels et méthodes

### 5.2.1 Méthodologie

Les objectifs de notre nouveau dispositif de synchronisation (SPI) sont :

1. d'être facilement connectable sur le système TEP ;
2. de mesurer le volume respiratoire du patient pendant l'examen, mesure plus corrélée à la mouvement de la tumeur ;
3. de traiter le signal respiratoire et d'envoyer des signaux de synchronisation en temps réel pour trier prospectivement les données TEP ;
4. d'enregistrer les signaux respiratoires des patients dans des fichiers, en particulier pour trier rétrospectivement les coupes TDM avec le même processus qu'avec le RPM.

Nous avons vérifié la capacité de notre dispositif de déclenchement à limiter les artefacts des mouvements respiratoires sur les images TEP/TDM. La sensibilité et la stabilité du dispositif pneumotachographique ont été évaluées pour différents flux, motifs respiratoires de volontaires et avec une plate-forme de simulation respiratoire avec fantôme radioactif. Pour évaluer la méthode de tri des événements en phase, la précision des signaux de synchronisation émis par le système de synchronisation vers la console TEP a été un point clé. Cette précision a été évaluée par des mesures quantitatives effectuées sur les images d'un fantôme respirant pendant les examens TEP et TDM.

Pour montrer l'amélioration de la synchronisation respiratoire TEP/TDM en mode prospectif, la précision du tri et la qualité de la correspondance spatiale des images TEP et TDM ont été comparées pour les examens synchronisés à la respiration par SPI et par le système RPM.

## 5.2.2 Implémentation et caractérisation de SPI

### 5.2.2.1 Nouveau dispositif de synchronisation respiratoire

Le pneumotachographe (SPI) a permis de mesurer le volume respiratoire au cours du temps par l'intégration du flux respiratoire. Pour réaliser la synchronisation respiratoire avec un imageur TEP/TDM, le pneumotachographe doit enregistrer (pour l'examen TDM) ou envoyer un signal de synchronisation (pour l'examen TEP) à une phase particulière pour chaque cycle respiratoire. En partenariat avec un fabricant (ISP System, Vic en Bigorre, France), nous avons développé un système de mesure temps réel de la pression respiratoire par une méthode différentielle et bidirectionnelle. À cette fin, une cellule de Fleisch (PNM Series Fleisch Pneumotachographs, EMMS, Bordon, UK) formée de plusieurs tubes capillaires parallèles est connectée à un cristal. La déformation du cristal induite par la différence de pression, produit une variation de ses propriétés électriques par effet piézoélectrique direct. Un courant électrique

proportionnelle à cette pression est alors mesurable. La réponse du détecteur est linéaire sur une large gamme de débit respiratoire (de 0 à 350 mL.s<sup>-1</sup>). Le détecteur est similaire à la cellule de Fleisch utilisée par le dispositif SDX (Dyn'r, Aix-en-Provence, France), utilisé pour des traitements de radiothérapie en inspiration bloquée.

Une carte temps réel enregistre, traite la mesure de pression, détecte une phase particulière (pic inspiratoire) pour chaque cycle respiratoire et émet un signal pour chaque cycle respiratoire avec une très grande précision temporelle et un temps de réponse court. Dans l'hypothèse d'un écoulement laminaire, la loi de Bernoulli considère que le débit d'air dépend de la pression différentielle mesurée :

$$\frac{1}{2}\rho f^2 + \Delta P = Constante \quad (5.1)$$

où  $f$  est le débit d'air,  $\rho$  la densité de l'air et  $\Delta P$  la variation de pression mesurée.

Le flux d'air calculé est intégré par la carte d'acquisition temps réel en volume respiratoire. La fréquence d'échantillonnage du système est de 40 Hz et est limitée par le temps de réponse du capteur piézoélectrique. Les événements respiratoires reproductibles (pics inspiratoires) utilisés pour le tri des données TEP/TDM en phase sont déterminés en temps réel quand le signe du flux d'air s'inverse dans une gamme de volume respiratoire prédéfinie. Le système est paramétré pour éviter la détection de pics inspiratoires multiples dans une fenêtre temporelle (1 s). Une interface de visualisation, d'acquisition et de sauvegarde du signal respiratoire mesuré pendant les examens TEP et TDM a été développée sous Labview (National Instruments, Dallas, USA).

#### 5.2.2.2 TEP/TDM 4D synchronisé à la respiration par SPI

La connection du système SPI au système TEP a été réalisée en collaboration avec la société General Electric Healthcare France (GEHC, Buc, France). Le procédé de la synchronisation respiratoire TEP/TDM est équivalente au système RPM décrit par Nehmeh et al [86]. Pour la synchronisation TEP 4D, des signaux TTLout (triggers) représentant les pics inspiratoires sont émis par SPI. Chaque cycle respiratoire est défini entre 2 pics inspiratoires consécutifs, et est divisé en 6 phases de durée identique. Les données TEP sont ensuite triées de manière prospective dans des sinogrammes en fonction de leur phase,



de la même manière qu'avec le système RPM. Au cours du TDM cinématique (cineTDM), des signaux TTLin sont envoyés du TDM à SPI pendant que le scanner émet les rayons X. Les pics inspiratoires, déterminés de la même manière que lors du TEP 4D, et les signaux TTLin sont enregistrés dans un fichier respiratoire. Le premier signal TTLin du signal respiratoire est synchronisé temporellement avec le premier groupe de coupes TDM par un logiciel dédié (Advantage Window, General Electric Healthcare, Waukesha, USA) et une phase de 0 à  $2\pi$  entre deux pics consécutifs inspiratoires est affectée à chaque coupe du cineTDM. Enfin, la console dédiée permet également un tri rétrospectif des coupes TDM de la même manière qu'avec le système RPM.

### 5.2.2.3 Expérimentations sur fantôme

Pour évaluer la performance de SPI dans le tri en phase des images TEP/TDM, des expériences sur fantôme ont été réalisées avec un fantôme Thorax IEC 61675-1 (PTW, Freiburg, Allemagne) avec six sphères remplissables (diamètre intérieur : S1 = 37.0, S2 = 27.5, S3 = 21.9, S4 = 17.0, S5 = 12.9, S6 = 9.8 mm) et un corps de fantôme de 9.91 L. Les sphères et le corps de fantôme ont été remplis respectivement avec une concentration d'activité de  $40 \text{ kBq.mL}^{-1}$  et  $4.4 \text{ kBq.mL}^{-1}$  de  $^{18}\text{F}$ -fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) afin de simuler des tumeurs pulmonaires. Une plate-forme Quasar (Modus Medical Devices, Ontario, Canada) a permis le mouvement du fantôme dans le sens crânio-caudal (CC) pour deux motifs respiratoires différents. Le dispositif expérimental a permis les examens TEP/TDM synchronisés avec SPI et le système RPM (figure 5.1). Un signal sinusoïdal a été étudié avec une période de 3.7 s et une amplitude de 25 mm (figure 5.2), respectivement période respiratoire et amplitude maximale de mouvement observées pour les patients avec des tumeurs du poumon [119, 118, 80]. Un signal physiologique acquis sur un sujet adulte avec une période de 3.9 s (figure 5.2) a été utilisé avec la plate-forme Quasar. L'amplitude moyenne de mouvement sur l'ensemble du signal physiologique était d'environ 15 mm. La translation CC du fantôme a été corrélée simultanément à un mouvement d'un piston de 3 L d'une seringue d'air reliée à SPI. Un mouvement de 25 mm d'amplitude a induit un volume respiratoire de 500 mL de volume courant. Des données TEP/TDM triées en 6 phases ont été acquises en utilisant un imageur TEP Discovery ST4, couplé avec un scanner LightSpeed 4 coupes (General Electric Healthcare, Waukesha, USA) avec le même protocole d'acquisition que dans l'étude précédente (section 4.2.1). Les images TEP ont ensuite été reconstruites à l'aide d'un algorithme OSEM (21 sous-ensembles, 3 itérations, post-filtre gaussien avec largeur à mi-hauteur 3 mm), incluant

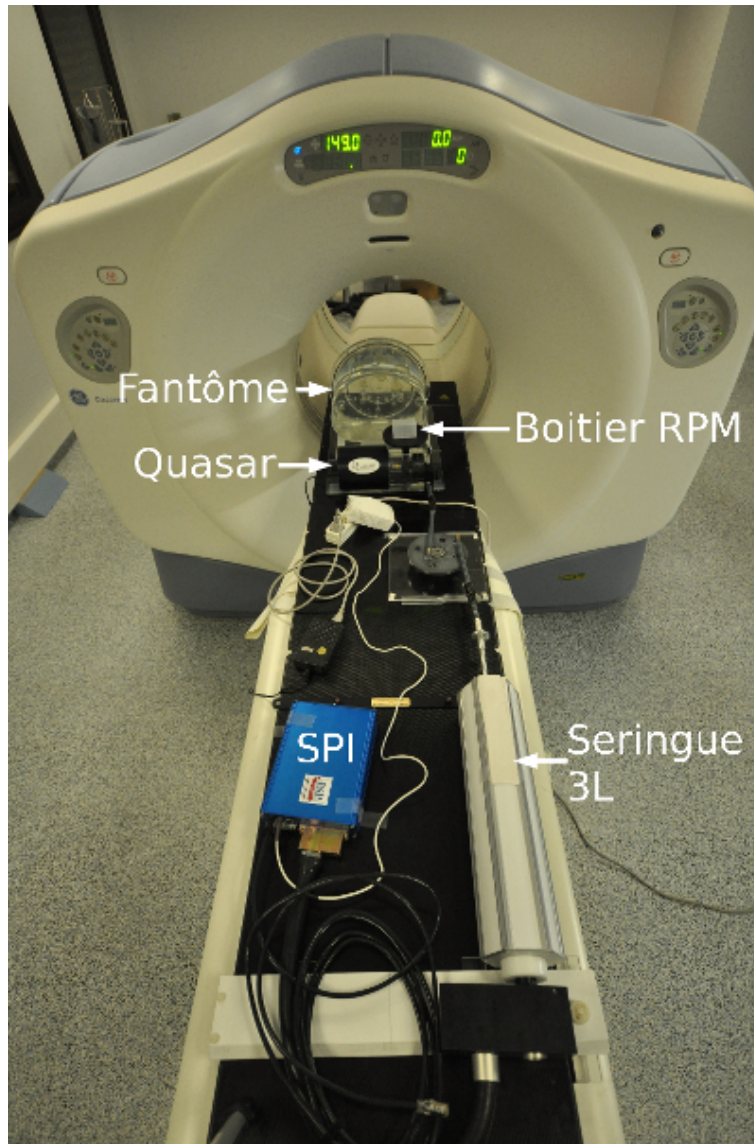


FIGURE 5.1 – Montage permettant la réalisation d'examens TEP/TDM 4D avec SPI et le système RPM.

la correction d'atténuation, de diffusion, des aléatoires et de la décroissance. Les images TEP synchronisées ont été reconstruites avec les coupes TDM correspondantes synchronisées. Les acquisitions non synchronisées ont aussi été reconstruites à partir du fichier mode liste (2 min de temps d'acquisition).

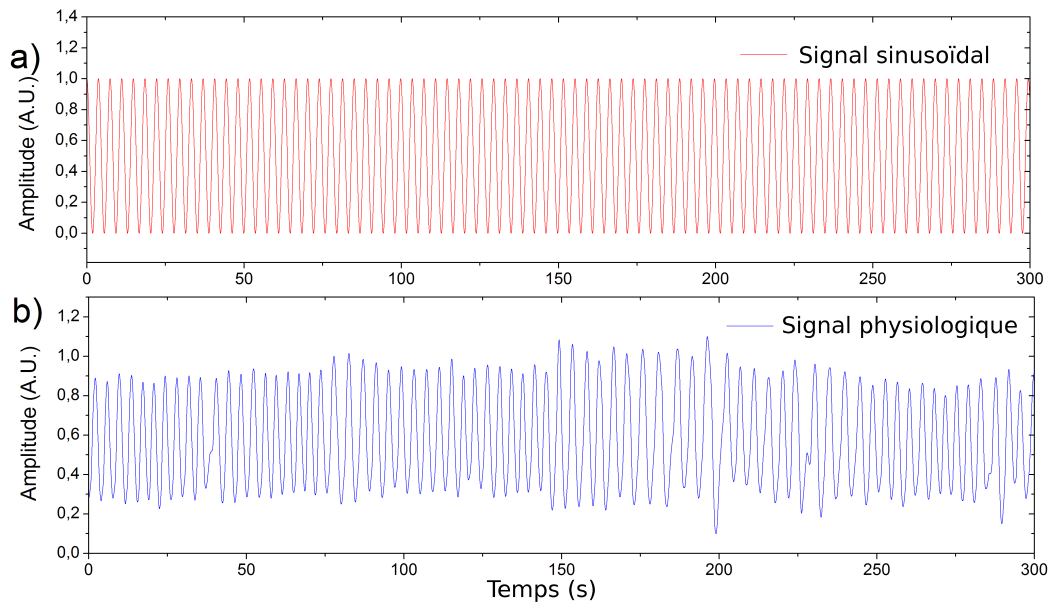


FIGURE 5.2 – Signaux respiratoires physiologique et sinusoïdal utilisés lors des examens TEP/TDM 4D sur fantôme respirant. a- signal sinusoïdal ; b- signal physiologique.

#### 5.2.2.4 Caractérisation de la limitation des mouvements sur les images TEP/TDM par SPI

La performance de SPI pour synchroniser l'examen TEP avec la respiration a été évaluée par analyse d'images. Cette analyse a consisté à comparer l'activité maximale dans les sphères et la distribution d'activité dans l'axe de mouvement pour chaque bin par rapport à des mesures similaires sur les images TEP non synchronisées. L'hypothèse est que plus l'activité des sphères est forte et la dispersion de la distribution de l'activité est faible, plus le mouvement est limité dans les images.

Toutes les analyses de cette étude ont été réalisées sous Matlab (The Mathworks, Natick, USA). Des volumes d'intérêt (VOI) ont été définis pour chaque sphère et chaque bin. L'activité des sphères a été caractérisée par le **coefficient de recouvrement** en %. Ce **paramètre** a été défini par le rapport entre l'activité maximale mesurée et l'activité réelle [40]. Les coefficients de recouvrement moyens (CR) pour 6 bins ont été calculés et comparés au coefficient de recouvrement mesuré sur l'examen TEP non synchronisé.



Des profils d'activité dans l'axe CC, passant par le centre de masse (déterminé après seuillage adaptatif), de toutes les sphères ont été tracés. La S6 (sphère de 9.8 mm de diamètre) était trop soumise à l'effet de volume partiel et a donc été exclue de cette étude. Des fonctions analytiques gaussiennes ont été ajustés sur les profils d'activité par un algorithme de résolution de problème non linéaire d'ajustement de données par moindre carré (équation 5.2). La fonction *lsqcurvefit* (optimisation toolbox, Matlab, The Mathworks, Natick, USA) a été utilisé pour déterminer itérativement (400 itérations) les paramètres  $\mu$  et  $\sigma$  caractérisant ces fonctions gaussiennes en utilisant un algorithme d'optimisation *trust-region-reflective*.

$$\min \sum_i (yFit_i - y_i)^2 \quad (5.2)$$

où  $i$  représentent les points du profil d'activités et  $yFit$  fonction gaussienne de la forme :

$$yFit = A_{max} \times e^{\frac{-(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} + A_{fond} \quad (5.3)$$

où  $x$  est la coordonnée des points  $i$  dans le sens CC. Les paramètres  $A_{max}$  et  $A_{fond}$  représentent l'amplitude maximale et minimale de la fonction gaussienne respectivement. Les paramètres  $\mu$ ,  $\sigma$ ,  $A_{max}$  et  $A_{fond}$  doivent être initialisés pour que l'algorithme d'optimisation converge. Les deux paramètres  $A_{max}$  et  $A_{fond}$  ont été initialisés dans l'algorithme par l'activité maximale des sphères et l'activité moyenne dans le corps du fantôme respectivement. Les paramètres  $\mu$  et  $\sigma$  ont été initialisés par l'activité maximale et le diamètre des sphères connu à priori respectivement.

Après détermination des fonctions gaussiennes pour chaque sphère et bin, les positions du centre des sphères ont ensuite été estimées par l'abscisse du paramètre  $\mu$ . La distribution gaussienne d'activité dans la direction CC a été évaluée par la largeur à mi-hauteur de la fonction gaussienne ajustée (FWHM) :

$$FWHM = 2\sqrt{2 \ln 2} \times \sigma \quad (5.4)$$

La figure 5.3 montre un exemple d'ajustements de courbes par des fonctions gaussiennes et les paramètres  $\mu$ ,  $\sigma$  et la FWHM extraits à partir d'un

profil d'activité mesuré sur des images TEP. Les FWHM moyennes des sphères ont été comparées aux FWHM correspondantes de l'examen TEP/TDM non synchronisé.

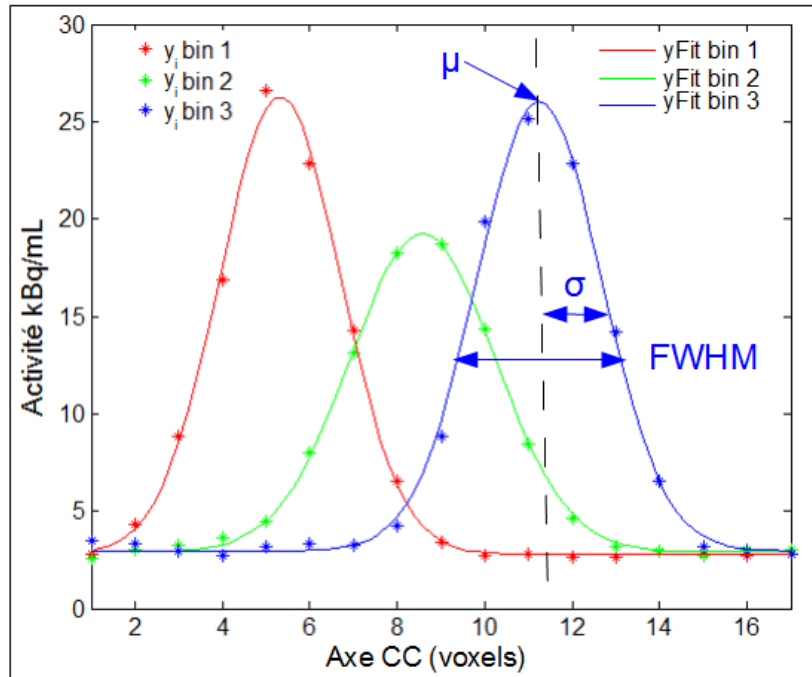


FIGURE 5.3 – Ajustement de courbes gaussiennes (yFit) sur des images TEP de la sphère de 17 mm de diamètre et détermination des paramètres  $\mu$ ,  $\sigma$  et largeur à mi-hauteur (FWHM) sur le bin 3. Pour ne pas surcharger la figure, seuls les bins 1 à 3 sont représentés. L'activité mesurée ( $y_i$ ) dans le sens caudo-crânial (CC) dépend de l'amplitude de déplacement par bin : l'activité est plus faible sur le bin mi-expiratoire car l'amplitude de déplacement est plus grande. La FWHM sera donc plus grande sur ce bin.

### 5.2.2.5 Caractérisation de la performance de SPI dans la détection des cycles respiratoires

Pour caractériser la capacité et la précision de la détection des pics inspiratoires par SPI, une étude a été réalisée avec un respirateur Julian (Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck, Allemagne). Des cycles respiratoires de période 3.7 s ont été simulés (figure 5.5) avec un volume courant calibré dans une gamme de 70 mL à 800 mL (1.1 à 13.0 L.min<sup>-1</sup>). Les pics inspiratoires ont été

déterminés à partir d'un algorithme de maxima locaux (section 4.2.2). Après avoir déterminé les pics inspiratoires du fichier respiratoire, nous avons calculé leurs décalages temporels avec les signaux de synchronisation émis par SPI pour évaluer la précision de détection de SPI. La moyenne et l'écart-type de ces décalages temporels pour chaque volume courant ont été calculés. Ces mesures ont été reproduites sur neuf volontaires et sur des expériences sur fantôme. Les volontaires étaient allongés et ont respiré pendant 10 minutes dans SPI. La dérive de ligne de base du volume d'air respiré a été évaluée pour chaque volontaire par la pente d'une régression linéaire des pics expiratoires (événement de plus faible amplitude entre deux pics inspiratoires consécutifs), déterminés pour chaque cycle respiratoire. La dérive du signal est ensuite divisée par l'amplitude moyenne du signal respiratoire et est exprimée en pourcentage. Sur les expériences sur fantôme, des histogrammes des décalages temporels ont été réalisés pour évaluer la précision des signaux de synchronisation par rapport aux pics inspiratoires et donc la cohérence du tri des données sur la durée d'acquisition. Ces mesures ont été effectuées au cours de l'examen TEP et de l'examen TDM et ont été comparées les unes avec les autres.

### 5.2.3 Comparaison de la performance de SPI et RPM

Le dispositif expérimental (figure 5.1) décrit précédemment a permis de réaliser les examens TEP/TDM synchronisés avec SPI et RPM. Pour les deux motifs respiratoires décrits dans la section 5.2.2.3, les examens TEP/TDM ont été réalisés avec les deux dispositifs de synchronisation. Le système RPM a mesuré le signal respiratoire avec une fréquence de 25 Hz par une détection optique d'un boîtier plastique comportant des marqueurs phosphorescents. Le bloc était soulevé par un support mobile de la plate-forme Quasar simultanément à la translation du fantôme dans le sens CC.

#### 5.2.3.1 Analyse du signal respiratoire

Les signaux respiratoires mesurés avec SPI et RPM ont été comparés aux signaux respiratoires d'entrée par des coefficients de corrélation de Pearson pour les deux motifs respiratoires. Pour évaluer la précision des signaux de synchronisation, les décalages temporels entre les pics inspiratoires et les signaux de synchronisation ont été comparés entre SPI et RPM.

### 5.2.3.2 Analyse d'images

Les images TEP/TDM, synchronisées par SPI et le système RPM, ont été étudiées afin de comparer pour les deux systèmes la cohérence du tri des données avec les deux motifs respiratoires et la qualité de la superposition des images TEP et TDM.

- Différence de distribution spatiale d'activité :

Les FWHM des sphères ont été mesurées sur les images TEP synchronisées avec le système RPM de la même manière que pour les examens synchronisés avec SPI. Des tests de rang signés ( $n = 30$ ,  $\alpha = 0.05$ ) ont été calculés en utilisant les FWHM des sphères pour les 6 bins pour comparer les différences de répartition spatiale de l'activité entre TEP/TDM synchronisée par SPI et par RPM.

- Correspondance spatiale TEP/TDM :

Afin d'évaluer la superposition de l'examen TEP/TDM synchronisé, les volumes des sphères de  $S5 = 12.8$  mm à  $S1 = 37.0$  mm de diamètre ont été segmentés par une technique de seuillage pour les deux modalités d'imagerie. Les coupes TDM ont été rééchantillonnées dans une matrice de taille  $256 \times 256$  pour adapter leurs résolutions spatiales et leurs positions aux images TEP. Des volumes d'intérêt (VOI) ont été définis pour chaque sphère, pour tous les bins et pour les deux modalités. Les volumes des sphères en TEP ( $Vol_{TEP}$ ) ont ensuite été délimités avec un seuil optimal, déterminé pour chaque bin pour s'adapter aux volumes calibrés des sphères ( $Vol_{Cal}$ ). La délimitation des sphères sur les images TDM 4D dans le corps du fantôme rempli d'eau a été soumise à des biais liés à la technique de segmentation. Les volumes ont donc été segmentés sur une acquisition TDM statique et ont ensuite été recalés le long de l'axe CC pour les faire correspondre à la position de la sphère pour chaque bin. Les acquisitions TDM statiques ont été réalisées avec les sphères et le corps du fantôme remplis respectivement d'eau et d'air. Les volumes internes des sphères ont ensuite été segmentés par seuillage en utilisant une gamme d'unité Hounsfield de 0 à 630. Ils ont été utilisés comme référence. Cette référence a été recalée sur chaque phase de l'examen TDM 4D en utilisant un algorithme de corrélation croisée normalisée pour permettre d'extraire des volumes TDM ( $Vol_{TDM}$ ) pour chaque sphère, sans



artéfacts induits par la technique de segmentation. Les volumes partagés  $SV_{Sync}$  de chaque sphère pour chaque phase, représentant la précision de superposition TEP/TDM des sphères par rapport à leur volume, ont été calculés comme suit :

$$SV_{Sync}(\%) = \frac{Vol_{TEP} \cap Vol_{TDM}}{Vol_{Cal}} \times 100 \quad (5.5)$$

Pour comparer la valeur de SV pour les sphères et chaque bin avec la valeur SV obtenue pour des acquisitions statiques ( $SV_{Stat}$ ),  $\Delta SV$  a été défini comme étant la différence de SV entre l'acquisition TEP/TDM synchronisée et l'acquisition statique.

$$\Delta SV(\%) = SV_{Sync} - SV_{Stat} \quad (5.6)$$

## 5.3 Resultats

### 5.3.1 TEP/TDM synchronisé à la respiration avec SPI

Les coupes TEP/TDM fusionnées axiales et coronales (figure 5.4) montrent la capacité de SPI à synchroniser l'examen TEP / TDM à la respiration. Les différentes positions de S4 (figure 5.4b) illustrent le motif respiratoire sinusoïdal utilisé pour mettre en mouvement le fantôme. Les CR étaient plus élevés pour l'acquisition synchronisée (jusqu'à +39.0% et +11.2% respectivement pour les motifs respiratoires sinusoïdaux et physiologiques) par rapport à l'acquisition non synchronisée 5.1. Les FWHM des sphères étaient aussi respectivement jusqu'à 2.7 et 1.7 fois plus élevées pour les acquisitions non synchronisées par rapport à l'acquisition synchronisée avec les motifs respiratoires sinusoïdaux et physiologiques.

### 5.3.2 Détection des pics inspiratoires

Des expériences ont été menées pour démontrer la capacité de SPI pour détecter les pics inspiratoires sur une large gamme de volume courant. Les moyennes et écarts-type des décalages temporels entre les pics inspiratoires et les signaux de synchronisation pour chaque volume courant sont résumés dans la table 5.2. Les moyennes des décalages temporels entre les pics inspiratoires



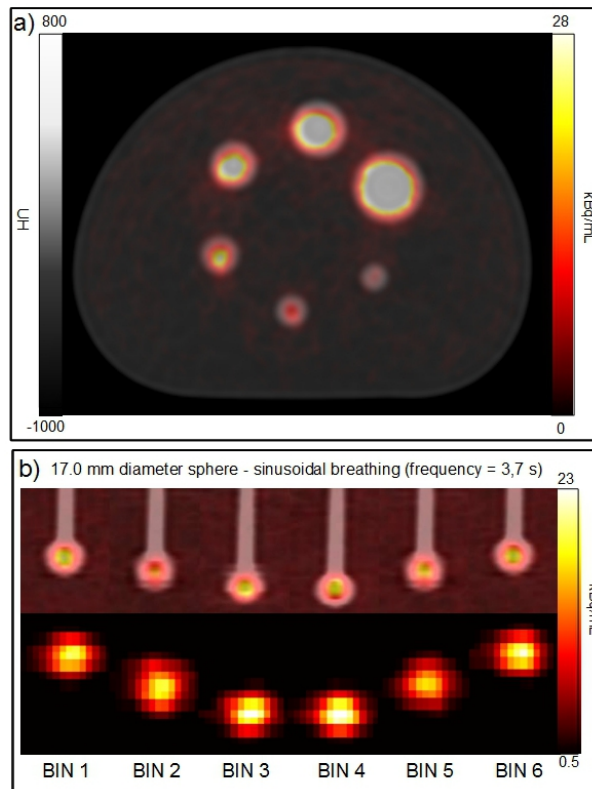


FIGURE 5.4 – Coupes axiales et coronales d'un examen TEP/TDM synchronisé à la respiration. a- coupe axiale TEP/TDM fusionnée passant par le centre des sphères. b- coupe frontale TEP/TDM fusionnée (en haut) et TEP (en bas) passant par le centre des sphères, pour les différents bins.

et les signaux de synchronisation ont varié de  $-4.2 \pm 11.5$  ms pour 70 ml et de  $0 \pm 0$  ms pour 500 mL de volume courant. Les mêmes mesures ont été effectuées sur neuf volontaires. Dans le pire des cas, les décalages temporels moyens étaient de  $0.3 \pm 0.1$  ms. La dérive de ligne de base moyenne et maximale du signal respiratoire a été de 1.0% et 2.7% par rapport à l'amplitude du volume respiratoire.



TABLE 5.1 – Comparaison pour chaque sphère (S1 à S5) des coefficients de recouvrement moyens (CR) et largeurs à mi-hauteur (FWHM) de l'activité des sphères entre les examens TEP/TDM synchronisés avec SPI et non synchronisés à la respiration. Le fantôme a été mis en mouvement selon deux signaux respiratoires (sinusoïdal et physiologique).

	$CR_{SPI}-CR_{NonSynchron.}$		$FWHM_{NonSynchron.}/FWHM_{SPI}$	
	sig. Sinus.	sig. Phys.	sig. Sinus.	sig. Phys.
S1	5.7	3.2	1.11	1.07
S2	13.2	1.8	1.18	1.06
S3	39.0	6.4	1.72	1.17
S4	30.7	11.2	2.26	1.33
S5	13.7	9.3	2.74	1.70

TABLE 5.2 – Précision de détection des pics inspiratoires en fonction du volume respiratoire. Moyenne et déviation standard (DS) des décalages temporels entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires ( $\Delta T$ ) pour différents volumes courants mesurés avec SPI

Volume courant (mL)	70	100	200	300	500	800
Moyenne $\Delta T$ (ms)	-4.16	0	1.66	-0.83	0	0
DS $\Delta T$ (ms)	11.53	6.57	6.34	4.56	0	0

### 5.3.3 Comparaison des performances de SPI par rapport au système RPM pour l'examen TEP/TDM 4D

#### 5.3.3.1 Comparaison des signaux respiratoires sur fantôme

Les signaux mesurés à la fois avec SPI et le système RPM pour un mouvement du fantôme de forme sinusoïdale sont représentés sur la figure 5.6. Les coefficients de corrélation de Pearson entre le signal d'entrée sinusoïdal et les signaux mesurés ont été de  $R = 0.99$  pour SPI et pour le système RPM. Les coefficients de corrélation entre le signal d'entrée et le signal physiologique (figure 5.7a et b) ont été de  $R = 0.88$  pour SPI et  $R = 0.89$  pour le système RPM.

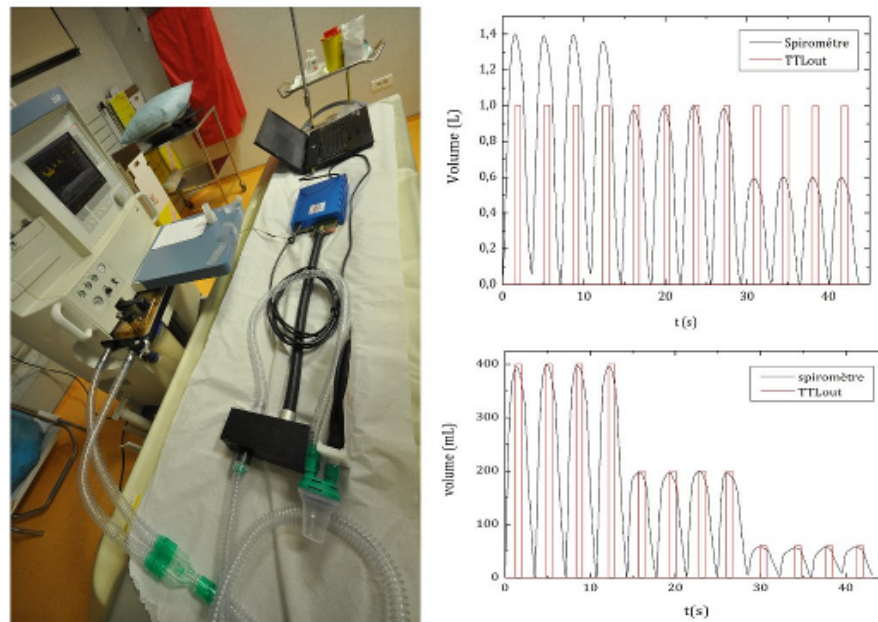


FIGURE 5.5 – Précision de mesure des pics inspiratoires avec SPI à partir de débits respiratoires calibrés. a- Montage expérimental permettant la mesure de débits respiratoires calibrés. Le respirateur utilisé est en arrière plan. b- Mesure de volume correspondant à 1.4 L, 1.0 L et 0.6 L ainsi que les signaux de synchronisation TTLout générés par SPI dans ces conditions. c- Mesure de volume correspondant à 0.4 L, 0.2 L et 0.06 L ainsi que les signaux de synchronisation TTLout générés par SPI dans ces conditions.

### 5.3.3.2 Précision du tri des données

Les figures 5.7a et b montrent les signaux respiratoires mesurés par RPM et SPI lors de l'acquisition TEP. Il n'y avait pas de décalage temporel entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires avec SPI pour les 4 cycles respiratoires représentés alors qu'un décalage d'environ 500 ms peut être remarqué pour la mesure avec le système RPM pour le second cycle respiratoire. Comme cette figure le montre, ce décalage temporel du signal de synchronisation par rapport au pic inspiratoire entraîne un tri différent des données pour ce cycle par rapport aux autres. L'écart-type du décalage temporel sur tout le signal respiratoire est un témoin de ce biais. La figure 5.7c représente les histogrammes de ces décalages temporels mesurés lors des examens TEP. Pour SPI,

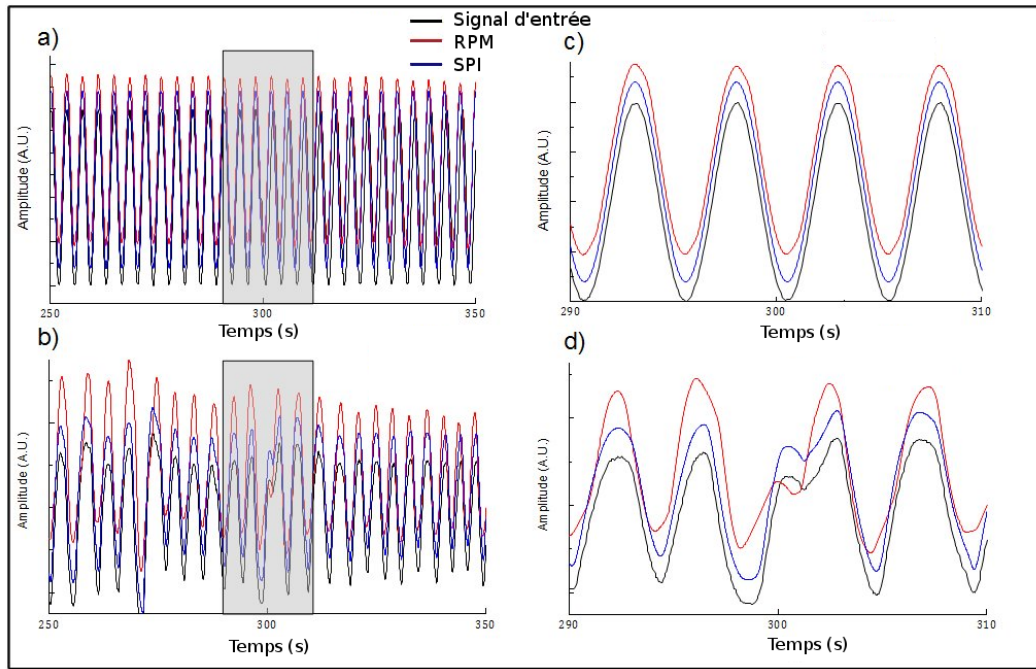


FIGURE 5.6 – Comparaison des signaux respiratoires d’entrées avec les signaux respiratoires mesurés par SPI et le système RPM. L’ordonnée des graphiques représente l’amplitude respiratoire (unité arbitraire). Un échantillon du signal respiratoire sinusoïdal de fréquence 3.7 s est représenté en a (250-350 ms) et c (290-310 ms). Un échantillon du signal respiratoire physiologique utilisé est représenté en b (250-350 ms) et d (290-310 ms).

le décalage moyen est de  $0.1 + / - 5.8$  ms et  $0 + / - 11.4$  ms respectivement pour les signaux respiratoires sinusoïdaux et physiologiques. Pour le système RPM, le décalage moyen est de  $-0.9 + / - 39.1$  ms et  $-153.6 + / - 320.1$  ms respectivement pour les signaux respiratoires sinusoïdaux et physiologiques. Le système RPM était moins performant pour émettre un signal de synchronisation reproductible des pics inspiratoires dans le cas d’un signal physiologique. Nous avons ensuite étudié avec quel impact cela pourrait affecter la répartition de l’activité sur les images TEP 4D.

### 5.3.3.3 Analyse d’images

- Cohérence des données et distribution spatiale d’activité :

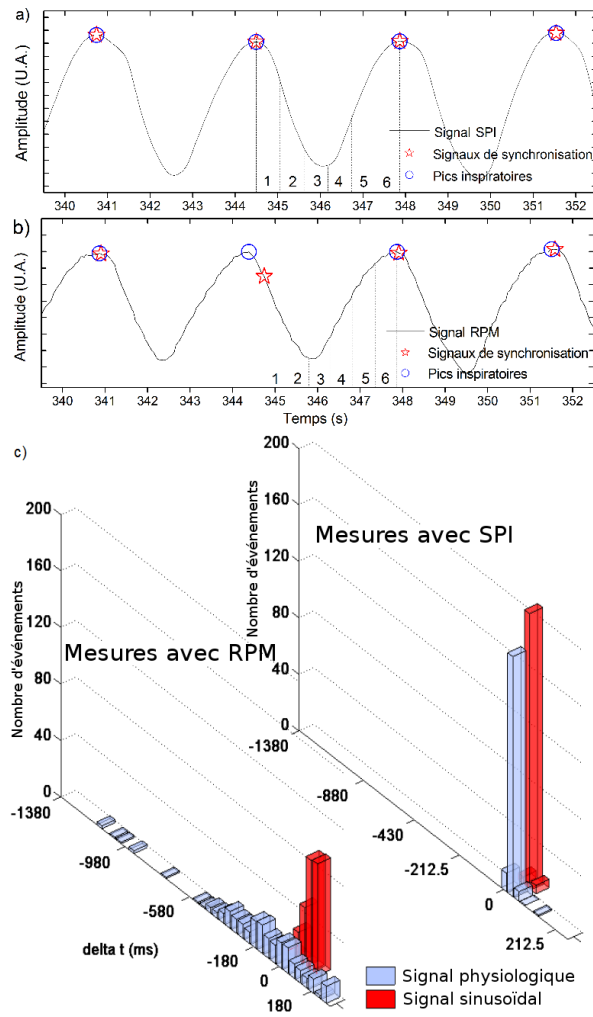


FIGURE 5.7 – Précision de la détection des pics inspiratoires pour les signaux respiratoires. a - échantillon de 3 cycles respiratoires du signal respiratoire mesurés et pics inspiratoires détectés par SPI ; b - échantillon de 3 cycles respiratoires du signal respiratoire mesurés et pics inspiratoires détectés par le système RPM ; c - histogramme des différences temporelles entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires pour tout le signal respiratoire.

La figure 5.8 montre la position de la distribution de l'activité le long de l'axe CC et la FWHM des sphères en fonction du bin pour l'examen TEP synchronisé avec le signal physiologique. Pour les examens avec les deux systèmes, l'amplitude du mouvement a été d'environ 15 mm, amplitude en

bon accord avec l'amplitude moyenne du mouvement de la plate-forme supportant le fantôme pour le signal physiologique. La trajectoire des sphères a été cohérente avec le tri du signal de respiratoire. Des différences significatives de la position de la distribution d'activité dans le sens CC sont apparues entre les deux dispositifs pour un même bin. Le test de rang signé entre SPI et RPM des FWHM de chaque sphère pour chaque bin ( $n = 30$ ) n'a pas indiqué de différence significative ( $p = 0.7$ ).

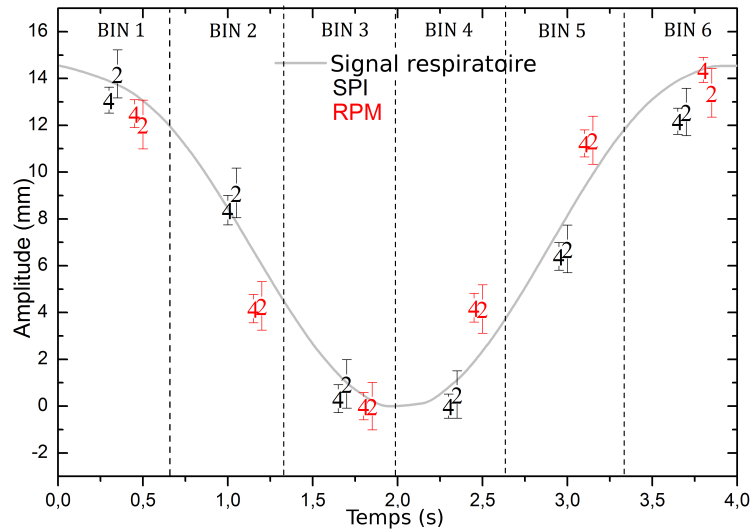


FIGURE 5.8 – Distribution spatiale d'activité (FWHM) pour les sphères S2 et S4 en fonction de la phase respiratoire pour les acquisitions TEP/TDM synchronisées avec le signal physiologique. Le cycle respiratoire moyen est tracé en trait gris.

– Superposition TEP/TDM :

La figure 5.9 montre la précision de la correspondance entre les images TEP et les images TDM en fonction du bin. Les valeurs SV ont été plus faibles et moins dispersées lorsque l'examen a été synchronisé avec SPI ( $4.8 \pm 5.7\%$ ) qu'avec le système RPM ( $8.6 \pm 14.8\%$ ). Ces résultats sont liés au décalage temporel différent des signaux de synchronisation par rapport aux pics inspiratoires pour les examens TEP et TDM. Pour SPI, la différence de précision de détection des pics inspiratoires a été de 0,05 ms entre l'examen TEP et l'examen TDM, alors qu'elle a été d'environ 153 ms avec l'utilisation du système RPM.

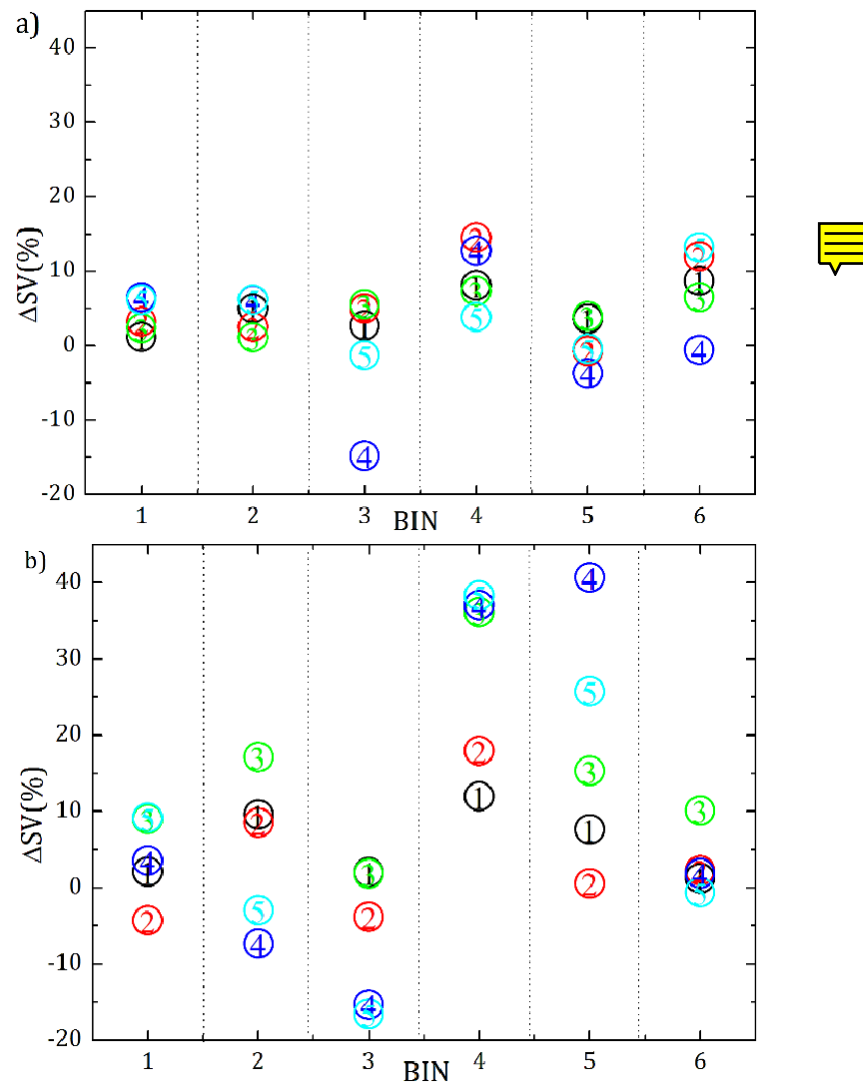


FIGURE 5.9 – Correspondance spatiale TEP 4D et TDM 4D. Volume partagé ( $\Delta SV$ ) TEP/TDM des sphères en fonction de la phase respiratoire par rapport au volume partagé TEP/TDM des sphères pendant une acquisition statique. Les sphères sont notées de 1 à 5 en par ordre croissant de leur diamètre.

## 5.4 Discussion

Dans cette étude, un dispositif de synchronisation innovant (pneumotachographe temps réel) a été utilisé pour améliorer l'examen TEP/TDM en mode

prospectif. Alors que des systèmes de synchronisation spirométriques ont déjà été développés pour l'examen TDM [71, 135] ou TEP [90, 77], ils n'ont pas été utilisés pour synchroniser l'examen TEP et TDM pour des raisons techniques. Notre dispositif innovant est capable de mesurer le signal respiratoire physiologique et de le traiter pour émettre des signaux de synchronisation avec une haute précision temporelle. Ce système combiné avec un logiciel de tri des images TDM (Advantage Window, General Electric Healthcare, Waukesha) permet une augmentation significative du recouvrement de l'activité et une diminution du volume tumoral par rapport à l'acquisition standard non synchronisée. Une étude du déplacement des tumeurs par fluoroscopie sur patients a révélé une meilleure corrélation et une relation plus reproductible avec le volume respiratoire qu'avec des variations de hauteur abdominale [41]. En outre, le déphasage entre le déplacement de la tumeur et le volume respiratoire est plus faible avec les systèmes spirométriques [71]. Un pneumotachographe en mesure d'effectuer la synchronisation respiratoire sur les deux modalités d'imagerie permettra certainement d'améliorer la précision des examens synchronisés par rapport au dispositif de synchronisation standard mesurant la hauteur abdominale.

Une première étape avant la validation clinique sur des patients a été de caractériser et de comparer les performances de notre pneumotachographe au système le plus couramment utilisé. SPI est en mesure de réduire l'effet d'étalement (jusqu'à 39.0%) de l'activité maximale et du volume (jusqu'à 2.7 fois plus faible) pour un mouvement de grande amplitude (25 mm). Ces résultats valident SPI comme un nouveau dispositif pour effectuer des acquisitions TEP/TDM synchronisées à la respiration. SPI permet de mesurer et de détecter avec une grande précision les signaux respiratoires et les pics inspiratoires pour une large gamme de débit respiratoire (1.1 à 12.96 L.min<sup>-1</sup>). Cette gamme de débit respiratoire concerne les patients avec ou sans maladie pulmonaire. Pour de nombreuses pathologies, les flux observés varient entre 6.07 et 10.28 L.min<sup>-1</sup> [118]. Pour un patient sain, le volume courant moyen est environ 383 ml et la période respiratoire moyenne est d'environ 3.6 s, ce qui correspond à un débit de 6.3 L.min<sup>-1</sup> [119]. SPI a pu mesurer et traiter en temps réel le signal respiratoire des neuf volontaires de notre étude. Quelque soit le volume courant du patient, ce système permet de mesurer, traiter et générer des signaux de synchronisation correspondant aux pics inspiratoires.

Un artefact possible avec les systèmes spirométriques est la dérive de la ligne de base du volume respiratoire. En TDM 4D, un pneumotachographe à turbine (VMM 400, Interface associates, Laguna nigel, USA) [69, 71, 72] est





utilisé où la dérive du signal est principalement dûe à l'asymétrie respiratoire [49]. Une étude a montré le challenge difficile d'utiliser ce système spirométrique pour le TDM 4D [129]. Un spiromètre à base de tube de Pitot (Prevent, Medgraphics, St Paul, USA) est aussi utilisé pour les traitements en radiothérapie [135]. Cette technique est également sensible à une dérive du signal, due à la méthode de mesure du débit respiratoire. Nous avons utilisé un pneumotachographe mesurant une différence de pression, déjà employé pour des applications de radiothérapie avec blocage inspiratoire. Une dérive du signal est rapportée par le fournisseur mais ne concerne que les très faibles débits respiratoires (i.e. blocage inspiratoire) et n'est donc pas un obstacle aux acquisitions en respiration libre. Une autre source de dérive du signal est liée à la variation de température de l'air dans le capteur. Nous avons limité cet effet en laissant le système se stabiliser en température. La dérive maximale observée est de seulement 2.7% du volume courant pour une acquisition de 10 min sur des volontaires. Les mesures faites avec SPI suggèrent que la seule cause de l'échec prévue pour cet appareil sera l'incapacité du patient de respirer un long temps d'acquisition dans le pneumotachographe.



La précision des signaux de synchronisation a été évaluée en comparant la performance de SPI et du système RPM avec un fantôme mis en mouvement par des signaux respiratoires calibrés. En accord avec d'autres études [90, 71], les coefficients de corrélation de Pearson entre les signaux d'entrée et les signaux mesurés par les dispositifs sont proches de 1 pour le motif respiratoire sinusoïdal alors qu'ils diminuent légèrement dans la gamme 0.88 - 0.89 avec un motif respiratoire physiologique pour les deux systèmes. Pour un mouvement de fantôme, SPI et RPM détectent précisément le signal respiratoire et aucune différence significative entre le signal d'entrée et le signal mesuré n'émerge. Pour un mouvement de fantôme dans le sens CC en corrélation parfaite avec le flux d'air mesuré et le mouvement abdominal simulé mesuré par RPM, ces résultats témoignent de la précision de mesure des deux dispositifs. La mesure de décalage temporel entre les signaux de synchronisation et les pics inspiratoires a été utilisée dans notre étude pour évaluer la reproductibilité du tri des données. SPI détecte parfaitement les pics inspiratoires avec une erreur moyenne inférieure à la milliseconde pour les signaux respiratoires sinusoïdal et physiologique. Même si le signal devient irrégulier, seulement une petite variation de 6 à 11 ms de l'écart-type de cette mesure a été mesurée. Le décalage temporel avec le RPM était d'environ  $0 + / - 39$  ms pour le signal respiratoire sinusoïdale et  $-153$  ms  $+ / - 320$  ms pour le signal respiratoire physiologique. Pour un motif respiratoire irrégulier (80% des patients [67]), la reproductibilité du

tri observé avec SPI est plus élevé qu'avec le système RPM et peut améliorer la performance des examens TEP/TDM synchronisés.

Pour le motif respiratoire physiologique, la différence de décalage temporel moyen des signaux de synchronisation par rapport aux pics inspiratoires a entraîné une position CC différente des sphères comme la figure 5.8 le montre. Bien que le tri des données soit différent pour les deux dispositifs, il ne diminue pas la qualité d'image lorsque le signal de synchronisation est reproductible dans le temps. Un tri des données incohérent, révélé par un écart-type élevé du décalage temporel des signaux de synchronisation par rapport aux pics inspiratoires, peut provoquer un décalage de la position de la tumeur dans le même bin. Ceci peut se traduire par un étalement du volume tumoral biologique. Malgré un écart-type de 320 ms de l'imprécision de détection des pics inspiratoires par le RPM, aucune différence significative de la FWHM ( $p = 0.7$ ) n'a été mesurée entre les deux dispositifs de synchronisation. **La faible amplitude, 15 mm** triés en 6 phases, et le motif quasi sinusoïdal du signal physiologique utilisé peuvent expliquer qu'aucun élargissement de la distribution de l'activité n'ait été mis en évidence. Ce biais pourrait augmenter avec une respiration plus irrégulière et/ou d'amplitude plus ample. Pour la correction d'atténuation dans les images TEP, il est important de réduire la mauvaise superposition entre les images TEP et TDM à cause des mouvements respiratoires [86]. En effet, une position d'une lésion incohérente entre les coupes TDM et TEP peut biaiser l'activité estimée sur les images TEP. Cela peut conduire à des sous estimations de la fixation (24% du  $SUV_{max}$  pour un même examen [28]). Les valeurs de  $\Delta SV$  sont plus faibles et moins dispersés avec SPI qu'avec le système RPM (figure 5.9). La cohérence du tri par SPI entraîne une meilleure correspondance entre l'examen TEP et TDM synchronisé. Le corps du fantôme a été rempli avec de l'eau et ceci a pu conduire à une différence de la distribution d'activité dans notre expérience. Pour les patients ayant une tumeur pulmonaire, la densité du tissu environnant est différente de la tumeur, ceci pourrait entraîner une diminution significative des valeurs de  $SUV_{max}$ . Toutefois, l'amélioration de la sensibilité et de la spécificité de l'examen TEP/TDM synchronisé doit être confirmée par une étude clinique.

Un avantage important d'un pneumotachographe temps réel par rapport à une mesure du mouvement abdominal est une meilleure corrélation du volume respiratoire avec le mouvement tumoral [41]. Des systèmes de synchronisation par analyse des données brutes ont été récemment développés pour extraire le signal respiratoire à partir des coïncidences TEP [54, 12, 11, 107]. Ces techniques permettent également une corrélation directe avec le mouvement de la

tumeur, mais sont encore en cours de développement. Kesner et al. [54] ont comparé les signaux respiratoires de patients mesurés par 3 méthodes par analyse des données brutes 3.2.2 à celles mesurées avec une ceinture de pression. Ils ont constaté des coefficients de corrélation relativement faibles ( $R = 0.41$  à  $0.58$ ) entre les signaux. Ces résultats peuvent être dus à la faible corrélation de la mesure du mouvement abdominal avec le mouvement de la tumeur. Notre nouveau dispositif, permettant une mesure mieux corrélée au mouvement de la tumeur, est un outil intéressant pour évaluer les nouvelles méthodes de synchronisation par analyse des données brutes. Un autre avantage majeur de notre dispositif est d'envisager un tri des événements TEP en fonction de l'amplitude respiratoire. Un inconvénient des dispositifs de synchronisation actuels est une dérive de la ligne de base du signal respiratoire avec le temps, probablement dû à la relaxation musculaire [21] du patient. La correction de cette dérive avant le tri des données en amplitude pourrait entraîner des incohérences du tri des événements. Notre dispositif ne semble pas être affecté par ces artéfacts sur les signaux des volontaires et pourrait faciliter cette méthode de tri. Cette hypothèse devra être confirmée sur des données cliniques.

## 5.5 Conclusion

Un dispositif de synchronisation a été validé pour synchroniser prospectivement l'examen TEP/TDM à la respiration. Une très haute précision de mesure du signal respiratoire, des pics inspiratoires et une meilleure superposition TED/TDM ont été démontrées et ont montré de meilleurs résultats pour un motif respiratoire irrégulier avec ce dispositif par rapport au RPM. Une meilleure reproductibilité du tri des données a été montrée sans amélioration de la distribution spatiale de l'activité pour un mouvement d'amplitude commun.

Nous supposons que la méthode de tri prospectif sera plus performante avec SPI pour des examens de patient. Nous avons obtenu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament pour réaliser une étude clinique avec notre pneumotachographe temps réel, afin de montrer la tolérance de SPI pendant l'examen TEP/TDM 4D et sa meilleure performance pour le tri prospectif des données en fonction de la phase respiratoire. Un troisième objectif de l'étude clinique est de vérifier la possibilité de trier les données en fonction de l'amplitude respiratoire, en supposant une meilleure corrélation du volume respiratoire avec le mouvement respiratoire. Cette étude est en cours et nous ne pouvons pas présenter de résultats dans le cadre de ce travail.

Dans le chapitre suivant, nous évaluons la performance de nouvelles méthodes de tri sur des acquisitions TEP/TDM 4D réalisées avec le RPM, visant à optimiser la cohérence des données et à raccourcir la durée des examens TEP/TDM synchronisés à la respiration.

# Chapitre 6

## Méthodes alternatives de tri en TEP/TDM 4D

### 6.1 Préambule

Les chapitres 4 et 5 ont montré que la méthode de tri prospectif des données TEP/TDM 4D utilisée classiquement pouvait être optimisée par une approche rétrospective ou à l'aide d'un dispositif de synchronisation respiratoire temps réel plus performant. Cependant, l'étude de Dawood et al [20] a proposé d'améliorer le tri des données TEP/TDM 4D en prenant en compte les irrégularités du motif et de l'amplitude respiratoire. En effet, en supposant une corrélation parfaite entre l'amplitude respiratoire et la trajectoire des tumeurs, si l'amplitude ou le motif respiratoire du patient sont irréguliers, le tri des données sera également incohérent (figure 6.2). Pour améliorer la cohérence, les auteurs ont proposé un tri des données TEP/TDM en fonction de l'amplitude respiratoire.

Plusieurs problèmes se posent avant de prouver la performance d'un tel tri : 1) si le signal respiratoire mesuré par le dispositif dérive au cours du temps, doit-on corriger cette dérive avant de trier les données en amplitude ? ; 2) sous quelles conditions le tri des données en fonction de l'amplitude respiratoire est-il envisageable en TEP et en TDM ? ; 3) ce type de tri est-il réellement plus performant que le tri des données en phase ? Nous avons considéré les **performances** des méthodes de tri en tenant compte de leur ergonomie en clinique courante. En effet, la réalisation de l'examen TEP/TDM 4D est assez inhabituelle en pratique, en raison d'un temps d'acquisition long. Il est inconfortable pour le patient après un examen TEP/TDM standard. Ce temps d'acquisition long (entre 15 et 20 min) est un frein pour intégrer l'examen dans l'organisation

des services cliniques.

Nous avons donc expérimenté deux méthodes alternatives de tri, optimisant la cohérence des données tout en réduisant le temps d'acquisition significativement (**deux fois moins long en TEP, soit 10 min pour l'examen TEP/TDM 4D**) et conservant une répartition appropriée aussi bien des données TEP que TDM. Nous introduisons l'idée le fait de « mélanger » les données d'imagerie sans distinguer les phases inspiratoire et expiratoire, et de trier les données par phase ou par amplitude. Nous comparons ensuite ces deux types de tri, dénommés *amplitudes mélangées* (AM) et *phase mélangées* (PM) sur des données cliniques. Puis, nous montrons les limites de ces types de tri en terme de précision de détection du mouvement des tumeurs. Enfin, nous discuterons de l'intérêt potentiel de chacune des techniques développées dans un environnement clinique.

## 6.2 Matériels et méthodes

### 6.2.1 Tri des données en amplitudes

Avant d'implémenter le tri par amplitude, nous avons étudié les choix techniques qui s'imposent pour réaliser un tel tri en analysant les signaux respiratoires des 17 patients considérés dans le chapitre 4 :

1. comment procéder à la segmentation du signal en bins pour les deux modalités d'imagerie ?
2. doit-on prétraiter le signal respiratoire avant de trier les données en amplitude ?
3. quel nombre de bins est-il possible de choisir ?

Afin de déterminer la méthode de segmentation en bins des données, nous avons caractérisé l'amplitude des signaux respiratoires des patients, mesurée pendant les examens TEP et TDM. Le but est de savoir si le système RPM mesure une gamme d'amplitude respiratoire commune à tous les patients. Si cette gamme est différente entre les patients, la segmentation en bin considérera l'amplitude indépendamment d'un patient à l'autre. L'objectif est de déterminer aussi si cette gamme est similaire pour les examens TEP et TDM pour un même patient. Cette expérimentation nous a permis par la suite d'établir une règle pour segmenter le signal respiratoire en bins pour chaque patient et modalité.

Le tri par amplitude respiratoire est supposé plus performant car il évite les incohérences du tri des données par phase. Cependant, une dérive du signal respiratoire a été rapportée dans la littérature [20]. Elle peut être responsable d'une incohérence du tri des données en amplitude si on la corrige ou non. L'origine de cette dérive est expliquée par un possible relâchement musculaire dû à un temps d'acquisition long. Dawood et al [20] ont considéré une correction de cette dérive avant de trier les données en fonction de l'amplitude du signal respiratoire. Cette dérive a été mise en évidence sur des acquisitions réalisées à partir de la ceinture Anzai. Les auteurs ont établi que la correction de ligne de base ne permettait pas une meilleure détection de l'amplitude maximale du mouvement du coeur sur les images. Nous proposons de caractériser cette dérive du signal respiratoire mesurée par le RPM sur notre population de patient et d'étudier son impact sur le tri des données d'imagerie en TEP. Cela nous a permis de définir la nécessité d'un prétraitement du signal respiratoire avant le tri.



Pour finir, nous avons cherché à déterminer le nombre de bins possible pour trier les données TEP/TDM 4D. La performance du tri en amplitude dépend de plusieurs paramètres. En théorie, l'estimation du mouvement est plus précise quand le nombre de bins est élevé [21]. Cependant, en TEP, un nombre de bins élevé nécessite un temps d'acquisition plus long. Et en TDM, un nombre élevé de bins aboutit à une proportion importante d'images manquantes. Il est donc nécessaire de rechercher un nombre de bins qui satisfasse les deux contraintes. Le nombre de bins choisi doit garantir une répartition appropriée aussi bien des données TEP que TDM, tout en évitant un rallongement du temps d'acquisition. Pour déterminer le nombre de bins à utiliser, nous avons étudié la faisabilité du tri en amplitude en TDM 4D à partir d'une segmentation du signal en 3 bins.

### 6.2.1.1 Évaluation de l'amplitude du signal respiratoire en TEP/TDM 4D

Comme nous l'avons évoqué en préambule, il est nécessaire de caractériser le signal respiratoire en terme d'amplitude pour définir une règle de segmentation de ce signal en bins. Pour caractériser l'Amplitude du signal Respiratoire (AR) des patients, nous avons déterminé pour chaque patient la moyenne et la déviation standard de l'amplitude des pics inspiratoires et des pics expiratoires. En complément, nous avons évalué la régularité de l'amplitude des pics inspiratoires et expiratoires par le coefficient de variation (déviation standard sur moyenne de l'amplitude des pics). Les pics expiratoires ont été définis par

l'amplitude minimale entre deux pics inspiratoires consécutifs. L'AR moyenne de chaque patient correspond à la différence entre l'amplitude moyenne des pics inspiratoires et expiratoires. Nous avons évalué un Indice de Recouvrement entre l'amplitude respiratoire (IRAR) à partir de mesures d'AR pendant l'examen TDM et l'examen TEP par l'indice de Jaccard [47] :

$$IRAR(\%) = \frac{AR_{TEP} \cap AR_{TDM}}{AR_{TEP} \cup AR_{TDM}} \times 100 \quad (6.1)$$

avec  $AR_{TEP}$  et  $AR_{TDM}$  les amplitudes respiratoires du patient respectives pendant les examens TEP et TDM. Plus cet indice sera élevé, plus on pourra considérer une segmentation en bins à partir d'amplitude respiratoire commune pour les deux modalités.

### 6.2.1.2 Analyse de la dérive du signal respiratoire et de son impact sur les images

On suppose que si il existe une dérive du signal respiratoire au cours du temps d'examen et qu'elle n'est pas liée à un changement de position (par exemple des tumeurs), celle-ci est alors un artéfact dû à la technique de mesure du RPM. Pour trier de manière cohérente les données en amplitude, il faudra alors corriger cette dérive du signal avant ce tri.

La méthode pour évaluer la dérive du signal respiratoire des patients au cours du temps est la suivante. Nous évaluons la régularité de l'amplitude des pics expiratoires dans la section 6.2.2.1 et nous supposons, comme dans la littérature [67], qu'elle est plus régulière que celle des pics inspiratoires. Nous considérons donc que la phase respiratoire la plus reproductible dans le temps est la période de fin d'expiration (communément appelée période de quiescence). Ainsi, pour mesurer la dérive du signal, nous avons évalué l'amplitude des pics expiratoires au cours du temps. Une interpolation linéaire des pics expiratoires a été réalisée, sa pente a été considérée comme la dérive du signal au cours du temps. Le coefficient de corrélation lié à cette interpolation a permis de vérifier que la dérive était constante ou anarchique au cours du temps.

L'impact de la dérive du signal respiratoire sur le tri des données a été estimé à partir de l'étude du mouvement de tumeurs de trois patients sur des images TEP. L'imagerie TEP a été utilisée en raison de l'acquisition des projections de la tumeur de manière continue. Pour chaque patient, les données brutes TEP



ont été triées par phase pour deux portions de signal respiratoire, ayant dérivé en amplitude l'une de l'autre. Pour chaque patient, la position du centroïde de la tumeur a été évaluée pour les phases de fin d'expiration et d'inspiration. Ces positions ont été mises en relation avec le signal respiratoire pour vérifier leur cohérence. Les images TEP ont été reconstruites sans correction d'atténuation pour ne pas induire de biais. Pour trois patients (Patients 2, 8 et 16), deux séquences de deux minutes d'examen, correspondant à des amplitudes différentes de signal respiratoire, ont été sélectionnées. Nous avons ensuite jugé visuellement la corrélation entre l'amplitude du signal respiratoire et la position du centroïde de la tumeur. Les différences de position des centroïdes dans le sens CC ont été déterminées entre les images acquises en fin d'inspiration pour les deux séquences. Ces différences de position ont été également calculées pour les images correspondantes acquises en fin d'expiration.

### 6.2.1.3 Evaluation des coupes manquantes en TDM 4D

Selon le nombre de bins, le phénomène de coupes manquantes est lié à la performance temporelle de l'imageur. Sur l'imageur utilisé (Discovery ST4, GEHC, Waukesha, USA), les coupes TDM sont acquises toutes les 0.5 s pendant au moins un cycle respiratoire entier (période respiratoire moyenne estimée plus 1 s) pour 16 positions de table. Ce protocole, combiné à des irrégularités en amplitude et à la dérive du signal respiratoire, entraîne des coupes TDM manquantes pour certaines des 16 positions de table (figure 6.1). Nous avons évalué le nombre d'images manquantes dans le cas d'un tri en amplitude des images en fonction de 3 bins en développant une interface sous Matlab (The Mathworks, Natick, USA). Nous avons étudié deux cas de figures selon qu'on traite séparément les phases inspiratoires et expiratoires ou non.

Avant de pouvoir déterminer les coupes TDM à sélectionner pour chaque amplitude respiratoire, il a été nécessaire de synchroniser temporellement les coupes TDM avec le signal respiratoire. La méthode utilisée est identique à celle décrite dans la section 3.4.1.2.

Cette correspondance temporelle réalisée, les autres coupes TDM sont ainsi synchronisées avec le signal respiratoire pour chaque position de table. On peut alors segmenter le signal respiratoire en trois bins d'amplitude égale. La sélection des amplitudes maximales et minimales a été réalisée subjectivement pour chaque patient, considérant tout le signal respiratoire acquis pendant l'acquisition. Pour chaque bin, les coupes TDM les plus proches du centre de chaque bin et contenues dans la gamme d'amplitude prédéfinie ont été sélectionnées. En cas d'absence de coupes TDM pour la gamme d'amplitude considérée pour

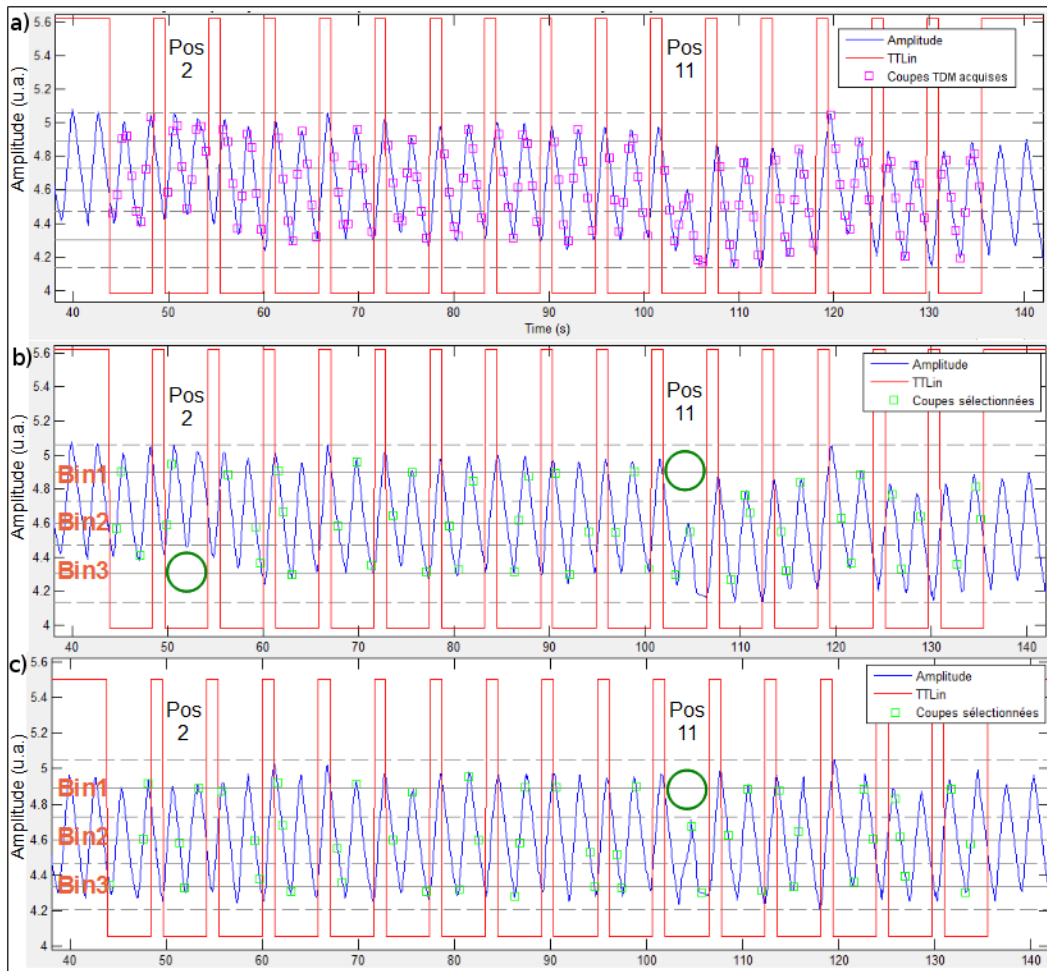


FIGURE 6.1 – Exemple de coupes manquantes en TDM 4D liées à la dérive de la ligne de base et aux irrégularités en amplitude du signal respiratoire. a - signal respiratoire mesuré (trait bleu) et images TDM acquises (carrés magenta) pour 16 positions de tables (délimitées par des signaux TTLin en trait rouge) ; b et c - Les coupes sélectionnées pour chaque bin sont représentées en vert clair sur le signal respiratoire. b - Des coupes TDM sont manquantes (portion de signal entourée par un rond vert) pour la position de table n°2 et le bin 3 en raison d'une dérive du signal au cours du temps. c - Après correction de la dérive, des coupes TDM sont manquantes à cause d'une irrégularité en amplitude du signal respiratoire à la position de table n°11. Ce défaut de coupes est également visible en b.

chaque position de table, la coupe a été considérée manquante. Les coupes manquantes pour tous les bins et positions de table ont été dénombrées pour chaque patient.

Considérant que la dérive du signal respiratoire pouvait être un artéfact lié à la technique de mesure et qu'il augmentait le nombre de coupes manquantes, nous avons également dénombré le défaut des coupes après correction de cette dérive. Une méthode similaire à celle décrite par Dawood et al [20] a été utilisée pour corriger la dérive de la ligne de base. Elle consiste à calculer le centre de masse pour deux cycles respiratoires consécutifs et à le soustraire du signal respiratoire.

#### 6.2.1.4 Tri TEP/TDM 4D par amplitudes respiratoires mélangées (AM)

Développer une méthode de tri par amplitude implique de classer rétrospectivement les données brutes TEP du fichier mode liste à partir du fichier respiratoire. Comme pour le tri rétrospectif par phase présenté au chapitre 4, une étape préliminaire de synchronisation temporelle entre les fichiers est nécessaire. Puis, nous avons considéré ou non une correction de la dérive du signal respiratoire mesuré par le RPM en fonction des résultats de la section 6.3.1.2 (calcul du centre de masse pour cinq cycles respiratoires consécutifs et soustraction de la valeur calculée au signal respiratoire). Nous avons trié les données en un nombre de bins limitant le nombre de coupes TDM manquantes d'après les résultats de la section 6.3.1.3, en considérant le nombre de coupes TDM manquantes pour la correction d'atténuation. Enfin, trois stratégies pour déterminer les amplitudes segmentant chaque bin sont possibles et ont été documentées par Dawood et al [20] (section 3.4.2). Nous avons utilisé la méthode à amplitudes variables, basée sur une statistique identique d'événements par bin, pour trois raisons : 1) le nombre d'événements constant par bin permet d'évaluer l'activité avec un niveau de bruit reproductible d'un bin à l'autre ; 2) le nombre d'événements par bin constant permet d'envisager un recalage des données en un seul bin pour améliorer à terme la quantification ; 3) la détection de l'amplitude maximale du mouvement est théoriquement supérieure par rapport aux autres techniques.



### 6.2.2 Tri des données par phases

La méthode alternative de tri par phase proposée repose sur le fait que certaines phases de l'acquisition peuvent être regroupées de manière cohérente. En

considérant un motif respiratoire asymétrique entre phase inspiratoire et expiratoire, le but est de trier séparément chaque phase inspiratoire et expiratoire en  $n$  bins et de regrouper les bins ayant des amplitudes cohérentes. Un point clé est de déterminer à partir de quelle phase du cycle respiratoire segmenter les phases inspiratoire et expiratoire pour regrouper les bins "cohérents". Nous avons d'abord étudié le motif respiratoire de notre population et étudié la variabilité intra et interpatients. Nous avons également comparé le motif respiratoire des patients entre l'acquisition TEP et TDM. Puis, nous présentons une méthode pour trier optimalement les données par mélange de phases.

### 6.2.2.1 Motif respiratoire des patients

L'objectif est ici de "modéliser" le motif respiratoire des patients et de quantifier sa variabilité au cours du temps avant d'envisager une méthode de tri cohérent des données par mélange de phases. Nous évaluons également la répétabilité des motifs respiratoires acquis pendant les examens TEP et TDM. Si le motif respiratoire est répétable entre les deux examens d'imagerie, nous pourrions appliquer la même méthode de tri pour ces deux modalités. Le temps de chaque cycle respiratoire a été normalisé en pourcentage de phase, les phases de deux pics consécutifs étant arbitrairement fixées respectivement à 0 et 100%. Nous avons ensuite déterminé la phase du pic expiratoire pour chaque cycle, pour évaluer la durée des phases inspiratoires et expiratoires. La régularité du motif respiratoire a été évaluée en déterminant la moyenne et la déviation standard de la phase des pics expiratoires mesurés tout au long des acquisitions TEP et TDM.

### 6.2.2.2 Tri TEP/TDM 4D par phases respiratoires mélangées (PM)

Nous avons implémenté une nouvelle technique de tri par phases respiratoires à partir du protocole d'acquisition existant. Elle consiste à regrouper des phases inspiratoires et expiratoires, considérées cohérentes en amplitude. A partir d'un protocole de tri prospectif performant ou rétrospectif par 6 phases, les phases 1 (début d'expiration) et 6 (fin d'inspiration) sont regroupées, de même pour les phases 2 et 5. Les phases 3 et 4 (fin d'expiration) sont également combinées. Cette méthode tient compte de l'asymétrie du signal respiratoire. Chaque cycle est séparé en phases inspiratoire et expiratoire, ces phases inspiratoire et expiratoire sont ensuite segmentées en trois phases de durée égale. Une analyse préalable du signal respiratoire de chaque cycle consiste à chercher, à partir d'un tri par phase, un échantillonnage temporel optimal maximisant la cohérence du regroupement des amplitudes des événements respiratoires dans



chaque bin. L'optimisation consiste à déterminer à partir de quel pourcentage de phase, l'échantillonnage des trois bins sera optimal en terme de regroupement des amplitudes des événements respiratoires. Ce pourcentage de phase permettant un tri optimal est utilisé sous l'acronyme PO (phase optimale). Le PO par cycle est déterminé par l'algorithme suivant :

**Données** : Cycle respiratoire  $n$   
**Résultat** :  $PO_n$   
**pour**  $Ph = Phase\ Pic\ expiratoire -15\%$  à  $Phase\ Pic\ expiratoire +15\%$   
**faire**

- En  $Ph$ , **segmenter** le cycle  $n$  en 2 phases inspiratoire et expiratoire;
- Trier la phase inspiratoire en trois bins de durée égale ; du premier pic inspiratoire à  $Ph$  :  $Bin1_{expi.}$ ,  $Bin2_{expi.}$ ,  $Bin3_{expi.}$ ;
- Trier la phase expiratoire en trois bins de durée égale ; de  $Ph$  au pic inspiratoire suivant :  $Bin3_{inspi.}$ ,  $Bin2_{inspi.}$ ,  $Bin1_{inspi.}$ ;
- Regrouper les bins inspiratoire et expiratoire complémentaires :  $Bin1 = Bin1_{inspi.} \cup Bin1_{expi.}$ ,  $Bin2 = Bin2_{inspi.} \cup Bin2_{expi.}$ ,  $Bin3 = Bin3_{inspi.} \cup Bin3_{expi.}$ ;
- Calculer la somme des erreurs quadratiques moyennes de l'amplitude respiratoire pour les bins mi-respiration (Bin2) et fin d'expiration (Bin3) :  $MSE_{Ph}$ ;
- $Ph = Ph + 1\%$ ;

**fin**  
 $PO_n = \min(MSE_{Ph})$ ;

**Algorithme 1** : Algorithme pour déterminer la phase optimale (PO) d'un cycle respiratoire  $n$

La phase de fin d'inspiration n'est pas considérée dans cet algorithme en raison des irrégularités en amplitude du pic inspiratoire (section 6.3). Les deux phases complémentaires de tous les cycles respiratoires sont regroupées en un seul bin. Avec cette méthode, le temps d'acquisition est équivalent pour chaque bin. Cette méthode de tri est applicable cycle par cycle et elle s'adapte aux irrégularités des motifs respiratoires. Cependant, nous avons choisi de généraliser cette technique de tri en définissant la même PO pour tous les cycles respiratoires des patients. Le but est de rendre cette technique facilement implé-

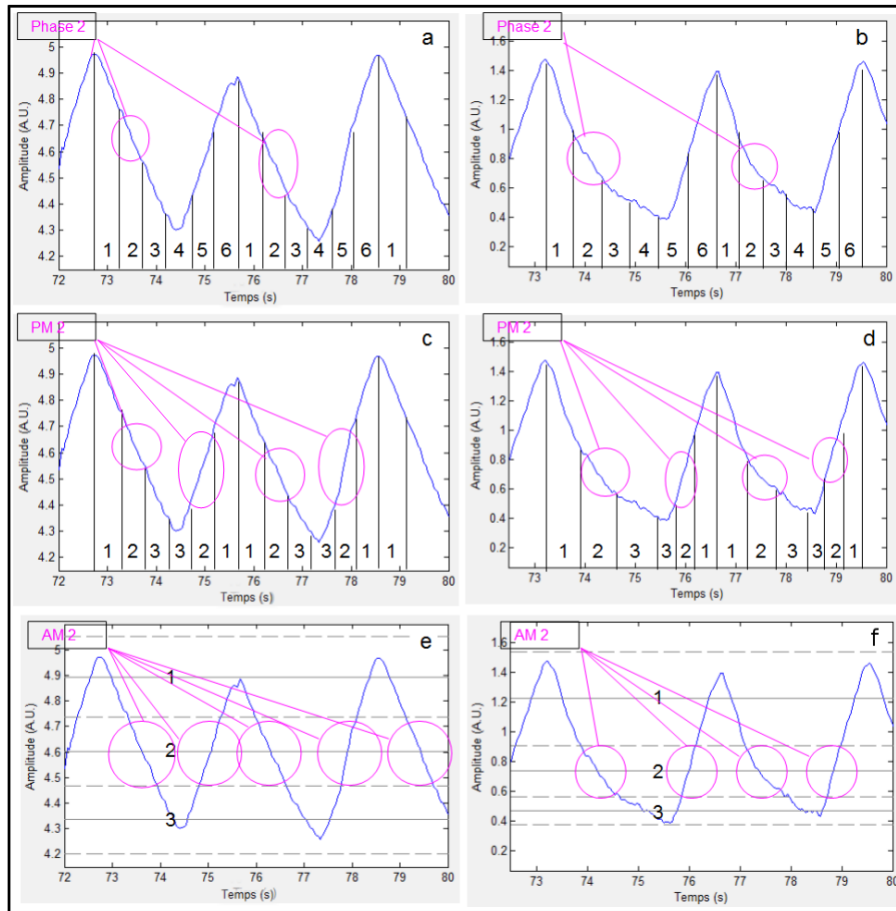


FIGURE 6.2 – Regroupement des données par les méthodes de tri des données TEP/TDM pour le bin 2 (mi-expiration) sur un échantillon du signal respiratoire des patients 1 (b, d et f) et 2 (a, c, e). a et b - tri rétrospectif en 6 phases (RB); c et d - tri par mélanges de phases cohérentes (PM); e et f - tri par mélanges d'amplitudes respiratoires (AM).

mentable comme technique de tri prospectif, considérant que le tri rétrospectif **le plus optimal** sera le tri en fonction de l'amplitude respiratoire. Pour déterminer la PO, nous avons donc étudié la PO moyenne par rapport à la phase du pic expiratoire des 17 patients étudiés précédemment.

Pour illustrer le tri PM sur quelques cycles respiratoires et évaluer sa pertinence, nous l'avons étudié pour deux patients présentant deux motifs de signal différents. Comme dans la section 6.2.2.1, nous caractérisons le motif respira-

toire par la phase du pic expiratoire dans le cycle respiratoire (entre 0 et 100%). Le patient 1 présente un motif respiratoire peu asymétrique (pic expiratoire à 58% du cycle respiratoire), celui du patient 2 comporte plus d'asymétrie avec une phase expiratoire plus longue (pic expiratoire à 69% du cycle respiratoire).

Ne disposant pas d'un dispositif permettant une détection des pics inspiratoires et expiratoires précis, les données TEP ont été triées rétrospectivement après synchronisation temporelle entre le signal respiratoire et le fichier en mode liste. Comme mentionné en section 4.4, la synchronisation temporelle est nécessaire pour optimiser le mélange des données des phases inspiratoires et expiratoires. En plus de la détermination automatique des pics inspiratoires (chapitre 4), il est nécessaire de déterminer la phase de chaque pic expiratoire (section 6.2.1.1). La segmentation du signal respiratoire acquis pendant l'examen TDM a été réalisée de la même manière que pour l'examen TEP. Les coupes TDM ayant une phase la plus proche de la phase moyenne de chaque bin sont ensuite sélectionnées pour le tri des images et regroupées de la même manière que dans la section 3.4.1.2.

### 6.2.3 Evaluation des méthodes de tri par amplitudes et phases mélangées (AM et PM) sur des données cliniques

Nous avons évalué les méthodes rétrospectives de tri AM et PM sur dix patients (quatre patients déjà étudiés dans la section 4.3.3 et six patients supplémentaires numérotés de 18 à 23) en les comparant au tri utilisé en clinique courante (PB, tri prospectif en 6 phases, **12 minutes au total**) et au tri rétrospectif en 6 phases (RB) présenté au chapitre 4. Les données TEP ont été triées sur **6 minutes pour les méthodes AM et PM** de telle sorte que **le temps d'acquisition par bin soit équivalent pour les quatre méthodes (2 min par bin)**. Pour chaque méthode de tri, l'amplitude maximale du mouvement et l'activité de la tumeur ont été mesurées. De la même manière que dans la section 4.2.6, la méthode de tri la plus efficace est celle permettant de détecter la plus forte fixation et amplitude de mouvement de la tumeur. Enfin, nous avons également comparé les BTV/ITV entre les différentes techniques de tri et le BTV mesuré sur des images acquises en respiration libre. La technique permettant de déterminer le plus grand BTV/ITV sera considérée la plus efficace, elle prendra en considération la plus forte amplitude de déplacement des tumeurs et la distribution spatiale des voxels retenus comme tissu tumoral.

Pour les comparaisons des fixation maximale, amplitude maximale de déplacement et BTV/ITV de chaque tumeur, nous avons utilisé un test statistique non paramétrique de Friedman associé à un test de comparaison multiple (Tukey's honestly significant difference criterion, seuil de significativité  $\alpha=0.05$ ). Ce type de test permet de classer les différentes techniques de tri des données en terme de rang.

### 6.2.3.1 Comparaison de la détection de l'amplitude de mouvement

En plus de comparer les méthodes de tri en terme de performance de détection de la plus forte amplitude de mouvement, nous les avons également comparé à une technique choisie comme référence : un tri des données TEP par 8 amplitudes sans correction d'atténuation/diffusion. Nous avons évalué la distance entre les centroïdes des tumeurs mesurés sur les bins de fin d'inspiration et fin d'expiration et l'avons comparé à celle mesurée pour les techniques de tri AM, PM, PB et RB. Les différences d'amplitude maximale de mouvement entre chaque méthode de tri et la méthode de tri par 8 amplitudes ont permis d'évaluer leurs imprécisions dans la détection du mouvement des tumeurs. La méthode pour mesurer les amplitudes maximales de déplacement des centroïdes des tumeurs a été similaire à celle utilisée dans la section 4.2.6.

### 6.2.3.2 Comparaison de la fixation maximale des tumeurs

Pour évaluer la performance des méthodes de tri dans la détection de la plus forte fixation des tumeurs, nous avons comparé le  $SUV_{max}$  mesuré sur les bins de fin d'inspiration, mi-expiration et fin d'expiration pour les techniques de tri AM, PM, PB et RB. Ces mesures ont été comparées à la fixation maximale mesurée sur des images acquises en respiration libre.

### 6.2.3.3 Comparaison des mesures de BTV/ITV

Les BTV/ITV ont été calculés par une méthode de projection d'intensité maximale (MIP [62]) qui consiste à sélectionner pour chaque voxel de l'image, le voxel d'intensité maximale des différents bins. Une image TEP/TDM MIP est ainsi générée pour chaque technique de tri et est segmentée à partir d'une technique par seuillage adaptatif (section 4.2.6 [48]). Les BTV/ITV obtenus pour les 10 patients sont comparés entre les méthodes AM, PM, RB, PB et en respiration libre.



## 6.3 Résultats

### 6.3.1 Techniques d'implémentation du tri par amplitudes mélangées AM

#### 6.3.1.1 Amplitude du signal respiratoire en TEP/TDM 4D

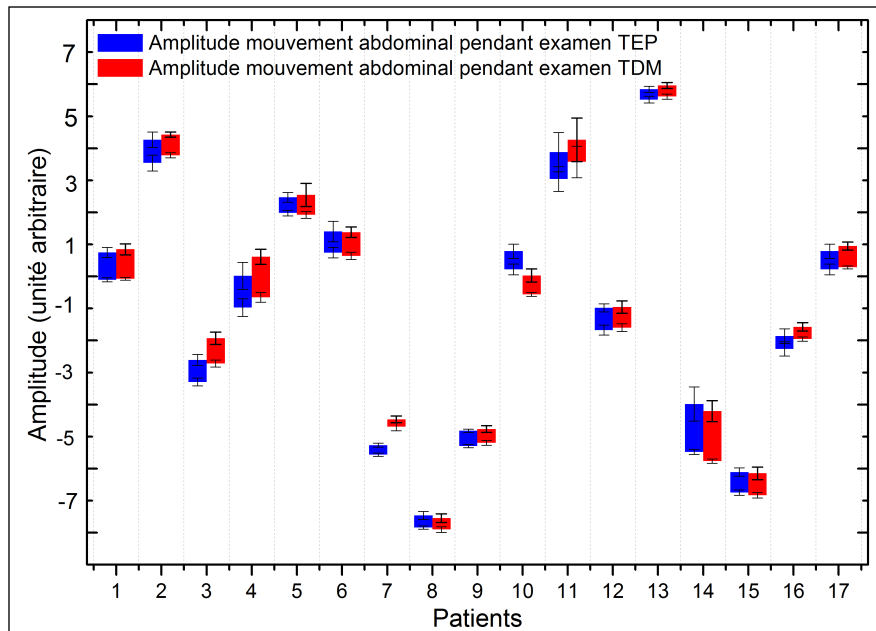


FIGURE 6.3 – Amplitudes du mouvement abdominal antéro-postérieur mesurées pendant les examens TEP (barres bleues) et TDM (barres rouges) par le système RPM. Les barres d'erreur correspondent aux déviations standards de l'amplitude des pics inspiratoire et expiratoire.

La position du boîtier du RPM a varié d'un patient à l'autre et d'un examen à l'autre (Figure 6.3). La régularité (coefficient de variation) des amplitudes des pics inspiratoires et expiratoires a été en moyenne respectivement de  $33.8 \pm 15.4\%$  et  $24.0 \pm 13.3\%$  pendant l'examen TEP, et de  $32.5 \pm 20.4\%$  et  $19.8 \pm 17.4\%$  pendant l'examen TDM. Les pics expiratoires sont donc plus réguliers en amplitude que les pics inspiratoires. L'amplitude des pics expiratoires ou inspiratoires mesurées pendant les examens TEP n'a pas été significativement différente avec celle mesurée pendant les examens TDM (respectivement  $p=0.06$  et  $p=0.16$  pour les pics inspiratoires et expiratoires).

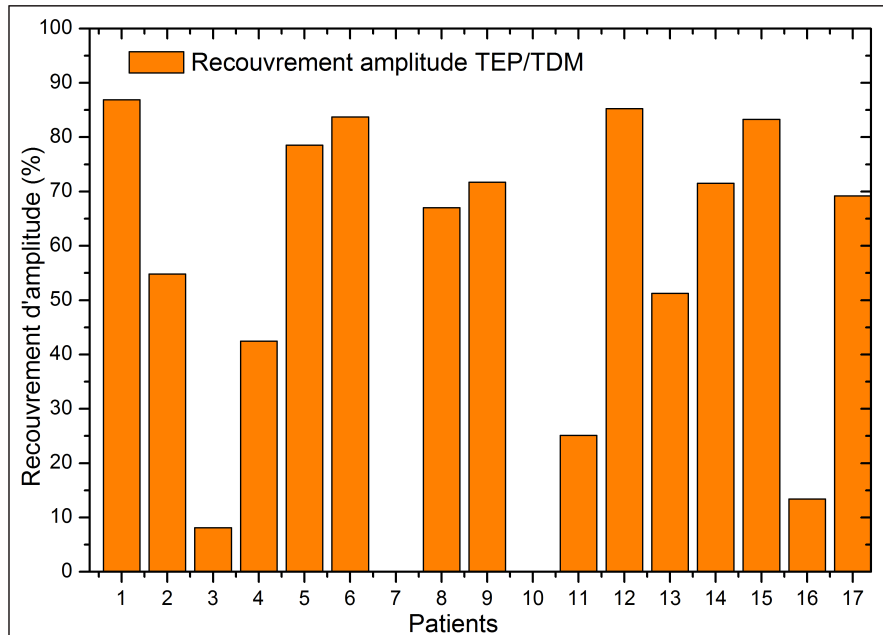


FIGURE 6.4 – Recouvrement de l’amplitude respiratoire mesurée pendant l’examen TDM et l’amplitude respiratoire mesurée pendant l’examen TEP.

Le recouvrement de l’amplitude du signal respiratoire entre l’examen TEP et celle de l’examen TDM a varié de 0 à 86% (Figure 6.4). En moyenne, ce recouvrement du signal respiratoire est de  $51.5 \pm 31.6\%$  pour les 17 patients.

**Il paraît donc préférable d’adapter la segmentation du signal du tri en amplitude pour chaque patient et pour chaque modalité.**

### 6.3.1.2 Dérive du signal respiratoire et impact sur les images

La dérive de ligne de la base du signal respiratoire est autant croissante que décroissante en considérant les 17 patients de notre étude (figure 6.5). Pour 8 patients, celle-ci est d’au moins 25% relativement à l’amplitude totale du signal respiratoire. En valeur absolue, la moyenne et la déviation standard de la dérive relativement à l’amplitude respiratoire est de  $40.2 \pm 37.9\%$  (médiane 34.5%). Pour 9 patients, le coefficient de corrélation de l’interpolation linéaire des pics expiratoires est inférieur à 0.5. La dérive n’est donc pas linéaire avec le système RPM pour plus de la moitié des patients et elle est irrégulière dans le temps.

Les deux séquences d’examen ont été sélectionnées visuellement pour chaque patient (figure 6.6a, c, e). Subjectivement la position des centroïdes est indé-

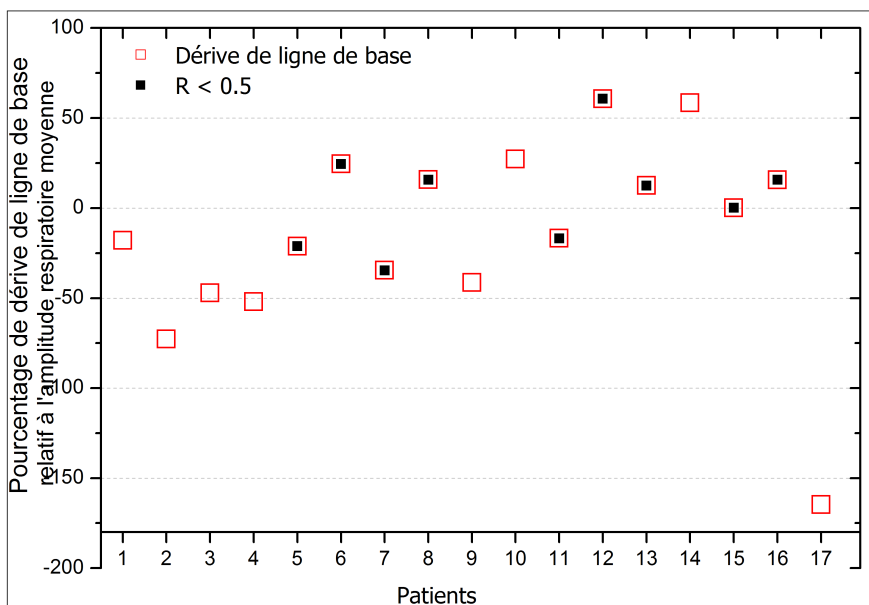


FIGURE 6.5 – Dérives linéaires du signal respiratoire (carrés creux rouges) relatives à l’amplitude respiratoire moyenne des patients pendant les examens TEP. Les carrés pleins noirs représentent les patients ayant une faible corrélation ( $R < 0.5$ ) entre les pics expiratoires et l’interpolation linéaire de ces pics.



pendante de la dérive de ligne de base du signal respiratoire (figure 6.6b, d, f). Les différences de positions des centroïdes pour les images en fin d’expiration sont de 0.3, 0.3 et 0.2 mm respectivement pour les patients 2, 8 et 16. Ces mêmes différences de position pour des images en fin d’inspiration sont de 0.7, 0.6 et 0.2 mm respectivement pour les patients 2, 8 et 16.

**La dérive de ligne de base ne paraît pas liée qu’à un relâchement musculaire. D’autres phénomènes physiologiques, liés à la contraction abdominale, peuvent entraîner cette dérive. Il semble préférable de corriger la dérive de la ligne de base du signal respiratoire avant de trier les données d’imagerie en amplitude.**

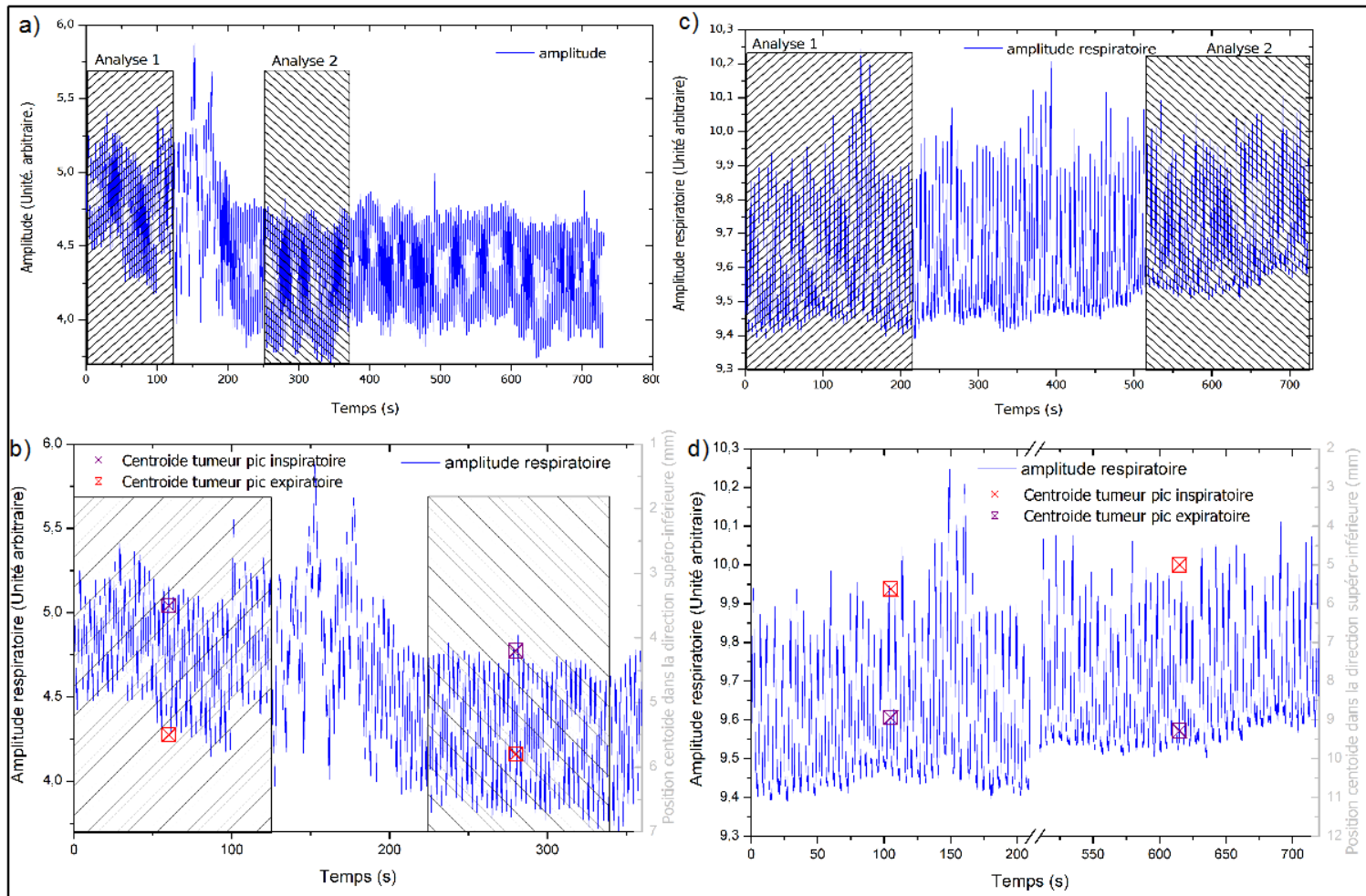


FIGURE 6.6 – Evaluation de l’impact de la dérive de la ligne de base sur la localisation des tumeurs pour les patients 2 et 8 (respectivement a et c). Des images TEP ont été reconstruites pour chaque portion du signal respiratoire hâchurée des deux patients (respectivement b et d). La position des centroïdes des tumeurs (exprimé en mm sur l’axe grisé à droite) en fin d’inspiration (carrés violets) et d’expiration (carrés rouges) est affichée conjointement au signal respiratoire correspondant.

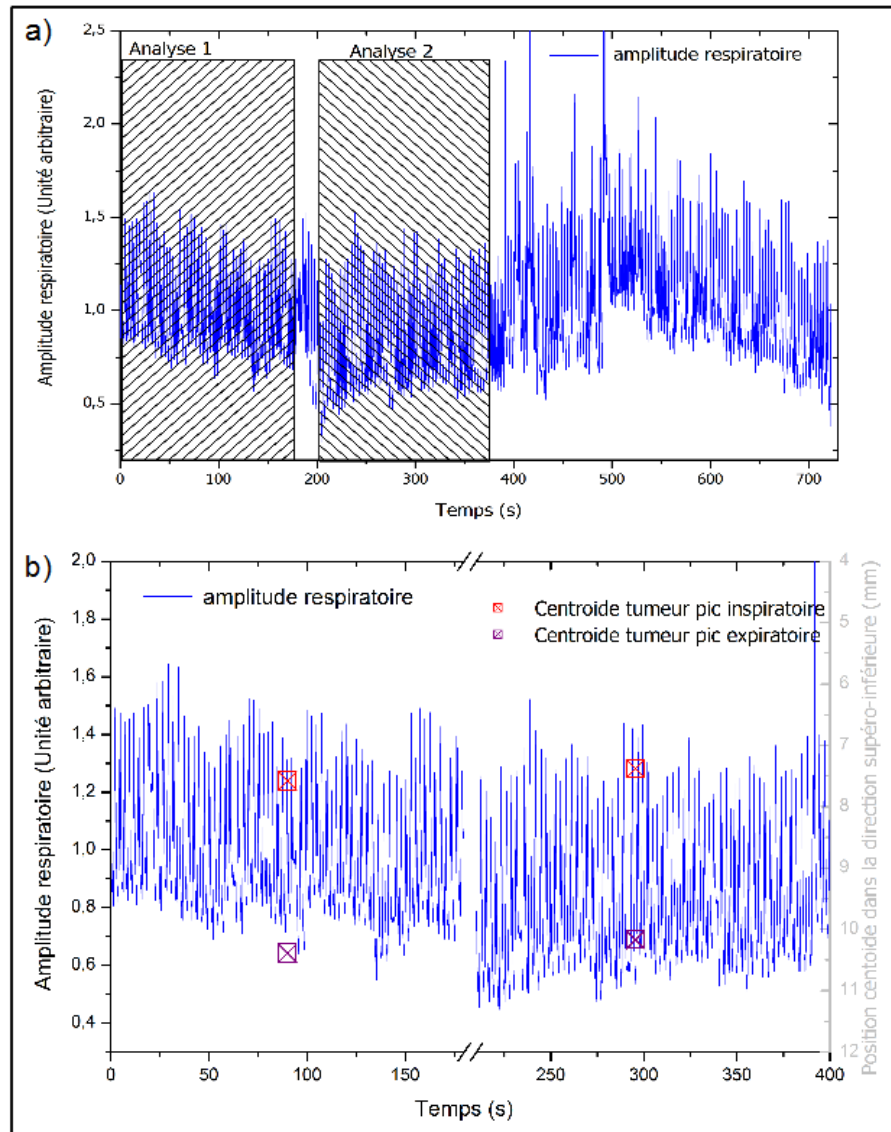


FIGURE 6.7 – Evaluation de l’impact de la dérive de la ligne de base sur la localisation des tumeurs du patient16. Des images TEP ont été reconstruites pour chaque portion du signal respiratoire hâchurée du patient (a). La position du centroïde de la tumeur (exprimé en mm sur l’axe grisé à droite) en fin d’inspiration (carré violet) et d’expiration (carré rouge) est affichée conjointement au signal respiratoire correspondant sur la figure b.

## 6.3.1.3 Coupes TDM 4D manquantes

TABLE 6.1 – Coupes TDM manquantes dans le cas d'un tri des images en fonction de l'amplitude respiratoire. SCD : sans correction de la dérive de ligne de base; ACD : après correction de la dérive de ligne de base; SDP : sans distinction de la phase respiratoire; PI : phases inspiratoires; PE : phases expiratoires.

Patient	3 bins						4 bins	5 bins	6 bins
	SCD			ACD			ACD	ACD	ACD
	PI	PE	SDP	PI	PE	SDP	SDP	SDP	SDP
1	7	0	0	7	0	0	0	0	5
2	6	0	0	6	0	0	0	2	8
3	9	2	1	4	1	0	2	5	16
4	8	1	0	5	1	0	0	2	4
5	5	1	0	2	1	0	0	0	3
6	18	10	6	2	1	0	1	5	10
7	13	6	3	7	2	1	2	5	10
8	4	0	0	0	0	0	0	0	2
9	4	3	0	0	0	0	1	2	3
10	12	9	6	8	7	2	6	16	19
11	6	0	0	6	0	0	1	1	7
12	4	5	0	2	3	0	0	3	6
13	11	8	4	11	7	4	6	9	15
14	6	0	0	4	0	0	1	3	9
15	3	0	0	2	1	0	5	9	15
16	6	0	0	4	1	0	2	5	12
17	11	7	5	7	7	4	8	9	18

A partir du protocole d'acquisition utilisé pour le TDM 4D, des images sont manquantes pour 36% des patients lors du tri des images en 3 bins sans distinction des phases inspiratoires et expiratoires (Table 6.1). Pour deux patients, le protocole d'acquisition employé n'était pas adapté, c'est-à-dire que la durée d'acquisition ne couvrait pas un cycle respiratoire pour chaque position de table. Dans le cas du tri des images en distinguant séparément les phases inspiratoires et expiratoires, les coupes manquantes concernent tous les patients, avec dans une plus grande mesure des coupes manquantes dans les phases inspiratoires. Les coupes manquantes étaient dues aux irrégularités en

amplitude ou à la dérive de la ligne de base. Les irrégularités en amplitude ont entraîné des images manquantes dans les phases proches de la fin d'expiration ou d'inspiration.

Après correction de la dérive du signal, le nombre des coupes manquantes a baissé considérablement indépendamment des phases inspiratoires/expiratoires. Les images manquantes ont concerné principalement la fin d'inspiration en raison de l'irrégularité du signal en amplitude. Pour deux patients, la correction de la dérive du signal respiratoire permet d'éviter des coupes manquantes pour trier les images en fonction de l'amplitude respiratoire sans distinction des phases inspiratoires/expiratoires. Ce type de tri en 4 et 5 bins n'est possible que pour respectivement 35% et 18% des patients. Pour le tri en 6 bins, il manque au minimum 2 coupes pour un patient.

**Il est donc préférable d'utiliser 3 bins, sans distinguer les phases inspiratoire et expiratoire et de corriger la dérive du signal respiratoire pour limiter le nombre de coupes manquantes en TDM 4D.**

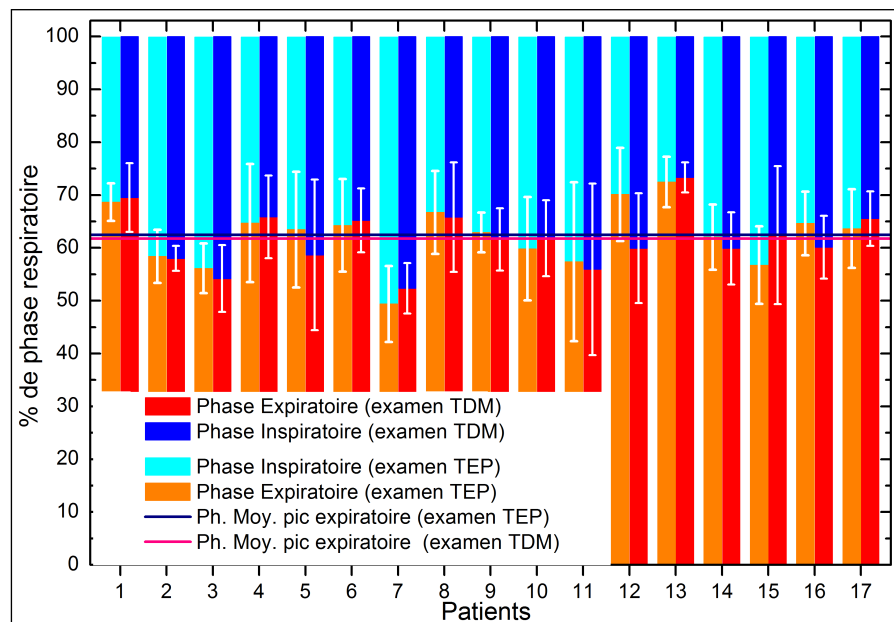


FIGURE 6.8 – Durée des phases inspiratoires et expiratoires pour chaque patient pendant les examens TEP et TDM. Les phases moyennes des pics expiratoires sont représentées avec leurs déviations standards (barres d'erreurs blanches).

## 6.3.2 Techniques d'implémentation du tri PM

### 6.3.2.1 Asymétrie du motif respiratoire

La phase du pic expiratoire a été comprise entre 50% et 72% (Figure 6.8) du cycle respiratoire. Pour un même patient pendant un examen d'imagerie, la déviation standard du pic expiratoire peut varier de 4% à 15%. La moyenne du pic expiratoire a été de 62.4 +/-5.7% lors des examens TEP et de 61.8 +/-5.4%. La différence de phase du pic expiratoire entre l'examen TEP et l'examen TDM a varié de 0 (patient 9) à 10% (patient 12). Les phases du pic expiratoire mesurées pendant les examens TEP n'ont pas été significativement différentes avec celles mesurées pendant les examens TDM ( $p=0.59$ ).

**Le motif respiratoire des patients est donc dans une grande majorité des cas asymétrique avec une phase expiratoire plus longue (62% du temps d'un cycle) et est reproductible entre l'examen TEP et TDM. On peut donc envisager le tri PM avec la même méthode pour les deux modalités d'imagerie.**

### 6.3.2.2 Phase optimale pour le tri PM

Pour la technique de tri PM, les PO évaluées sur 17 patients montrent qu'en moyenne les phases inspiratoire et expiratoire peuvent être segmentées à partir de la phase du pic expiratoire  $-2.8 \pm 2.7$  % (voir un exemple pour le patient 9 sur la figure 6.9).

**Le tri des données avec le mode PM a donc été réalisé en segmentant les phases inspiratoires et expiratoires à partir de cette PO et en regroupant les phases d'amplitudes cohérentes.**

## 6.3.3 Comparaison des méthodes de tri par amplitudes (AM) et phases mélangées (PM) avec les modes PB (tri prospectif 6 phases) et RB (tri rétrospectif 6 phases) sur des données cliniques

Les effets sur le tri des données des modes AM, PM et RB varient selon les bins et le motif respiratoire des patients. Les méthodes PM et RB sont sensibles aux irrégularités en amplitude du signal respiratoire (figures 6.2 a et c) contrairement à la méthode AM. Visuellement, le regroupement des données avec le tri PM semble cohérent selon les différents bins (figures 6.2 c et d).



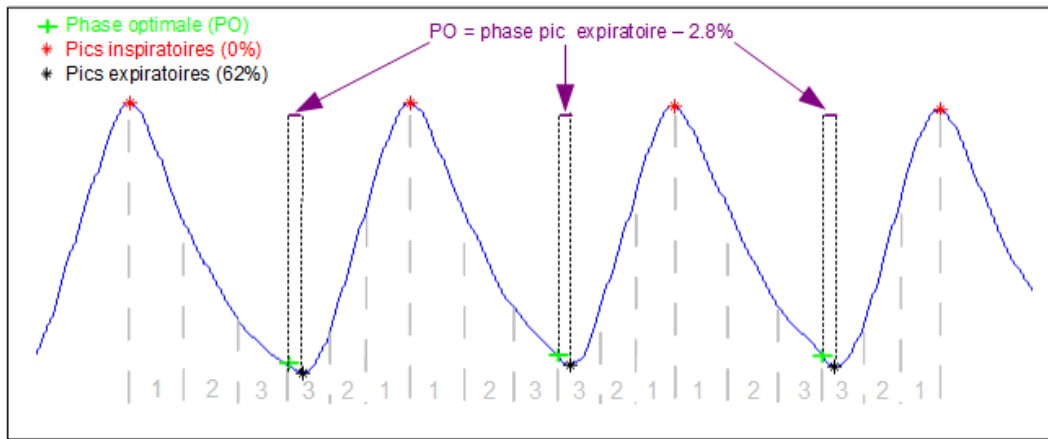


FIGURE 6.9 – Tri par phases mélangées et phase optimale pour la segmentation du signal pour le patient 9. La phase optimale se situe dans le cycle respiratoire au pic expiratoire moins 2.8%.

La méthode AM a, elle, entraîné un tri par amplitude variable pour le patient 1, ayant une longue période expiratoire (figures 6.2 f), alors que pour le patient 2 les amplitudes par bin étaient similaires pour les 3 bins (figures 6.2 e). Ce même phénomène se produit également avec les méthodes de tri RB et PM mais dans une moindre mesure.

### 6.3.3.1 Fixation maximale des tumeurs

Les différents modes de tri des données TEP ont entraîné une hausse de la fixation maximale des tumeurs pour les tumeurs à  $SUV_{max}$  supérieur à  $2 \text{ g.mL}^{-1}$  par rapport à la fixation mesurée sur l'examen en respiration libre (figure 6.10).

Cette hausse a été variable en fonction des patients et du mode de tri. Elle est allée jusqu'à  $3.7 \text{ g.mL}^{-1}$  par rapport à la fixation mesurée sur l'examen en respiration libre. La fixation maximale des tumeurs est significativement supérieure avec le tri RB ( $p < 9.10^{-6}$ ,  $n=30$ , 3 bins étudiés pour chaque patient) que sans synchronisation respiratoire. **Il n'y a pas de différences significatives de fixation maximale des tumeurs entre les modes de tri des données PB, RB, AM ou PM (figure 6.13a).**

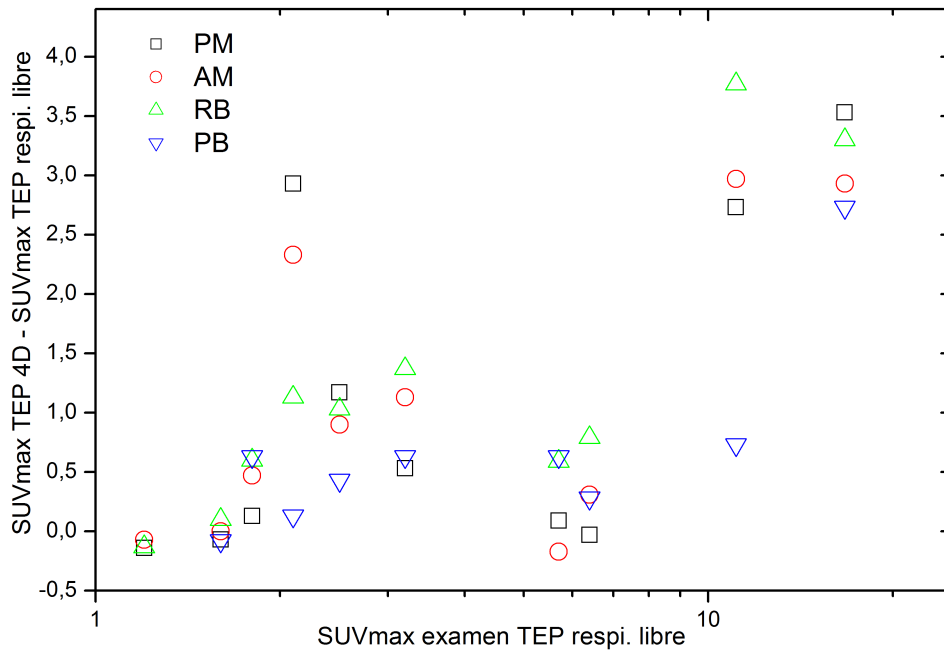


FIGURE 6.10 – Fixation des tumeurs des 10 patients après différentes techniques de tri. La fixation est normalisée par rapport à la fixation mesurée sur l’examen en respiration libre. AM : tri par mélange d’amplitudes (carrés noirs) ; PM : tri par mélange de phases cohérentes (ronds rouges) ; RB : tri rétrospectif en 6 phases (triangles verts) ; PB : tri prospectif en 6 phases (triangles bleus).

### 6.3.3.2 BTV/ITV

Les BTV/ITV après tri des données avec le mode AM ont été statistiquement plus élevés que sans tri des données ( $p < 2.10^{-2}$ ,  $n=10$ ). **Aucune différence significative du BTV/ITV n’a été démontrée à partir des différentes méthodes de tri utilisées (figure 6.13b).**

Un exemple des différents BTV déterminés à partir des différents modes de tri est présenté sur la figure 6.11. Pour ce patient, le BTV/ITV est plus faible à partir du mode de tri PB (2.21 mL) et paraît plus large après le mode de tri RB (3.48 mL) dans le sens latéral. Les BTV/ITV issus des modes de tri AM et PM semblent similaires et sont respectivement de 2.89 et 2.78 mL.

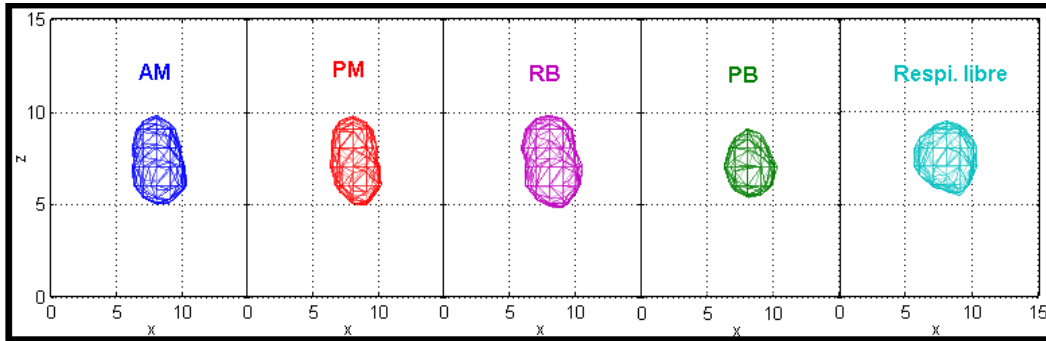


FIGURE 6.11 – BTV/ITV de la tumeur du patient 2 pour les différents modes de tri des données. Les axes  $x$  et  $z$  représentent les axes latéro-latéral et crânio-caudal (échelle en voxels). AM : tri par mélange d’amplitudes ; PM : tri par mélange de phases cohérentes ; RB : tri rétrospectif en 6 phases ; PB : tri prospectif en 6 phases.

### 6.3.3.3 Détection de l’amplitude de mouvement

L’amplitude maximale de mouvement, les tumeurs de 9 patients ont été évaluées. Pour l’un des patients, la tumeur n’était pas visible sans correction d’atténuation et la mesure du mouvement avec le mode de tri en 8 amplitudes n’a pas pu être réalisée. Les imprécisions de mesure liées aux différents modes de tri ont varié de 0.5 mm à 6.4 mm (figure 6.12, table 6.2) par rapport à la technique de référence employée (tri en 8 amplitudes sans correction d’atténuation/diffusion). **Les imprécisions de mesure ont tendance à augmenter plus l’amplitude de mouvement augmente.**

La détection d’amplitude maximale de mouvement des tumeurs est significativement supérieure ( $p < 4.10^{-5}$ ,  $n=9$ ) avec le mode de tri en 8 amplitudes par rapport aux modes de tri PB et PM (figure 6.13c). **Il n’y a pas de différences significatives de détection de l’amplitude maximale du mouvement entre les autres modes de tri avec la population étudiée.**

TABLE 6.2 – Mesures du BTV et des imprécisions de mesure de l’amplitude de déplacement maximal pour 10 patients.

Patient	Impréc. mouv. max. (mm)				BTV (mL)				
	AM	PM	RB	PB	AM	PM	RB	PB	RL
1	2.6	3.0	3.3	3.3	20.2	19.6	20.0	19.4	16.7
2	1.6	1.8	1.5	4.9	5.0	4.4	3.2	2.2	2.1
8	1.4	1.8	2.2	2.7	13.8	14.1	14.9	11.8	11.1
17	2.0	4.8	4.7	5.7	3.7	3.4	3.5	2.9	2.5
18	3.7	3.1	2.0	2.9	1.0	1.1	1.1	0.5	1.2
19	n/a	n/a	n/a	n/a	3.7	4.3	4.6	3.8	3.2
20	2.8	2.8	4.1	4.1	5.8	4.3	4.6	3.8	3.2
21	5.3	6.4	5.0	5.7	5.8	5.5	6.3	6.3	5.7
22	0.5	1.0	0.8	1.1	6.4	6.7	7.2	6.7	6.4
23	0.8	1.0	0.5	2.1	2.9	2.3	2.4	2.4	1.8

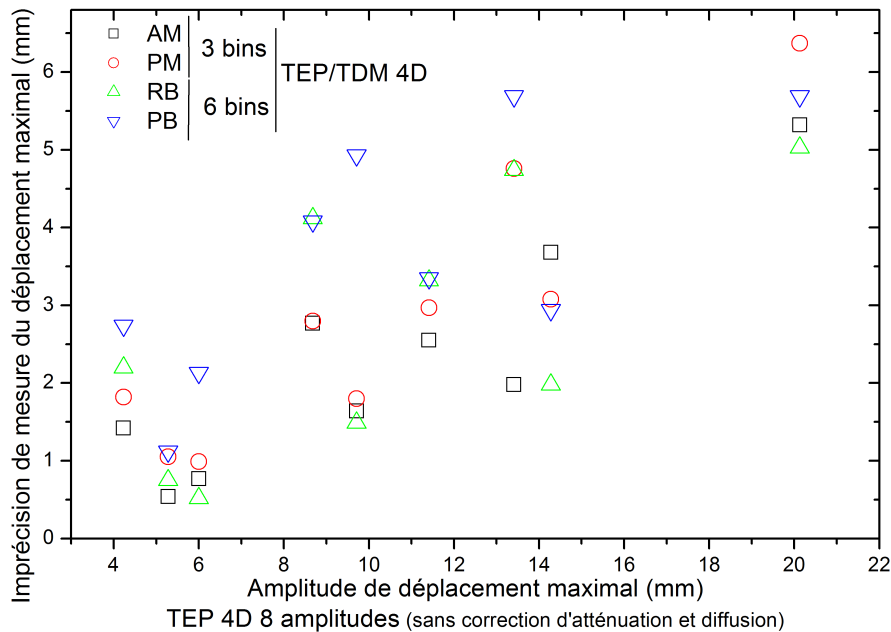


FIGURE 6.12 – Imprécisions de mesure de l’amplitude maximale du mouvement des différents modes de tri, normalisée par rapport à l’amplitude maximale du mouvement mesuré après tri des données en 8 amplitudes sans correction d’atténuation/diffusion. AM : tri par mélange d’amplitudes (carrés noirs) ; PM : tri par mélange de phases cohérentes (ronds rouges) ; RB : tri rétrospectif en 6 phases (triangles verts) ; PB : tri prospectif en 6 phases (triangles bleus).

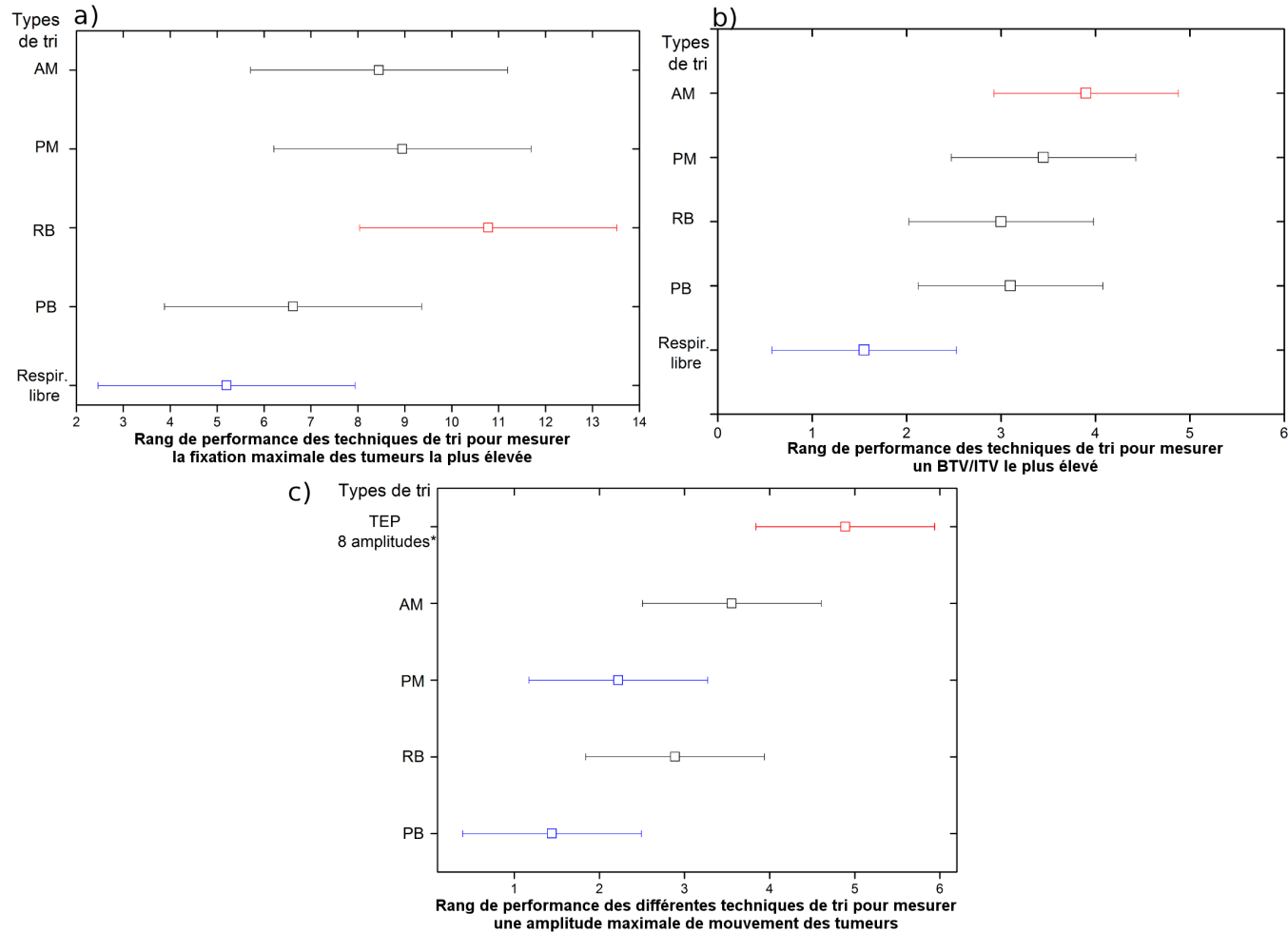


FIGURE 6.13 – Performance des techniques de tri TEP/TDM 4D. a : fixation maximale des tumeurs ; b - BTV/ITV ; c - déplacement maximal des tumeurs. Les carrés représentent le rang moyen de performance des différentes techniques. La barre d'erreur pour chaque rang moyen est représenté par une barre horizontale. Les symboles rouges et bleus représentent les techniques de tri ayant des performances significativement différentes. AM : tri par mélange d'amplitudes ; PM : tri par mélange de phases cohérentes ; RB : tri rétrospectif en 6 phases ; PB : tri prospectif en 6 phases ; TEP 8 amplitudes : tri par 8 amplitudes sans correction d'atténuation/diffusion.

## 6.4 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons présenté deux méthodes alternatives permettant un tri des données TEP et TDM en 4D. Le tri des données TEP par amplitude respiratoire a été présenté par Dawood et al [20] mais il ne prenait pas en compte l'imagerie TDM, prépondérante pour la correction d'atténuation des images TEP. L'avantage des deux techniques est la réduction de moitié du temps d'acquisition en supposant les phénomènes d'hystérésis et de mouvement non linéaire négligeable en imagerie TEP. Les comparaisons des performances de ces méthodes avec les méthodes existantes n'ont pas montré de différences significatives dans la mesure de fixation maximale, de déplacement maximal et de volume segmenté des tumeurs.

Conceptuellement, les méthodes AM et PM ont la capacité de détecter une amplitude maximale de mouvement respiratoire supérieure par rapport à la méthode RB. En effet, pour ces méthodes, le bin de fin d'inspiration est « centré » sur le pic inspiratoire alors que pour la méthode RB, les bins 1 et 6 correspondent aux phases de fin d'inspiration et de début d'expiration. En considérant qu'il n'y a pas de différence concernant le bin de fin d'expiration entre les différentes méthodes de tri, on peut supposer que l'amplitude de mouvement maximal sera majorée par ces techniques. Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la mesure de ce paramètre entre les méthodes AM, PM, PB, et RB. Nous avons cependant quantifié les imprécisions de mesures de déplacement maximal des tumeurs par rapport à une méthode de référence. Les imprécisions varient en fonction de l'amplitude de mouvement et du type de tri. Elles peuvent aller jusqu'à 6.3 mm avec le tri utilisé dans ce travail. Il paraît indispensable d'augmenter le nombre de bins pour mesurer précisément les mouvements de forte amplitude pour permettre une mise en place de balistique de radiothérapie plus précise. Cependant, la technologie actuelle est limitée par l'échantillonnage temporel des coupes TDM 4D (temps de révolution 0.5 s), ce qui entraîne un manque d'images TDM si on cherche à augmenter le nombre de bins. Des techniques d'interpolation des coupes TDM manquantes peuvent être envisagées pour contourner ce problème.

L'avantage de la méthode AM par rapport aux méthodes de tri par phase est qu'elle permet de prendre en compte les irrégularités en amplitude du signal respiratoire du patient. Cette technique est ainsi statistiquement plus performante que la méthode PM pour mesurer précisément l'amplitude de mouvement des tumeurs (figure 6.13c). Elle n'est cependant pas plus performante en termes de mesure de fixation et de volume des tumeurs. Quelques inconvénients

importants concernant le tri AM sont à noter. D'abord, la technique implique une correction de la dérive de la ligne de base du signal respiratoire (section 6.3.1.2), qui est irrégulière dans le temps et pas uniquement reliée à un relâchement musculaire. Le système RPM ne permet pas un tri des données en fonction de l'amplitude absolue du signal respiratoire. Il est rarement possible d'appliquer la même méthode de segmentation du signal en amplitude pour les deux modalités d'imagerie (figure 6.3.1.1). Cette méthode de tri rétrospectif implique de développer des outils pour synchroniser les données TEP au signal respiratoire et trier les données TEP/TDM. Enfin, le nombre de bins doit être relativement élevé comme l'ont déjà mentionné Dawood et al [20]. Notre étude montre que l'amplitude pour le bin incluant le pic inspiratoire augmente également pour des patients ayant une longue phase expiratoire, d'où la nécessité d'augmenter significativement le nombre de bins pour une mesure fiable de l'amplitude maximale de mouvement des tumeurs. La figure 6.14 montre l'impact de l'augmentation du nombre de bins sur l'amplitude du bin incluant le pic inspiratoire.

Pour ce type de motif respiratoire, les tris en 4, 6 et 8 bins entraînent une réduction de 24, 38 et 46% de l'amplitude du bin contenant le pic inspiratoire et supposent une réduction des imprécisions de la mesure de l'amplitude maximale du mouvement des tumeurs. Les inconvénients de cette augmentation du nombre de bins pour la réalisation de TEP/TDM 4D sont une augmentation du temps d'acquisition en TEP (d'autant de fois 2 min par bin supplémentaire), et l'augmentation du nombre d'images TDM acquises (amplifiant d'autant la dose scanographique). Ces différents inconvénients rendent la méthode peu praticable en clinique courante pour 6 et 8 bins. Un tri en 4 ou 5 bins paraît possible pour la méthode AM sans modification substantielle du protocole d'acquisition TEP/TDM 4D, mais en "recalculant" des coupes manquantes par des méthodes d'interpolation.

La méthode PM, quant à elle, présente les mêmes inconvénients que les méthodes par phase classiquement utilisées : sensibilité aux irrégularités du signal respiratoire, nécessité de détecter les pics inspiratoires en temps réel. Elle n'apporte pas de gain de précision en général sur la quantification des tumeurs par rapport aux autres techniques. L'avantage principal de la méthode est une réduction significative du temps d'acquisition par rapport aux tris PB ou RB. Ceci permet d'envisager une augmentation du nombre de bins (4 ou 5 bins), comme pour la méthode AM, en gardant un temps d'acquisition raisonnable en clinique (10 min). Cette technique se base sur l'asymétrie du signal respiratoire (avec une phase expiratoire représentant 62% du cycle respiratoire

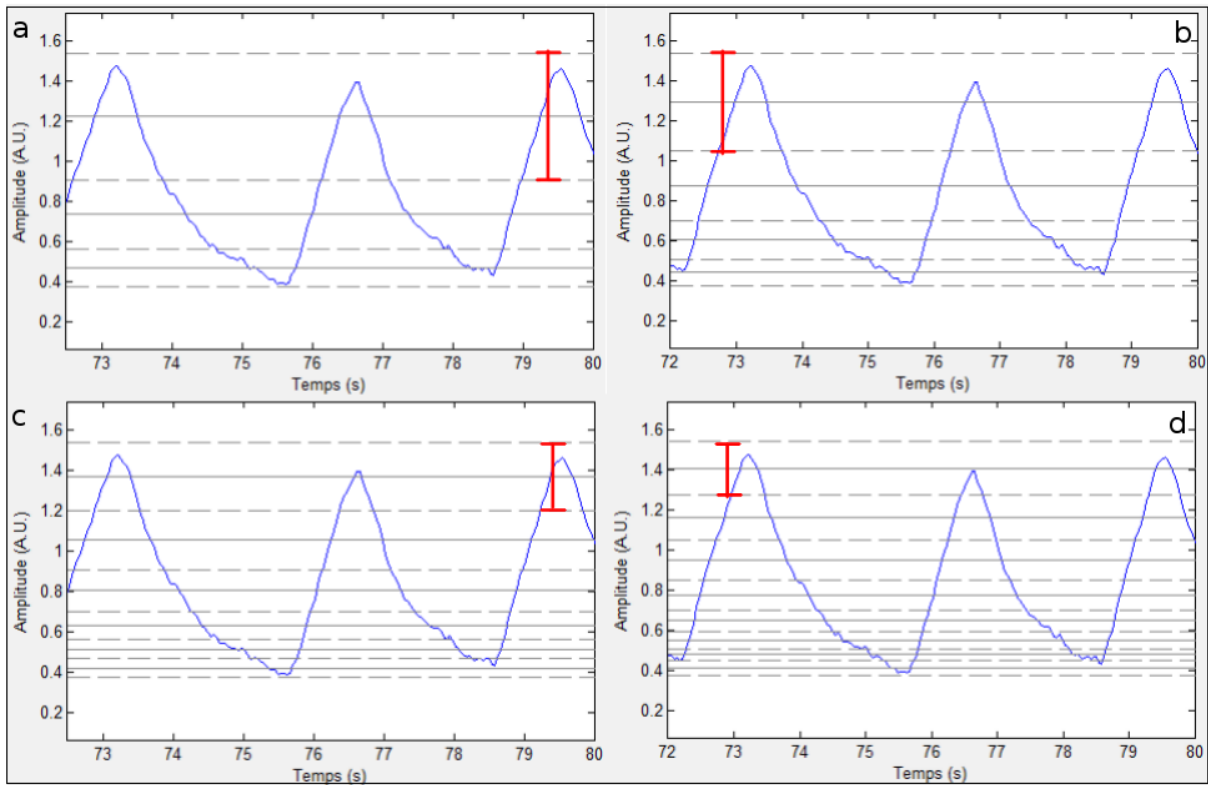


FIGURE 6.14 – Impact du nombre de bins sur l’amplitude du bin contenant le pic inspiratoire. Les délimitations des bins du signal respiratoire pour le patient 1 sont représentées par des tirets gris, le centre de chaque bin par un trait continu gris. L’amplitude du bin contenant le pic inspiratoire est représentée par une barre d’erreur rouge. Les graphiques a, b, c, d représentent respectivement un tri du signal respiratoire en 3, 4, 6 et 8 bins.

en moyenne), qui est reproductible entre les examens TEP et TDM (figure 6.3.2.1). Elle s’adapte également à l’irrégularité du motif respiratoire au cours du temps en considérant les pics expiratoires pour trier les données. Enfin, un avantage substantiel est qu’elle peut être implémentée en mode prospectif sans modifications importantes des protocoles d’acquisitions TEP/TDM actuels. La méthode implique la détection des pics expiratoires, mais les dispositifs actuels et le dispositif que nous avons développé le permettent également.

Nous avons vu les imprécisions des méthodes AM et PM pour détecter précisément la trajectoire de tumeurs très mobiles. Il est cependant possible en imagerie TEP de trier les données avec un nombre de bins supérieurs et de



reconstruire des images sans correction d'atténuation/diffusion pour améliorer la précision de la balistique d'un traitement. L'autre intérêt du TEP/TDM 4D est l'évaluation de la réponse à un traitement. Dans ce cadre, seulement une limitation du mouvement est nécessaire. On peut supposer que les modes de tri AM et PM sont proches des techniques par asservissement (hormis la technique par inspiration profonde bloquée) présentés dans la section 3.3.1, en particulier en analysant les images des bins de fin d'expiration (amplitude respiratoire la plus stable). Ces techniques peuvent donc être utilisées pour les deux indications de l'examen et elles permettent également d'envisager les techniques de recalage pour améliorer la quantification des tumeurs en TEP.

## 6.5 Conclusion

Dans cette section, nous avons présenté deux techniques alternatives de tri des données TEP/TDM utilisables en clinique courante. Ces techniques permettent une réduction significative du temps d'acquisition de l'examen TEP/TDM 4D (**temps d'acquisition TEP passant de 12 à 6 min**), rendant leur utilisation en routine clinique raisonnable (environ 10 min au lieu de 15 à 20 min). Leurs gains de performance n'ont pas été démontrés par rapport à la méthode rétrospective décrite dans le chapitre 4 en termes d'augmentation significative du  $SUV_{max}$ , de l'ITV et de l'amplitude maximale de mouvement détecté. La technique AM semble plus performante pour détecter l'amplitude maximale de mouvement comparée à la méthode PM. Cependant, elle implique des traitements rétrospectifs des données peu ergonomiques en clinique courante. La méthode PM peut s'adapter facilement au tri prospectif utilisé à l'heure actuelle. Toutes les méthodes étudiées dans ce travail ont présenté des limites pour mesurer précisément l'amplitude maximale de mouvement des tumeurs à cause d'un nombre de bins trop faible. Le gain sur le temps d'acquisition peut permettre une augmentation du nombre de bins pour réduire ces incertitudes mais la technologie actuelle des imageurs TDM est un facteur limitant pour augmenter nettement ce nombre.



**Troisième partie**  
**Conclusions générales /**  
**perspectives**



## Conclusions

Dans ce travail, deux dispositifs permettant la synchronisation respiratoire à l'examen TEP/TDM ainsi que des méthodes de tri des données ont été évalués dans le but d'améliorer cette technique d'imagerie et de définir sa validité dans la prise en charge des patients atteints de cancer pulmonaire. Nous avons d'abord étudié et caractérisé la performance de l'examen TEP/TDM synchronisé à la respiration par le système le plus utilisé dans un environnement clinique. Ce système se base sur un tri prospectif des données d'imagerie en fonction de la phase respiratoire. Nous avons démontré, par une étude rétrospective de 17 examens de patients, les mauvaises performances du RPM (15% des cycles non détectés et imprécision temporelle des pics inspiratoires de  $\pm 396$  ms) pouvant entraîner une incohérence du tri des données d'imagerie. Nous avons ainsi proposé une amélioration du tri des données d'imagerie par un traitement du signal respiratoire rétrospectif [24]. Cette méthode a nécessité le développement d'une méthode de synchronisation temporelle entre le signal respiratoire et les données d'imagerie TEP. L'augmentation de la fixation des tumeurs et du contraste tumeur/tissu environnant ont été considérés comme des témoins de la limitation du mouvement. La cohérence entre le signal respiratoire et la trajectoire des tumeurs a été améliorée. Le déplacement maximal mesurable sur les images a augmenté par rapport aux examens TEP/TDM 4D en mode prospectif.

L'étude et la critique du dispositif de référence ont permis d'élaborer un dispositif innovant de synchronisation respiratoire avec des performances temps réel supérieures [25]. Ce dispositif a été choisi de manière à mesurer le signal respiratoire directement à partir du flux d'air échangé par le patient avec l'extérieur, plutôt qu'en se basant sur une mesure indirecte du signal respiratoire par le mouvement abdominal. Les performances de ce pneumotachographe ont été caractérisées et comparées aux performances du RPM. Des études sur fantôme ont montré qu'elles étaient équivalentes à celles des examens TEP/TDM en mode rétrospectif présentées précédemment. Une meilleure correspondance spatiale des imageries TEP et TDM a été mise en évidence ainsi qu'une meilleure cohérence entre le tri attendu et obtenu. Ce dispositif est l'objet d'un essai clinique de phase I.

Une troisième contribution a été l'implémentation de deux nouvelles méthodes de tri des données TEP/TDM, l'une à partir de la phase du signal respiratoire, l'autre à partir de l'amplitude du signal respiratoire. Le signal

respiratoire a été d'abord caractérisé pour chaque patient pour prédire la cohérence du tri des données en fonction de la méthode de tri. Nous avons ensuite étudié les difficultés rencontrées pour trier des données en fonction de l'amplitude respiratoire. Les deux méthodes de tri par phase et amplitude ont été présentées et proposées pour réduire significativement le temps d'acquisition. Leurs performances ont été comparées et peu de différences ont été mises en évidence par rapport à la mesure de l'amplitude maximale de mouvement et à la fixation maximale des tumeurs. La technique par mélange d'amplitude est légèrement plus performante que la technique par mélange de phase mais elle est plus lourde à mettre en oeuvre (correction de dérive du signal respiratoire, synchronisation temporelle du dispositif de synchronisation avec le système TEP, interface à développer...). La technique par mélange de phases a l'avantage indéniable d'être adaptée à un tri des données en temps réel par le dispositif de synchronisation, elle sera donc nettement plus ergonomique dans le contexte clinique.

La limite principale de l'étude est le manque de données cliniques pour définir l'impact de chacune des améliorations apportées à l'examen TEP/TDM 4D. Ce manque de données témoigne de la difficulté d'intégrer les examens TEP/TDM 4D en plus des examens standards dans un environnement clinique. En effet, on rajoute environ 20 à 25 min (dont 15 min d'acquisition) au temps nécessaire pour un examen standard. Les deux méthodes de tri proposées précédemment permettent d'envisager la réalisation d'examens en plus grand nombre avec un temps d'acquisition limité (10 min). Le manque de données est lié également à une des indications de l'examen, privilégiée par les médecins : la caractérisation des nodules pulmonaires isolés infracentimétriques, diagnostiqués par un TDM diagnostique. Notre étude a montré qu'aucun nodule, indétectable en respiration libre, ne l'était après la synchronisation respiratoire. On peut supposer que le volume partiel est trop prononcé sur notre imageur pour ce type de nodule. La littérature ne reporte qu'un seul examen [124], où un nodule hypofixant sur l'examen en respiration libre est devenu décelable après synchronisation respiratoire. Sans synchronisation, la fixation significative de tumeurs inférieures à 12 mm est de plus très peu rapportée dans la littérature [63]. On peut donc douter de la pertinence de cette indication avec la technologie d'imageur actuelle, même en limitant les effets du mouvements sur les images.

Le nombre de cas étudiés est insuffisant également pour démontrer l'intérêt de l'examen TEP/TDM 4D en fonction de la localisation des tumeurs. Nous

avons montré les imprécisions des différents mode de tri pour mesurer le mouvement respiratoire en fonction de l'amplitude du mouvement. Ces résultats doivent être confirmés avec davantage de données cliniques. Ces imprécisions sont dues en partie au faible nombre de bins utilisé pour échantillonner le mouvement des tumeurs. Deux contraintes s'imposent : 1) le temps d'acquisition en TEP pour obtenir des images avec rapport signal sur bruit comparable aux images TEP standards en respiration libre (2 à 2 min 30 s); 2) la technologie actuelle de l'acquisition TDM, on ne peut acquérir des images que toutes les 500 ms. Ainsi, les images sont acquises "à la volée", et on sélectionne celles qui correspondent le plus au tri souhaité. Il faudrait acquérir des images sur de longs temps d'acquisition pour trier les images TDM avec un nombre de bins élevé, ce qui n'est pas souhaitable pour des raisons de radioprotection. Certaines images sont donc manquantes sans l'utilisation de techniques d'interpolation d'images. En conséquence, la technique actuelle, utilisable avec un nombre de bins faible, ne permet pas de déterminer des ITV avec précision. Nous avons montré cependant la possibilité de mesurer plus précisément l'amplitude maximale du mouvement des tumeurs avec 8 bins sur des images TEP sans correction d'atténuation.

L'examen TEP/TDM 4D présente néanmoins l'avantage par rapport aux acquisitions TEP/TDM par asservissement de permettre à la fois la limitation du mouvement et une estimation de la trajectoire de la tumeur. Les méthodes de tri proposées permettent d'évaluer la réponse à une thérapie puisqu'elles permettent de limiter le flou sur les images dû aux mouvements respiratoires même si la cinétique de fixation de la tumeur a évolué suite aux thérapies. Cependant, si le clinicien se base uniquement sur l'indicateur de  $SUV_{max}$ , l'examen TEP/TDM 4D ne s'avère pas justifier pour les tumeurs du lobe supérieur, dont l'amplitude de mouvement est inférieur à 6 mm [48]. L'autre intérêt de cet examen est de permettre de déterminer les ITV des tumeurs pour améliorer la balistique de radiothérapie. Nous avons décrit les imprécisions de mesures de l'examen synchronisé, les ITV doivent tenir compte d'une marge supplémentaire liée à ces imprécisions, que ce soit sur l'imagerie TEP ou TDM.

## Perspectives

La première perspective de ce travail est la réalisation de l'étude clinique visant à valider le pneumotachographe développé comme nouveau dispositif de synchronisation pour la TEP/TDM 4D. Le nombre de patients, prévus par le consortium du *projet COHERENCE*, semble suffisant également pour démontrer l'intérêt du TEP/TDM 4D en fonction de la localisation des tumeurs et définir plus objectivement sa place dans la prise en charge thérapeutique des patients. Le dispositif SPI va être comparé au RPM, cet essai permettra de déterminer si SPI permet une amélioration significative de la technique. Cette étude se limite aux patients atteints de cancers du poumon, il serait judicieux d'évaluer également l'intérêt de la TEP/TDM 4D sur la détection des métastases hépatiques. En raison de l'hétérogénéité de fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG dans cet organe et du mouvement de celui-ci, la TEP/TDM 4D doit permettre d'améliorer la sensibilité de l'examen TEP/TDM dans la détection des tumeurs hépatiques.

Une deuxième perspective de recherche est l'évaluation clinique des méthodes de recalage pour améliorer la quantification des images et optimiser le temps d'acquisition en imagerie TEP. Ce travail a contribué à améliorer l'étape préliminaire des méthodes de recalage, c'est-à-dire la mise en cohérence des données avant leur traitement. Une méthode émerge actuellement (Qfreeze, GEHC, Waukesha, USA) et permet d'intégrer le recalage dans la reconstruction pour atteindre les objectifs cités ci-dessus. La performance des méthodes de reconstruction actuelles repose sur la statistique de comptage des événements. Il est donc préférable de prendre en compte tous les événements dans la reconstruction, plutôt qu'envisager un recalage d'images post-reconstruction. Cependant, le fabricant se base sur un recalage des données à partir d'un tri en mode prospectif, que nous avons démontré imprécis. Nos méthodes de tri rétrospectif ou prospectif que nous avons présenté sont donc indispensables pour évaluer l'impact du recalage sur la qualité des images TEP.

Enfin, notre travail témoigne de la difficulté de montrer des améliorations des paramètres de quantification des tumeurs en TEP. Par exemple, le tri des données plus performant par SPI n'a pas permis de mettre en évidence des différences significatives sur la distribution spatiale de l'activité alors que les expérimentations menées étaient extrêmes (forte amplitude de mouvement et nombre de bins faibles). Nous supposons que des améliorations dans la quantification de l'activité en TEP sont envisageables, notamment en corrigeant les



événements diffusés plutôt qu'en les éliminant, en améliorant la sensibilité des détecteurs, en corrigeant les effets du volume partiel ou en évitant les sous-échantillonnages des sinogrammes. Nul doute que les futures évolutions technologiques proposées par les fabricants permettront d'améliorer la détection des données TEP. Des travaux de recherche sur la reconstruction des images pourraient cependant être menés, pour améliorer la quantification en limitant les étapes de régularisation par lissage des données ou par des méthodes Monte Carlo inverse [134]. Ceci permettrait aussi à terme d'améliorer la mesure des volumes tumoraux et d'étudier des paramètres de quantification plus robustes que le  $SUV_{max}$ , encore très majoritairement utilisé de nos jours pour caractériser les tumeurs.



# Bibliographie

- [1] M. Aristophanous, B.C. Penney, M.K. Martel, and C.A. Pelizzari. A gaussian mixture model for definition of lung tumor volumes in positron emission tomography. *Med. Phys.*, 34(11) :4223–4235, 2007.
- [2] D.L. Bailey, J.S. Karp, and S. Surti. Physics and instrumentation in pet. In D.L. Bailey, D.W. Townsend, P.E. Valk, and M.N. Maisey, editors, *Positron Emission Tomography*, pages 13–39. Springer London, 2005.
- [3] E.A. Barnes, B.R. Murray, D.M. Robinson, L.J. Underwood, J. Hanson, and W.H. Roa. Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int. J. Rad. Onco. Biol. Phys.*, 50(4) :1091–1098, 2001.
- [4] T. Berghmans, M. Dusart, M. Paesmans, C. Hossein-Foucher, I. Buvat, C. Castaigne, A. Scherpereel, C. Mascaux, M. Moreau, and M. Roelandts. Primary tumor standardized uptake value (suvmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (fdg-pet) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (nslc) : a systematic review and meta-analysis (ma) by the european lung cancer working party for the iaslc lung cancer staging project. *J Thor. Oncol.*, 3(1) :6–12, 2008.
- [5] V. Bettinardi, E. De Bernardi, L. Presotto, and M.C. Gilardi. Motion-tracking hardware and advanced applications in pet and pet/ct. *PET Clin.*, 8(1) :11–28, 2013.
- [6] I. Bloch. Reconstruction d’images de tomographie. *École Nationale Supérieure des Télécommunications, département Traitement du Signal et des Images*.
- [7] R. Boellaard. Standards for pet image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl. Med.*, 50 :11S–20S, 2009.
- [8] R. Boellaard, M.J. O’Doherty, W.A. Weber, F.M. Mottaghy, M.N. Lonsdale, S.G. Stroobants, W.J.G. Oyen, J. Kotzerke, O.S. Hoekstra, and J. Pruim. Fdg pet and pet/ct : Eanm procedure guidelines for tumour

- pet imaging : version 1.0. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 37(1) :181–200, 2010.
- [9] V. Boldea, C.S. Sharp, S.B Jiang, and D. Sarrut. 4d-ct lung motion estimation with deformable registration : Quantification of motion non-linearity and hysteresis. *Med. Phys.*, 35(3) :1008–1018, 2008.
- [10] L. Boucher, S. Rodrigue, R. Lecomte, and F. Benard. Respiratory gating for 3-dimensional pet of the thorax : feasibility and initial results. *J Nucl. Med.*, 45(2) :214–219, 2004.
- [11] R.A. Bundschuh, A. Martinez-Moeller, M. Essler, M.J. Martinez, S.G. Nekolla, S.I. Ziegler, and M. Schwaiger. Postacquisition detection of tumor motion in the lung and upper abdomen using list-mode pet data : a feasibility study. *J Nucl. Med.*, 48(5) :758–763, 2007.
- [12] F. Buther, M. Dawood, L. Stegger, F. Wubbeling, M. Schafers, O. Schober, and K.P. Schafers. List mode-driven cardiac and respiratory gating in pet. *J Nucl. Med.*, 50(5) :674–681, 2009.
- [13] F. Buther, I. Ernst, M. Dawood, P. Kraxner, M. Schafers, O. Schober, and K.P. Schafers. Detection of respiratory tumour motion using intrinsic list mode-driven gating in positron emission tomography. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging*, 37(12) :2315–2327, 2010.
- [14] I. Buvat. Les limites du suv. *Med. Nucl.*, 31 :165–172, 2007.
- [15] I. Buvat. Quantification in emission tomography : Challenges, solutions, and performance. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, 571(1) :10–13, 2007.
- [16] T. Cazaentre, F. Morschhauser, M. Vermandel, N. Betrouni, T. Prangère, M. Steinling, and D. Huglo. Pre-therapy 18 f-fdg pet quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-hodgkin lymphoma. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 37(3) :494–504, 2010.
- [17] G. Chang, T. Chang, J.W. Clark, and O.R. Mawlawi. Design and performance of a respiratory amplitude gating device for pet/ct imaging. *Med. Phys.*, 37(4) :1408–1412, 2010.
- [18] J.F. Daisne, M. Sibomana, A. Bol, T. Doumont, M. Lonneux, and V. Gregoire. Tri-dimensional automatic segmentation of pet volumes based on measured source-to-background ratios : influence of reconstruction algorithms. *Radiother. Oncol.*, 69(3) :247–250, 2003.
- [19] J. Daouk, M. Leloire, L. Fin, P. Bailly, J. Morvan, El Esper, L. Saidi, V. Moullart, G. Francois, and V. Jounieaux. Respiratory-gated 18f-fdg

- pet imaging in lung cancer : effects on sensitivity and specificity. *Acta Radiol.*, 52(6) :651–657, 2011.
- [20] M. Dawood, F. Buther, N. Lang, O. Schober, and K.P. Schafers. Respiratory gating in positron emission tomography : a quantitative comparison of different gating schemes. *Med. Phys.*, 34(7) :3067–3076, 2007.
- [21] M. Dawood, F. Buther, L. Stegger, X. Jiang, O. Schober, M. Schafers, and K.P. Schafers. Optimal number of respiratory gates in positron emission tomography : a cardiac patient study. *Med. Phys.*, 36(5) :1775–1784, 2009.
- [22] M. Dawood, N. Lang, X. Jiang, and K.P. Schafers. Lung motion correction on respiratory gated 3-d pet/ct images. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 25(4) :476–485, 2006.
- [23] J.P. Derenne, P.T. Macklem, and C. Roussos. The respiratory muscles : mechanics, control, and pathophysiology part iii. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118(3) :581–601, 1978.
- [24] D. Didierlaurent, S. Ribes, H. Batatia, C. Jaudet, L.O. Dierickx, S. Zerdoud, S. Brillouet, O. Caselles, and F. Courbon. The retrospective binning method improves the consistency of phase binning in respiratory-gated pet/ct. *Phys. Med. Biol.*, 57(23) :7829–7844, 2012.
- [25] D. Didierlaurent, S. Ribes, O. Caselles, C. Jaudet, J.M. Cazalet, H. Batatia, and F. Courbon. A new respiratory gating device to improve 4d pet/ct. *Med. Phys.*, 40 :032501–032510, 2013.
- [26] E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, and M. Mooney. New response evaluation criteria in solid tumours : revised recist guideline (version 1.1). *Eur. J Cancer*, 45(2) :228–247, 2009.
- [27] Y.E. Erdi, O. Mawlawi, S.M. Larson, M. Imbriaco, H. Yeung, R. Finn, and J.L. Humm. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*, 80(12 Suppl) :2505–2509, 1997.
- [28] Y.E. Erdi, S.A. Nehmeh, T. Pan, A. Pevsner, K.E. Rosenzweig, G. Mageras, E.D. Yorke, H. Schoder, W. Hsiao, and O.D. Squire. The ct motion quantitation of lung lesions and its impact on pet-measured suvs. *J Nucl. Med.*, 45(8) :1287–1292, 2004.
- [29] K. Erlandsson, I. Buvat, P.H. Pretorius, B.A. Thomas, and B.F. Hutton. A review of partial volume correction techniques for emission tomography

- and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys. Med. Biol.*, 57(21) :R119–R159, 2012.
- [30] S.C. Erridge, Y. Seppenwoolde, S.H. Muller, M. van Herk, K. De Jaeger, J.S. Belderbos, L.J. Boersma, and J.V. Lebesque. Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radioth. Oncol.*, 66(1) :75–85, 2003.
- [31] L. Fin, J. Daouk, J. Morvan, P. Bailly, El Esper, L. Saidi, and M.E. Meyer. Initial clinical results for breath-hold ct-based processing of respiratory-gated pet acquisitions. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 35(11) :1971–1980, 2008.
- [32] S.S. Franco, P.N. Bardi, M. Grinberg, and M.I. Zanetti Feltrim. Study of breathing pattern and thoracoabdominal movement in mitral valve disease. *Arq. bras. cardio.*, 99(5) :1049–1055, 2012.
- [33] X. Geets, J.A. Lee, A. Bol, M. Lonneux, and V. Gregoire. A gradient-based method for segmenting fdg-pet images : methodology and validation. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 34(9) :1427–1438, 2007.
- [34] M. Goharian and R.F.H. Khan. Measurement of time delay for a prospectively gated ct simulator. *J Med. Phys.*, 35(2) :123, 2010.
- [35] A-L. Grosu, M. Piert, W.A. Weber, B. Jeremic, M. Picchio, U. Schratzenstaller, F.B. Zimmermann, M. Schwaiger, and M. Molls. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahl. Onkol.*, 181(8) :483–499, 2005.
- [36] N. Grotus, A.J. Reader, S. Stute, J.C. Rosenwald, P. Giraud, and I. Buvat. Fully 4d list-mode reconstruction applied to respiratory-gated pet scans. *Phys. Med. Biol.*, 54(6) :1705–1721, 2009.
- [37] L.M. Hamberg, G.J. Hunter, N.M. Alpert, N.C. Choi, J.W. Babich, and A.J. Fischman. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism : useful parameter or oversimplification ? *J Nucl. Med.*, 35(8) :1308–1312, 1994.
- [38] M. Hatt, C. Cheze Le Rest, A. Turzo, C. Roux, and D. Visvikis. A fuzzy locally adaptive bayesian segmentation approach for volume determination in pet. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 28(6) :881–893, 2009.
- [39] C.J. Hoekstra, O.S. Hoekstra, S.G. Stroobants, J. Vansteenkiste, J. Nuyts, E.F. Smit, M. Boers, J.W. Twisk, and A.A. Lammertsma. Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with 18f-fdg pet. *J Nucl. Med.*, 43(10) :1304–1309, 2002.

- [40] E.J. Hoffman, S-C. Huang, and M.E. Phelps. Quantitation in positron emission computed tomography : 1. effect of object size. *J Comp. Assist Tomo.*, 3(3) :299–308, 1979.
- [41] J.D. Hoisak, K.E. Sixel, R. Tirona, P.C. Cheung, and J.P. Pignol. Prediction of lung tumour position based on spirometry and on abdominal displacement : accuracy and reproducibility. *Radiother. Oncol.*, 78(3) :339–346, 2006.
- [42] G.N. Hounsfield. Computerized transverse axial scanning (tomography) : Part 1. description of system. *Brit. J Radiol.*, 46(552) :1016–1022, 1973.
- [43] Y. Hu, M. Tian, and H. Zhang. Molecular imaging in therapeutic efficacy assessment of targeted therapy for nonsmall cell lung cancer. *J Biomed. Biotech.*, 2012, 2012.
- [44] H.M. Hudson and R.S. Larkin. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 13(4) :601–609, 1994.
- [45] infonucléaire. Les rayons x tuent depuis plus d’un siècle. [http://www.dissident-media.org/infonucleaire/potions\\_radium.html](http://www.dissident-media.org/infonucleaire/potions_radium.html), consulté le 2 avril 2013.
- [46] D. Ionascu, S.B. Jiang, S. Nishioka, H. Shirato, and R.I. Berbeco. Internal-external correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors. *Med. Phys.*, 34(10) :3893–3903, 2007.
- [47] P. Jaccard. Distribution de la flore alpine dans le bassin des dranses et dans quelques régions voisines. *Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles*, 37 :241–272, 1901.
- [48] C. Jaudet, D. Didierlaurent, J. Nalis, L.O. Dierickx, O. Caselles, and F. Courbon. Quality controls and delineation protocol of pet/ct gated acquisition in function of the movement amplitude, size of spheres and signal over background ratio. In *Proceedings of SPIE*, volume 7961, pages 796143/1–12, 2011.
- [49] J.K.Ha, D.B. Perlow, B.Y. Yi, and C.X. Yu. On the sources of drift in a turbine-based spirometer. *Phys. Med. Biol.*, 53 :4269–4283, 2008.
- [50] W.A. Kalender, W. Seissler, E. Klotz, and P. Vock. Spiral volumetric ct with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiol.*, 176 :181–183, 1990.
- [51] H. Kaneko and J. Horie. Breathing movements of the chest and abdominal wall in healthy subjects. *Resp. Care*, 57(9) :1442–1451, 2012.

- [52] P.J. Keall, G.S. Mageras, J.M. Balter, R.S. Emery, K.M. Forster, S.B. Jiang, J.M. Kapatoes, D.A. Low, M.J. Murphy, and B.R. Murray. The management of respiratory motion in radiation oncology report of aapm task group 76. *Med. Phys.*, 33(10) :3874–3900, 2006.
- [53] L. Kenny, R.C. Coombes, D.M. Vigushin, A. Al-Nahhas, S. Shousha, and E.O. Aboagye. Imaging early changes in proliferation at 1 week post chemotherapy : a pilot study in breast cancer patients with 3'-deoxy-3'-[18 f] fluorothymidine positron emission tomography. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 34(9) :1339–1347, 2007.
- [54] A.L. Kesner and C. Kuntner. A new fast and fully automated software based algorithm for extracting respiratory signal from raw pet data and its comparison to other methods. *Med. Phys.*, 37(10) :5550–5559, 2010.
- [55] J. Keyes and W. John. Suv : Standard uptake or silly useless value? *J Nucl. Med.*, 36(10) :1836–1839, 1995.
- [56] S.S. Korreman. Motion in radiotherapy : photon therapy. *Phys. Med. Biol.*, 57(23) :R161–R191, 2012.
- [57] N.C. Krak, J.J. van der Hoeven, O.S. Hoekstra, J.W. Twisk, E. van der Wall, and A.A. Lammertsma. Measuring [18 f] fdg uptake in breast cancer during chemotherapy : comparison of analytical methods. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 30(5) :674–681, 2003.
- [58] J.R. Kroep, C.J. Van Groeningen, M.A. Cuesta, M.E. Craanen, O.S. Hoekstra, E.F. Comans, E. Bloemena, C.J. Hoekstra, R.P. Golding, and J.W. Twisk. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18f]-fluoro-d-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer ; a comparison of different analytical methods. *Mol. Imag. Biol.*, 5(5) :337–346, 2003.
- [59] H.D. Kubo and B.C. Hill. Respiration gated radiotherapy treatment : a technical study. *Phys. Med. Biol.*, 41(1) :83–91, 1996.
- [60] F. Lamare, M.J. Carbayo, T. Cresson, G. Kontaxakis, A. Santos, C. Cheze Le Rest, A.J. Reader, and D. Visvikis. List-mode-based reconstruction for respiratory motion correction in pet using non-rigid body transformations. *Phys. Med. Biol.*, 52(17) :5187–5204, 2007.
- [61] F. Lamare, T. Cresson, J. Savean, C. Cheze Le Rest, A.J. Reader, and D. Visvikis. Respiratory motion correction for pet oncology applications using affine transformation of list mode data. *Phys. Med. Biol.*, 52(1) :121–140, 2006.



- [62] J.M. Lamb, C. Robinson, J. Bradley, R. Laforest, F. Dehdashti, B.M. White, S. Wuenschel, and D.A. Low. Generating lung tumor internal target volumes from 4d-pet maximum intensity projections. *Med. Phys.*, 38 :5732–5737, 2011.
- [63] H.Y. Lee, J.Y. Jeong, K.S. Lee, H.J. Kim, J. Han, B-T. Kim, J. Kim, Y.M. Shim, J-H. Kim, and I. Song. Solitary pulmonary nodular lung adenocarcinoma : Correlation of histopathologic scoring and patient survival with imaging biomarkers. *Radiol.*, 264(3) :884–893, 2012.
- [64] H. Li, C. Noel, J. Garcia-Ramirez, D. Low, J. Bradley, C. Robinson, S. Mutic, and P. Parikh. Clinical evaluations of an amplitude-based binning algorithm for 4dct reconstruction in radiation therapy. *Med. Phys.*, 39 :922–932, 2012.
- [65] D.A. Lichtenstein and Y. Menu. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill lung sliding. *Chest*, 108(5) :1345–1348, 1995.
- [66] C. Lin, E. Itti, C. Haioun, Y. Petegnief, A. Luciani, J. Dupuis, G. Paone, J-N. Talbot, A. Rahmouni, and M. Meignan. Early 18f-fdg pet for prediction of prognosis in patients with diffuse large b-cell lymphoma : Sub-based assessment versus visual analysis. *J Nucl. Med.*, 48(10) :1626–1632, 2007.
- [67] C. Liu, A. Alessio, L. Pierce, K. Thielemans, S. Wollenweber, A. Ganin, and P. Kinahan. Quiescent period respiratory gating for pet/ct. *Med. Phys.*, 37(9) :5037–5043, 2010.
- [68] L. Livieratos, K. Rajappan, L. Stegger, K. Schafers, D.L. Bailey, and P.G. Camici. Respiratory gating of cardiac pet data in list-mode acquisition. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 33(5) :584–588, 2006.
- [69] D.A. Low, M. Nystrom, E. Kalinin, P. Parikh, J.F. Dempsey, J.D. Bradley, S. Mutic, S.H. Wahab, T. Islam, G. Christensen, D.G. Politte, and B.R. Whiting. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized ct scans acquired during free breathing. *Med. Phys.*, pages 1254–1263, 2003.
- [70] V.J. Lowe, D.M. DeLong, J.M. Hoffman, and R.E. Coleman. Optimum scanning protocol for fdg-pet evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl. Med.*, 36(5) :883, 1995.
- [71] W. Lu, D.A. Low, P.J. Parikh, M.M. Nystrom, I.M. El Naqa, S.H. Wahab, M. Handoko, D. Fooshee, and J.D. Bradley. Comparison of spirometry

- and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung. *Med. Phys.*, 32(7) :2351–2357, 2005.
- [72] W. Lu, P.J. Parikh, J.P. Hubenschmidt, J.D. Bradley, and D.A. Low. A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4d ct. *Med. Phys.*, 33(8) :2964–2974, 2006.
- [73] A. Lupi, M. Zaroccolo, M. Salgarello, V. Malfatti, and P. Zanco. The effect of 18f-fdg-pet/ct respiratory gating on detected metabolic activity in lung lesions. *Ann. Nucl. Med.*, 23(2) :191–196, 2009.
- [74] M. Mamede, T. Higashi, M. Kitaichi, K. Ishizu, T. Ishimori, Y. Nakamoto, K. Yanagihara, M. Li, F. Tanaka, and H. Wada. [18f] fdg uptake and pcna, glut-1, and hexokinase-ii expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplas.*, 7(4) :369–379, 2005.
- [75] M. Mac Manus and R.J. Hicks. The use of positron emission tomography (pet) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer : a critical review. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 72(5) :1298–1306, 2008.
- [76] E.N. Marieb. Anatomie et physiologie humaines : adaptation de la 6 ème édition américaine. *Edition Pearson éducation*, pages 1011–10115, 2005.
- [77] A. Martinez-Moller, D. Zikic, R.M. Botnar, R.A. Bundschuh, W. Howe, S.I. Ziegler, N. Navab, M. Schwaiger, and S.G.Nekolla. Dual cardiac-respiratory gated pet : implementation and results from a feasibility study. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 34(9) :1447–1454, 2007.
- [78] S.R. Meikle and R.D. Badawi. Quantitative techniques in pet. In D.L. Bailey, D.W. Townsend, P.E. Valk, and M.N. Maisey, editors, *Positron Emission Tomography*, pages 93–126. Springer London, 2005.
- [79] G.S.P. Meirelles, Y.E. Erdi, S.A. Nehmeh, O.D. Squire, S.M. Larson, J.L. Humm, and H. Schöder. Deep-inspiration breath-hold pet/ct : clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions. *J Nucl. Med.*, 48(5) :712–719, 2007.
- [80] S. Mori, M. Endo, S. Komatsu, T. Yashiro, S. Kandatsu, and M. Baba. Four-dimensional measurement of lung tumor displacement using 256-multi-slice ct-scanner. *Lung Cancer*, 56(1) :59–67, 2007.
- [81] H. Necib, C. Garcia, A. Wagner, B. Vanderlinden, P. Emonts, A. Hendlisz, P. Flamen, and I. Buvat. Detection and characterization of tumor changes in 18f-fdg pet patient monitoring using parametric imaging. *J Nucl. Med.*, 52(3) :354–361, 2011.

- [82] S.A. Nehmeh and Y.E. Erdi. Respiratory motion in positron emission tomography/computed tomography : a review. In *Sem. Nucl. Med.*, volume 38, page 167, 2008.
- [83] S.A. Nehmeh, Y.E. Erdi, C.C. Ling, K.E. Rosenzweig, H. Schoder, S.M. Larson, H.A. Macapinlac, O.D. Squire, and J.L. Humm. Effect of respiratory gating on quantifying pet images of lung cancer. *J Nucl. Med.*, 43(7) :876–881, 2002.
- [84] S.A. Nehmeh, Y.E. Erdi, G.S. Meirelles, O. Squire, S.M. Larson, J.L. Humm, and H. Schoder. Deep-inspiration breath-hold pet/ct of the thorax. *J Nucl. Med.*, 48(1) :22–26, 2007.
- [85] S.A. Nehmeh, Y.E. Erdi, T. Pan, A. Pevsner, K.E. Rosenzweig, E. Yorke, G.S. Mageras, H. Schoder, P. Vernon, and O. Squire. Four-dimensional (4d) pet/ct imaging of the thorax. *Med. Phys.*, 31(12) :3179–3186, 2004.
- [86] S.A. Nehmeh, Y.E. Erdi, T. Pan, E. Yorke, G.S. Mageras, K.E. Rosenzweig, H. Schoder, H. Mostafavi, O. Squire, and A. Pevsner. Quantitation of respiratory motion during 4d-pet/ct acquisition. *Med. Phys.*, 31(6) :1333–1338, 2004.
- [87] S.A. Nehmeh, Y.E. Erdi, K.E. Rosenzweig, H. Schoder, S.M. Larson, O.D. Squire, and J.L. Humm. Reduction of respiratory motion artifacts in pet imaging of lung cancer by respiratory correlated dynamic pet : methodology and comparison with respiratory gated pet. *J Nucl. Med.*, 44(10) :1644–1648, 2003.
- [88] S.A. Nehmeh, A.A. Haj-Ali, C. Qing, C. Stearns, H. Kalaigian, S. Kohlmyer, H. Schoder, A.Y. Ho, S.M. Larson, and J.L. Humm. A novel respiratory tracking system for smart-gated pet acquisition. *Med. Phys.*, 38 :531–538, 2011.
- [89] U. Nestle, S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, C. Sebastian-Welsch, D. Hellwig, Rube, and C.M. Kirsch. 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.*, 46(8) :1342–1348, 2005.
- [90] T. Noponen, T. Kokki, V. Lepomaki, S. Kajander, N. Durand-Schaefer, M. Teras, and J. Knuuti. Spirometry based respiratory gating method for cardiac pet and mri imaging. *Nucl. sci. symp. conf. rec.*, pages 4832–4834, 2008.
- [91] Z. Ouksili. *Compensation du mouvement respiratoire dans les images TEP/TDM thoraciques*. PhD thesis, Université Paul Sabatier Toulouse III, 2010.

- [92] ouvrage collectif édité par l'INCa, 2011. Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels.
- [93] T. Pan, T.Y. Lee, E. Rietzel, and G.T. Chen. 4d-ct imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice ct. *Med. Phys.*, 31(2) :333–340, 2004.
- [94] A.K. Paul and H.A. Nabi. Gated myocardial perfusion spect : basic principles, technical aspects, and clinical applications. *J nucl. med. techno.*, 32(4) :179–187, 2004.
- [95] C. Plathow, S. Ley, C. Fink, M. Puderbach, W. Hosch, A. Schmähl, J. Debus, and H-U. Kauczor. Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic mri. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 59(4) :952–959, 2004.
- [96] J. Radon. Über die bestimmung von funktionen durch ihre integralwerte längs gewisser manningfaltigkeiten. *Math. Phys. Kl.*, 69 :262–277, 1917.
- [97] M. Ragnarsdottir and E.K. Kristinsdottir. Breathing movements and breathing patterns among healthy men and women 20–69 years of age. *Resp.*, 73(1) :48–54, 2006.
- [98] A.J. Reader, F.C. Sureau, C. Comtat, R. Trébossen, and I. Buvat. Joint estimation of dynamic pet images and temporal basis functions using fully 4d ml-em. *Phys. Med. Biol.*, 51(21) :5455–5474, 2006.
- [99] A.J. Reader and H. Zaidi. Advances in pet image reconstruction. *PET Clin.*, 2(2) :173–190, 2007.
- [100] M. Reyes, G. Malandain, P.M. Koulibaly, M.A. Gonzalez-Ballester, and J? Darcourt. Model-based respiratory motion compensation for emission tomography image reconstruction. *Phys. Med. Biol.*, 52(12) :3579–3600, 2007.
- [101] E. Rietzel and G.T. Chen. Improving retrospective sorting of 4d computed tomography data. *Med. Phys.*, 33(2) :377–379, 2006.
- [102] M. Riquet. Anatomie du poumon humain. *Ency. Méd. Chir. Pneumo.*, 9(3) :1–11, 2012.
- [103] S. Rit, D. Sarrut, and C. Ginestet. Respiratory signal extraction for 4d ct imaging of the thorax from cone-beam ct projections. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2005*, pages 556–563. Springer, 2005.
- [104] O. Rousset, A. Rahmim, A. Alavi, and H. Zaidi. Partial volume correction strategies in pet. *PET Clin.*, 2(2) :235–249, 2007.

- [105] D. Sarrut. Deformable registration for image-guided radiation therapy. *Z. Med. Phys.*, 16(4) :285–297, 2006.
- [106] D. Sarrut, S. Delhay, P-F. Villard, V. Boldea, M. Beuve, and P. Clarysse. A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4-d imaging. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 26(12) :1636–1648, 2007.
- [107] P.J. Schleyer, M.J. O’Doherty, S.F. Barrington, and P.K. Marsden. Retrospective data-driven respiratory gating for pet/ct. *Phys. Med. Biol.*, 54(7) :1935–1950, 2009.
- [108] P.J. Schleyer, M.J. O’Doherty, and P.K. Marsden. Extension of a data-driven gating technique to 3d, whole body pet studies. *Phys. Med. Biol.*, 56(13) :3953–3965, 2011.
- [109] Y. Seppenwoolde, H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, J.V. Lebesque, and K. Miyasaka. Precise and real-time measurement of 3d tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 53(4) :822–834, 2002.
- [110] L.K. Shankar, J.M. Hoffman, S. Bacharach, M.M. Graham, J. Karp, A.A. Lammertsma, S. Larson, D.A. Mankoff, B.A. Siegel, and A. Van den Abbeele. Consensus recommendations for the use of 18f-fdg pet as an indicator of therapeutic response in patients in national cancer institute trials. *J Nucl. Med.*, 47(6) :1059–1066, 2006.
- [111] L.A. Shepp and Y. Vardi. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 1(2) :113–122, 1982.
- [112] H. Shirato, Y. Seppenwoolde, K. Kitamura, R. Onimura, and S. Shimizu. Intrafractional tumor motion : lung and liver. In *Sem. radiat. oncol.*, volume 14, pages 10–18. Elsevier, 2004.
- [113] J.J. Sonke, J. Lebesque, and M. Van Herck. Variabilité of four-dimensional computed tomography patient models. *Int. J Rad. Onco. Biol. Phys.*, 70(2) :590–598, 2008.
- [114] M. Soret, S.L. Bacharach, and I. Buvat. Partial-volume effect in pet tumor imaging. *J Nucl. Med.*, 48(6) :932–945, 2007.
- [115] M. Soussan, K. Chouahnia, J-A. Maisonobe, M. Boubaya, V. Eder, J-F. Morère, and I. Buvat. Prognostic implications of volume-based measurements on fdg pet/ct in stage iii non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, pages 1–9, 2013.

- [116] A. Sovik, E. Malinen, and D.R. Olsen. Strategies for biologic image-guided dose escalation : a review. *Int. J Rad. Onco. Biol. Phys.*, 73(3) :650–658, 2009.
- [117] C.W. Stevens, R.F. Munden, K.M. Forster, J.F. Kelly, Z. Liao, G. Starkschall, S. Tucker, and R. Komaki. Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int. J Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 51(1) :62–68, 2001.
- [118] M.J. Tobin, T.S. Chadha, G. Jenouri, S.J. Birch, H.B. Gazeroglu, and M.A. Sackner. Breathing patterns. 1. normal subjects. *Chest*, 84(2) :202–205, 1983.
- [119] M.J. Tobin, T.S. Chadha, G. Jenouri, S.J. Birch, H.B. Gazeroglu, and M.A. Sackner. Breathing patterns. 2. diseased subjects. *Chest*, 84(3) :286–294, 1983.
- [120] G. Tomasi, F. Turkheimer, and E. Aboagye. Importance of quantification for the analysis of pet data in oncology : review of current methods and trends for the future. *Mol. Imag. Biol.*, 14(2) :131–146, 2012.
- [121] P. Tylski, S. Stute, N. Grotus, K. Doyeux, S. Hapdey, I. Gardin, B. Vanderrinden, and I. Buvat. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)f-fdg pet. *J Nucl. Med.*, 51(2) :268–276, 2010.
- [122] J.R. van Sörnsen de Koste, F.J. Lagerwaard, M.R.J. Nijssen-Visser, W.J. Graveland, and S. Senan. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors : a 3d analysis of data generated from multiple ct scans. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 56(2) :348–354, 2003.
- [123] J. Vandemeulebroucke, O. Bernard, S. Rit, J. Kybic, P. Clarysse, and D. Sarrut. Automated segmentation of a motion mask to preserve sliding motion in deformable registration of thoracic ct. *Med. Phys.*, 39 :1006–1015, 2012.
- [124] A.M. Garcia Vicente, A.M. Soriano Castrejon, M.P. Talavera Rubio, A.A. Leon Martin, A.M. Palomar Munoz, J.P. Pilkington Woll, and V.M. Poblete Garcia. (18)f-fdg pet-ct respiratory gating in characterization of pulmonary lesions : approximation towards clinical indications. *Ann. Nucl. Med.*, 24(3) :207–214, 2010.
- [125] R.L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon, and M.A. Lodge. From recist to percist : evolving considerations for pet response criteria in solid tumors. *J Nucl. Med.*, 50(Suppl 1) :122S–150S, 2009.

- [126] C.C. Watson. New, faster, image-based scatter correction for 3d pet. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 47(4) :1587–1594, 2000.
- [127] R.G. Wells, T.D. Ruddy, R.A. DeKemp, J.N. DaSilva, and R.S. Beanlands. Single-phase ct aligned to gated pet for respiratory motion correction in cardiac pet/ct. *J Nucl. Med.*, 51(8) :1182–1190, 2010.
- [128] M.K. Werner, J.A. Parker, G.M. Kolodny, J.R. English, and M.R. Palmer. Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in fdg pet/ct. *Am. J Roent.*, 193(6) :1640–1645, 2009.
- [129] R. Werner, B. White, H. Handels, W. Lu, and D.A. Low. Development of a tidal volume surrogate that replaces spirometry for physiological breathing monitoring in 4d ct. *Med. Phys.*, 37 :615–619, 2010.
- [130] J.C. Yernault. Physiologie respiratoire. *Ency. Méd. Chir. Pneumo.*, pages 1–14, 1999.
- [131] H. Zaidi and B.H. Hasegawa. Overview of nuclear medical imaging : Physics and instrumentation. In H. Zaidi, editor, *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, pages 1–34. Springer US, 2006.
- [132] H. Zaidi and K.F. Koral. Scatter modelling and compensation in emission tomography. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imag.*, 31(5) :761–782, 2004.
- [133] H. Zaidi and M.L. Montandon. Advances in attenuation correction techniques in pet. *PET Clin.*, 2(2) :191–217, 2007.
- [134] H. Zaidi and M.L. Montandon. Scatter compensation techniques in pet. *PET Clin.*, 2(2) :219–234, 2007.
- [135] T. Zhang, H. Keller, M.J. O’Brien, T.R. Mackie, and B. Paliwal. Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy. *Med. Phys.*, 30(12) :3165–3171, 2003.