

## Nouveaux indices en TEP/TDM: mythe et réalités

Mathieu Hatt, Florent Tixier, Catherine Cheze Le Rest, Dimitris Visvikis

► **To cite this version:**

Mathieu Hatt, Florent Tixier, Catherine Cheze Le Rest, Dimitris Visvikis. Nouveaux indices en TEP/TDM: mythe et réalités. Médecine Nucléaire, Elsevier/Masson, 2015, 39 (3), pp.331-338. 10.1016/j.mednuc.2015.03.187 . inserm-01171697

**HAL Id: inserm-01171697**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-01171697>**

Submitted on 6 Jul 2015

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

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

Nouveaux indices en TEP/TDM : mythe et réalité

Mathieu Hatt<sup>1</sup>, Florent Tixier<sup>2,1</sup>, Catherine Cheze Le Rest<sup>2,1</sup>, Dimitris Visvikis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> INSERM, UMR 1101, LaTIM, Brest, France.

<sup>2</sup>Nuclear Medicine, CHU Milétrie, Poitiers, France.

Auteur correspondant : Mathieu Hatt

INSERM, UMR 1101, LaTIM

CHRU Morvan, 2 avenue Foch

29609, Brest, France

Tel: +33(0)2.98.01.81.1x - Fax: +33(0)2.98.01.81.24

e-mail: hatt@univ-brest.fr

**Wordcount: ~6485**

**Conflits d'intérêt** :Aucun à déclarer.

**Financement** : Aucun

## **Résumé:**

Le rôle de la multimodalité d'imagerie de Tomographie par Emission de Positons (TEP) / TomoDensitoMétrie (TDM) est devenu de plus en plus important en oncologie. Son exploitation en routine clinique et dans la majorité des travaux de recherche clinique se limite toutefois à des analyses manuelles et visuelles, et par l'utilisation de métriques réductrices, comme le  $SUV_{max}$ , qui ne représente qu'un seul voxel de la tumeur. D'autres paramètres quantifiant la tumeur de façon plus complète, comme le volume métabolique ou le TLG (*Total Lesion Glycolysis*, produit du volume et du SUV moyen dans le volume) sont de plus en plus souvent évalués. Depuis quelques années, plusieurs travaux ont étudié la valeur potentielle de nouvelles métriques caractérisant la forme géométrique ou l'hétérogénéité intra-tumorale du radiotracteur. Nous faisons le point ici sur cinq aspects du développement de ces nouveaux indices en imagerie TEP : i) les motivations sous-jacentes à leur utilisation, ii) les obstacles à surmonter, iii) les problématiques méthodologiques de leur définition, et iv) leur potentielle valeur clinique et les défis futurs à relever pour la valider.

## **Introduction**

La multimodalité d'imagerie de Tomographie par Emission de Positons (TEP) / TomoDensitoMétrie (TDM) s'est imposée depuis son introduction en oncologie clinique au début des années 2000 comme un outil majeur de diagnostic et de bilan d'extension[1]. Son rôle est de plus en plus important dans le cadre du suivi des patients et de l'évaluation de la réponse thérapeutique[2] ainsi que de la radiothérapie, notamment pour la planification et la définition des cibles[3]. La combinaison des deux modalités permet d'une part une correction d'atténuation précise des données TEP en exploitant les informations de densités de chaque voxel fournies par la TDM. Elle permet d'autre part une fusion des données morphologiques et fonctionnelles pour une localisation anatomique précise des fixations pathologiques. La nature séquentielle (et non simultanée) des deux acquisitions et les différences temporelles importantes (quelques secondes pour la TDM, plusieurs minutes pour la TEP) entraînent néanmoins une susceptibilité aux mouvements respiratoires et involontaires qui sont rarement corrigés en routine.

La TEP requiert l'injection d'un radiotracer au patient, qui est le plus souvent en routine le fluorodeoxyglucose (FDG) marqué au Fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Ce radiotracer a une grande sensibilité et permet la visualisation de nombreuses pathologies, dont la plupart des tumeurs solides. Il n'est toutefois pas spécifique à un mécanisme tumoral, et s'accumule par exemple de façon normale dans de nombreux organes (cerveau, cœur, etc.) ou en cas d'inflammation. D'autres radiotraceurs plus spécifiques d'un phénomène particulier ont été développés, comme par exemple le  $^{18}\text{F}$ -FLT pour la prolifération cellulaire ou le  $^{18}\text{F}$ -MISO pour l'hypoxie, mais ne sont pour l'instant pas utilisés en routine.

D'autre part, une analyse quantitative complète de la fixation du radiotracer injecté nécessite une acquisition dynamique et l'utilisation de modèles cinétiques. En routine clinique toutefois, pour des contraintes pratiques, notamment de temps d'acquisition, seules des acquisitions statiques (quelques minutes d'acquisition réalisées environ 1 heure après l'injection) sont utilisées et des approximations sont admises afin de générer des images semi-quantitatives, exprimées en *Standardized Uptake Values* (SUV), normalisées par rapport à la dose injectée et au poids du patient.

Dans le contexte de ce papier, nous resterons principalement concentrés sur l'exploitation de la TEP/TDM au FDG, dans le cadre de la routine en oncologie et en radiothérapie, et donc avec des acquisitions statiques.

### **1. Indices standards en TEP/TDM et motivation pour de nouveaux indices**

L'exploitation des images TEP/TDM se fait encore majoritairement de façon visuelle (pour repérer et localiser les fixations pathologiques), tandis que la caractérisation des lésions est réalisée par analyse semi-quantitative en utilisant des régions d'intérêt sur les images pour en extraire le  $\text{SUV}_{\text{max}}$  au sein de la fixation, c.a.d. le voxel d'intensité maximale. Depuis l'introduction des critères PERCIST[4], des

mesures supplémentaires ont été officiellement établies, comme le  $SUV_{peak}$  (la valeur moyenne calculée dans la région de  $1\text{cm}^3$  d'intensité maximale), le  $SUV_{mean}$  (la valeur moyenne calculée dans une région d'intérêt définie manuellement ou semi-automatiquement), le volume métabolique (aussi appelé *metabolically active tumor volume* ou MATV) ou encore le *total lesion glycolysis* ou TLG, correspondant à l'intégrale de l'activité dans un volume donné (équivalent au produit du  $MATV \times SUV_{mean}$ ). Dans la suite, nous désignerons tous ces indices comme « standards », par opposition aux « nouveaux » indices, qui font l'objet de ce papier.

Pour un certain nombre d'applications, notamment le diagnostic et le bilan d'extension, l'analyse visuelle et manuelle, ainsi que les indices semi-quantitatifs tels que le  $SUV_{max}$  suffisent et ont déjà montré un impact majeur en oncologie. Toutefois, pour améliorer la valeur pronostique et prédictive de l'imagerie TEP/TDM, que ce soit avant tout traitement ou par l'utilisation d'images séquentielles avant/pendant/après traitement, il est probable que l'utilisation de nouveaux indices fasse partie de la solution.

En effet, depuis un peu plus de 5 ans, de nombreux travaux ont été publiés s'intéressant à l'exploitation du contenu des images TEP afin de caractériser de façon complémentaire les tumeurs. Quel que soit le cancer considéré ou même le radiotraceur utilisé, l'approche reste sensiblement la même : utiliser de nouveaux indices quantitatifs afin de caractériser la ou les tumeurs au-delà des « simples » informations de volume et d'intensité de la fixation[5] ; puis évaluer la valeur potentielle de ces nouveaux indices par rapport aux indices standards. La motivation sous-jacente à la majorité de ces travaux repose essentiellement sur la notion d'hétérogénéité tumorale, et la plupart de ces nouveaux indices sont de fait des métriques dont l'objectif est de quantifier l'hétérogénéité. Quelques travaux, moins nombreux, se sont aussi intéressés à quantifier la forme géométrique de la fixation.

Il est désormais admis que les tumeurs sont des entités hétérogènes. Il a par exemple été montré qu'une grande hétérogénéité génétique se retrouve au sein d'une même tumeur, en réalisant des biopsies dans différentes parties des tumeurs[6,7]. Cette hétérogénéité se retrouve au niveau inter-patients bien sûr, mais également intra-patient (entre différentes lésions) et au sein d'une même tumeur. Cette hétérogénéité peut également être étudiée à différentes échelles : génétique, cellulaire et macroscopique (tissulaire). L'imagerie TEP/TDM fournit une information morpho-fonctionnelle avec une résolution spatiale de l'ordre du mm pour la TDM et de plusieurs mm (environ 5 mm dans le meilleur des cas) pour la TEP. L'hétérogénéité d'une tumeur visualisée en TEP/TDM se limite donc à l'hétérogénéité macroscopique au niveau tissulaire, c'est-à-dire l'hétérogénéité spatiale de la distribution du radiotraceur dans les tissus de la tumeur en TEP d'une part, et de la densité des tissus en TDM d'autre part. Néanmoins, il n'est pas déraisonnable de faire l'hypothèse que cette hétérogénéité macroscopique à l'échelle du mm puisse constituer un certain reflet de phénomènes physiopathologiques sous-jacents, aux échelles plus petites, cellulaires et génétiques, hypothèse déjà explorée par certains

travaux[8,9]. Il n'existe pas assez de résultats dans la littérature à l'heure actuelle pour valider totalement cette hypothèse, et il est probable que ce reflet ne pourra jamais être qu'incomplet. Malgré cette limite, l'idée de pouvoir caractériser différents profils tumoraux à partir des images multimodales aux échelles macroscopiques en utilisant des indices plus complets que les simples indices standards a déjà mené récemment à des résultats remarquables. Il a été montré que ces nouveaux indices, appelés ici *radiomics*[10] et comprenant textures, intensité et formes géométriques, extraits d'images TDM uniquement, sont statistiquement associés à la survie des patients ainsi qu'aux motifs d'expression de gènes sous-jacents. Ceci a été montré sur plus de 1000 patients avec cancer du poumon et de la sphère ORL, avec validation dans des cohortes indépendantes[11]. Ces résultats sont encourageants pour poursuivre dans cette voie, et le champ reste comparativement plutôt vierge en ce qui concerne l'imagerie TEP.

## **2. Nouveaux indices : obstacles à surmonter**

Pour résumer, la tendance actuelle est de considérer que les tumeurs peuvent être caractérisées par un grand nombre de paramètres morpho-fonctionnels afin d'en définir une sorte de « signature d'imagerie » : il est possible d'affecter à une tumeur donnée un vecteur de paramètres incluant volume(s), activité/densité, forme(s) géométrique(s), hétérogénéité(s) intra-tumorale, dans un spectre multimodal (TEP, TDM, IRM...).

Une difficulté notable à laquelle se heurtent les chercheurs désirant définir puis évaluer une telle signature, est liée à la définition mathématique et algorithmique des paramètres formant cette signature. Si le volume (que ce soit le volume anatomique ou fonctionnel) est défini par un seul paramètre (une valeur en  $\text{cm}^3$ ) déduite assez simplement par une segmentation de l'image, et que l'activité (TEP) et la densité (TDM) peuvent être quantifiées directement par des statistiques très simples (valeur maximale, moyenne...), la forme et l'hétérogénéité, *a contrario*, peuvent être mesurées, quantifiées et caractérisées à l'aide d'un très grand nombre de paramètres et de méthodes (voir partie 3 ci-dessous). Le faible nombre de travaux de standardisation ou d'études comparatives permettant d'identifier les paramètres les plus fiables, pose donc clairement problème pour faciliter l'adoption de ces nouveaux indices, malgré leur popularité croissante dans la communauté scientifique et clinique, comme le suggère le nombre étonnant de revues et éditoriaux déjà publiés sur le sujet en quelques années seulement[8,12–21].

D'autre part, la dépendance et la susceptibilité de tout nouvel indice à la variabilité existante en imagerie TEP/TDM dans le domaine clinique est un obstacle supplémentaire. En effet, toute analyse avancée calculant des paramètres complexes sur les images TEP/TDM peut potentiellement être très dépendante de la chaîne d'acquisition des données et de reconstruction des images réalisée en amont. La grande diversité des systèmes TEP/TDM, des protocoles d'acquisition et des algorithmes de reconstruction des images, entraîne une grande variabilité des

caractéristiques des images, en termes de bruit, de résolution spatiale et de définition (taille des voxels), de texture et de lissage. De plus, les images TEP sont typiquement reconstruites en routine avec des caractéristiques optimisées pour la lecture visuelle des images et la détection de fixations par les médecins nucléaires, c'est-à-dire des voxels relativement grands (autour de 4 à 5 mm de côté), un nombre limité d'itérations de l'algorithme de reconstruction et l'utilisation de lissages post-reconstruction qui réduisent fortement le bruit mais impactent négativement la résolution spatiale et entraînent des pertes importantes des détails (et donc des textures). Bien que cela n'ait pas encore été démontré rigoureusement, il est possible que des images reconstruites avec plus d'itérations, des voxels de plus petite taille et des filtrages du bruit optimisés, seraient plus appropriées pour une analyse et une caractérisation fine des tumeurs par des algorithmes automatiques.

Afin de pouvoir être considéré comme potentiellement utilisable en routine, tout nouvel indice doit en conséquence d'abord être démontré comme suffisamment reproductible et robuste, avec un niveau au moins similaire à celui des indices standards, afin d'être évalué pour sa fiabilité et sa potentielle valeur clinique prédictive ou pronostique.

### **3. Nouveaux indices : problématiques méthodologiques**

Concernant la forme géométrique des lésions sur les images TEP, peu de travaux et de résultats sont disponibles à l'heure actuelle dans la littérature, bien que le premier travail en TEP par El Naqa, *et al.* ait inclut des indices de forme en plus des métriques d'hétérogénéité [22]. Dans un contexte différent, celui des sarcomes, il a également été montrée la valeur pronostique d'une caractérisation de la forme et de l'hétérogénéité de la fixation FDG, supérieure aux critères habituels [23]. Plus récemment, des paramètres de forme géométrique ont été utilisés pour évaluer la survie sans récurrence de patients avec cancer ORL, et ont démontré une valeur pronostique supérieure aux indices standards [24]. Enfin, la valeur pronostique dans le cancer ORL [25,26] et du poumon [27] d'un paramètre de forme appelé asphéricité, qui quantifie l'écart à une sphère parfaite de la surface du volume segmenté, a été récemment démontrée. Un point fort de ces derniers travaux est l'analyse statistique multivariée rigoureuse sur un nombre suffisant de patients, qui a permis de montrer sa valeur pronostique indépendante par rapport au volume segmenté et autres indices standards, ainsi qu'aux variables cliniques usuelles.

Concernant la quantification de l'hétérogénéité intratumorale sur les images TEP, plus de travaux ont été publiés. Il a été proposé d'utiliser des mesures statistiques simples, fondées sur l'analyse de l'histogramme des intensités des voxels [22], comme l'écart-type, le coefficient de variation (le rapport entre écart-type et moyenne) ou encore les valeurs de *skewness* (asymétrie) et *kurtosis* (coefficient d'aplatissement). Ces mesures ne prennent pas en compte la distribution spatiale des voxels, et n'ont pas démontré à ce jour une valeur clinique convaincante dans

les études qui les ont incluses. De plus elles se sont révélées peu robustes et reproductibles [28–30].

Une méthodologie alternative, toujours introduite par El Naqa, *et al.* consiste à analyser le rapport entre volume d'intérêt et histogramme d'intensité cumulé[22]. Cette méthode a été reprise, modifiée et utilisée dans plusieurs travaux[31–35]. Elle consiste à calculer l'histogramme d'intensité en fonction du pourcentage du volume d'analyse, et quantifier l'aire sous la courbe de cet histogramme cumulé. Une aire sous la courbe faible est alors associée à une tumeur hétérogène, tandis qu'une aire sous la courbe plus importante est associée à une tumeur homogène. Cette approche a toutefois été critiquée pour sa faible sensibilité et son incapacité à différencier différents types de distributions spatiales[36,37].

La méthodologie la plus complexe à mettre en œuvre mais qui est également la plus versatile et prometteuse est l'analyse de texture. Là encore, c'est El Naqa, *et al.* qui l'a introduite pour les images TEP [22]. L'analyse de texture consiste à quantifier les relations spatiales et/ou d'intensité entre les voxels. Contrairement aux méthodes évoquées auparavant, l'analyse de texture permet donc une prise en compte de la distribution spatiale des voxels dans l'image, et permet donc de quantifier des motifs précis, là où les mesures statistiques simples et l'aire sous la courbe de l'histogramme d'intensité cumulé ne fournissent qu'une quantification globale de l'hétérogénéité au sein de la lésion.

La difficulté principale associée à l'utilisation de l'analyse de textures pour quantifier l'hétérogénéité dans les images TEP est liée à la complexité de sa mise en œuvre combinée au grand nombre de paramètres qu'il est possible de calculer avec cette méthodologie[22]. Le calcul des paramètres de texture nécessite en effet plusieurs étapes (pré-traitement des images et construction des matrices notamment), chaque étape nécessitant des choix méthodologiques qui peuvent avoir un impact important sur les valeurs calculées[38]. L'analyse de texture fournit un très grand nombre de méthodes et de matrices différentes permettant le calcul de dizaines de paramètres différents. La difficulté augmente avec le fait que différentes publications utilisent des formules différentes pour des noms de paramètres équivalents ou au contraire des noms différents pour la même formule.

Il n'est pas raisonnable d'utiliser des dizaines de paramètres différents pour caractériser l'hétérogénéité des tumeurs dans les images, d'autant que la plupart des paramètres sont maintenant connus pour être corrélés entre eux et donc en partie redondants [30,38,39]. En conséquence, il est nécessaire d'opérer une sélection afin d'identifier parmi tous ceux qu'il est possible de calculer, les paramètres qui apportent une information quantitative fiable (c'est-à-dire qu'ils quantifient effectivement l'hétérogénéité d'intérêt) [40], robuste[30,41], reproductible[28,29,32,42] et enfin non redondante et complémentaire des indices déjà existants et utilisés couramment, comme le volume et les SUVs[38]. Les travaux menés ces dernières années sur ces aspects ont déjà permis d'élaguer grandement

parmi les dizaines de paramètres existants, dont une faible fraction seulement quantifient l'hétérogénéité en étant corrélés à l'analyse visuelle [40], sont robustes à la variabilité potentielle issue des différentes reconstructions des images [41], à l'étape de segmentation du volume d'intérêt ou aux effets de volume partiels [30], et reproductibles (évaluation sur des images test-retest) [28,29,32,42].

D'autre part, il a été souligné récemment que les paramètres d'analyse de texture sont potentiellement extrêmement corrélés aux volumes d'intérêt dans lesquels ils sont calculés [30,39,43]. Cela entraîne que la valeur potentielle de ces nouveaux indices quantitatifs de l'hétérogénéité doit être comparée systématiquement à celle du volume et des autres paramètres dans des analyses multivariées. A titre d'exemple, récemment une mesure d'hétérogénéité (« *heterogeneity factor* », HF) a été proposée, fondée sur une dérivée d'une fonction d'un seuillage successif de 40% à 80% du  $SUV_{max}$  et testée dans le cadre des cancers du cervix et du sein [44,45]. Toutefois, comme le montrent par exemple les résultats présentés dans le cas du cancer du sein, ce paramètre HF est corrélé au volume dans lequel il est mesuré avec un coefficient de corrélation de 0.96 [45]. Ce paramètre « *heterogeneity factor* » est donc une mesure alternative du volume et non une quantification de l'hétérogénéité, et il n'apporte aucune valeur complémentaire au volume.

En conséquence de ces travaux, la question s'est donc posée explicitement de la limite de la résolution spatiale en imagerie TEP et du volume minimal dans lequel une quantification fiable de l'hétérogénéité du radiotraceur peut être calculée. Il semble évident que l'hétérogénéité d'une tumeur définie sur une image TEP par quelques voxels seulement ne peut être quantifiée, mais il n'était pas évident à partir de quel volume cela est raisonnable et pertinent. Un travail récent a suggéré, en utilisant un seul paramètre de texture comme exemple (l'entropie calculée sur une matrice de co-occurrence) que ce volume minimal était de  $45 \text{ cm}^3$  [43]. Cette valeur très élevée a toutefois été remise en cause par une autre analyse qui a montré que ce seuil minimal dépend non seulement des choix méthodologiques évoqués précédemment (pré-traitement et construction de matrices notamment), mais également des paramètres considérés, et se situerait en conséquence plutôt dans la gamme plus optimiste de 5 à  $10 \text{ cm}^3$  [38]. Ce travail a notamment démontré par une analyse multivariée que l'hétérogénéité TEP quantifiée par analyse de texture peut apporter une information pronostique complémentaire à celle du volume métabolique dans lequel elle est quantifiée, à condition que la cohorte de patients étudiée contiennent une part substantielle de tumeurs de grandes tailles [38]. Le premier travail de Brooks, *et al.* a fait des choix méthodologiques qui paraissent anodins de prime abord, mais qui ont en réalité un impact important sur la corrélation entre la valeur du paramètre et le volume dans lequel il est calculé. Le premier facteur est celui de l'étape du pré-traitement de l'image, qui consiste à ré-échantillonner les valeurs d'intensité des voxels en un nombre fini de valeurs (8, 16, 32, 64, 128 ou 256 valeurs). Cette étape est indispensable pour la définition des matrices dans lesquelles les paramètres de texture sont calculés, et la plupart des publications

s'accordent à recommander une valeur de 32 ou 64 [28,30,38,39]. Le deuxième facteur est celui de la construction des matrices elles-mêmes. Il est en effet possible de construire une matrice pour chaque direction considérée dans le volume d'analyse (13 directions, 13 matrices), puis pour un paramètre donné, de moyenniser les valeurs calculées dans chaque matrice. Mais il est également possible de construire une seule matrice prenant en compte les 13 directions simultanément sans étape de moyennage, ce qui paraît intuitivement plus rigoureux. Or, Brooks, *et al.* ont utilisé un échantillonnage très élevé (plus de 200 valeurs) combiné avec plusieurs matrices suivies d'un moyennage. Le travail plus récent de Hatt, *et al.* a montré que ces choix expliquent la très grande corrélation entre volume et entropie rapportée par Brooks, *et al.*, et que des choix plus appropriés permettent d'obtenir des paramètres de texture quantifiant l'hétérogénéité plus fiables et apportant une valeur complémentaire au volume, y compris en considérant des tumeurs dont les volumes sont bien plus petits que 45 cm<sup>3</sup>[38](figures 1 et 2).

A mesure que la résolution spatiale des imageurs TEP/TDM utilisés en routine s'améliorera, il est probable que le volume minimal dans lequel il sera possible de quantifier l'hétérogénéité du radiotracer diminuera. A titre d'exemple, un travail récent a comparé l'évaluation visuelle de l'hétérogénéité du radiotracer FDG dans des tumeurs du sein, en fonction de la taille de la fixation ainsi qu'en comparant les images obtenues sur un scanner TEP/TDM standard ou un système TEP dédié de plus haute résolution. Les résultats ont montré que les tumeurs étaient visuellement notées plus hétérogènes lorsqu'elles étaient de grande taille, ainsi que sur les images de haute résolution comparativement aux images TEP/TDM standards [46].

#### **4. Valeur clinique des nouveaux indices : limites actuelles et défis futurs**

La valeur clinique prédictive et/ou pronostique de l'hétérogénéité du radiotracer quantifiée par analyse de textures des images TEP a été évaluée dans plusieurs études sur cohortes de patients, avec des résultats encourageants dans un certain nombre de cancers, dont le cancer de l'œsophage[38,47,48], de la sphère ORL[22,49,50], de la thyroïde [51] et du poumon[38,40,52].

Plus généralement, l'intérêt de quantifier ou caractériser l'hétérogénéité du radiotracer a été montré également dans plusieurs pathologies en utilisant des alternatives à l'analyse de texture (évaluation visuelle, analyse d'histogrammes, paramètres de forme, analyse fractale, etc.), avec des exemples dans les cancers de la sphère ORL [25,26,53], le cancer du poumon [19,27,31,35], ou encore les sarcomes[23].

Toutefois les études ayant rapporté une valeur clinique de ces nouveaux indices d'imagerie TEP souffrent presque toutes d'une ou plusieurs limites méthodologiques importantes, telles que : i) un nombre insuffisant de patients, ii) une analyse statistique sans analyse multivariée ou correction pour tests multiples, iii) une méthode de segmentation inappropriée, comme l'utilisation de seuillages fixes ou adaptatifs qui sont connus pour ne pas correctement segmenter les tumeurs en

particulier lorsqu'elles sont hétérogènes [54] et iv) des choix contestables (quand ils sont détaillés, ce qui n'est pas toujours le cas) de ré-échantillonnage des valeurs en pré-traitement, de construction des matrices de co-occurrence ou des paramètres inclus, par rapport aux résultats disponibles dans la littérature notamment de robustesse et de reproductibilité.

Les études menées sur un grand nombre de patients, en utilisant les paramètres les plus fiables et calculés de façon pertinente, et incluant une analyse statistique multivariée permettant une comparaison avec les métriques standards restent donc rares. Cet état de fait ne permet pas de confirmer définitivement l'intérêt clinique de quantifier l'hétérogénéité des tumeurs sur les images TEP. Cette quantification, bien que prometteuse, reste donc pour l'instant un champ de recherche en friche, pour lequel une démonstration claire de la valeur pronostique indépendante reste à faire. Cela pourra notamment être accompli par la mise en place d'études multicentriques incluant un grand nombre de patients pour permettre une démonstration significative de la valeur potentielle ajoutée de ces nouveaux indices.

D'autre part, la nécessité de mener des études permettant de donner une signification biologique aux paramètres d'hétérogénéité calculables sur les images TEP devient cruciale, afin d'améliorer les connaissances sur le contenu des images et ce que ces nouveaux indices représentent et quantifient comme phénomènes physiopathologiques sous-jacents, par rapport à l'utilisation d'indices standards [55]. Cet effort est déjà mené sur la base de l'imagerie TDM [11] et IRM [56]. De tels travaux avec la TEP au FDG ont déjà été publiés ou sont en cours [57,58].

Il est important de souligner que la quantification de l'hétérogénéité par l'analyse de texture des images tumorales a rencontré un vif succès dans d'autres modalités d'imagerie, en particulier TDM et IRM [17], et ce depuis le début des années 90 [59,60], avant de gagner de l'intérêt en imagerie TEP[22]. Toutefois, les travaux évaluant la valeur complémentaire de l'hétérogénéité dans les différentes modalités d'imagerie disponibles sont encore peu nombreux, avec par exemple quelques résultats intéressants récents exploitant la complémentarité des textures TEP/TDM dans le cadre du cancer du poumon [61,62], des lymphomes [63] ou des lésions osseuses [64]. Un autre exemple concerne l'utilisation des différentes séquences multimodales IRM dans le cadre des glioblastomes [56,65,66].

## **5. Valeur clinique des nouveaux indices : limites actuelles et défis futurs**

Une caractérisation plus complète des fixations pathologiques et tumorales du radiotraceur sur les images TEP à l'aide de nouveaux indices quantifiant la forme géométrique ou l'hétérogénéité est donc techniquement faisable et relativement bien validée dans la littérature d'un point de vue technique. Un certain nombre de recommandations et de résultats sont disponibles et peuvent aider à guider les chercheurs à faire les bons choix méthodologiques de calculs et de sélection des paramètres, par exemple pour sélectionner les plus robustes et reproductibles. Il reste encore toutefois un effort de standardisation à mettre en œuvre pour permettre

une comparaison plus facile des études menées indépendamment à l'aide de méthodes et de paramètres différents, ainsi que des protocoles d'acquisition et de reconstruction des images TEP potentiellement plus appropriés à de telles analyses quantitatives. De plus, la mise en place d'études multi-centriques prospectives sur de grandes cohortes est nécessaire pour une démonstration claire de la potentielle valeur clinique de ces nouveaux indices prometteurs.

## References:

1. Hess S, Blomberg BA, Zhu HJ, Højlund-Carlsen PF, Alavi A. The Pivotal Role of FDG-PET/CT in Modern Medicine. *Acad. Radiol.* 2014;21:232–49.
2. Herrmann K, Benz MR, Krause BJ, Pomykala KL, Buck AK, Czernin J. (18)F-FDG-PET/CT in evaluating response to therapy in solid tumors: where we are and where we can go. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55:620–32.
3. Pereira GC, Traughber M, Muzic RF. The role of imaging in radiation therapy planning: past, present, and future. *BioMed Res. Int.* 2014;2014:231090.
4. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:122S – 50S.
5. Singh D, Miles K. Multiparametric PET/CT in oncology. *Cancer Imaging Off. Publ. Int. Cancer Imaging Soc.* 2012;12:336–44.
6. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366:883–92.
7. Longo DL. Tumor heterogeneity and personalized medicine. *N Engl J Med.* 2012;366:956–7.
8. O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging Intratumor Heterogeneity: Role in Therapy Response, Resistance, and Clinical Outcome. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2015;21:249–57.
9. Segal E, Sirlin CB, Ooi C, Adler AS, Gollub J, Chen X, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol.* 2007;25:675–80.
10. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48:441–6.
11. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Cavalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat. Commun.* 2014;5:4006.
12. Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJ. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:133–40.
13. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging.* 2012;3:573–89.
14. Asselin M-C, O'Connor JPB, Boellaard R, Thacker NA, Jackson A. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. 2012;48:447–55.
15. Houshmand S, Salavati A, Hess S, Werner TJ, Alavi A, Zaidi H. An update on novel quantitative techniques in the context of evolving whole-body PET imaging. *PET Clin.* 2015;10:45–58.

16. Rahim MK, Kim SE, So H, Kim HJ, Cheon GJ, Lee ES, et al. Recent Trends in PET Image Interpretations Using Volumetric and Texture-based Quantification Methods in Nuclear Oncology. *Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;48:1–15.
17. Alic L, Niessen WJ, Veenland JF. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e110300.
18. Cheng N-M, Fang Y-HD, Yen T-C. The promise and limits of PET texture analysis. *Ann. Nucl. Med.* 2013;27:867–9.
19. Miwa K, Inubushi M, Wagatsuma K, Nagao M, Murata T, Koyama M, et al. FDG uptake heterogeneity evaluated by fractal analysis improves the differential diagnosis of pulmonary nodules. *Eur. J. Radiol.* 2014;83:715–9.
20. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics*. 2013;3:787–801.
21. Basu S, Kwee TC, Gatenby R, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:987–91.
22. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit.* 2009;42:1162–71.
23. O'Sullivan F, Wolsztynski E, O'Sullivan J, Richards T, Conrad E, Eary J. A Statistical Modeling Approach to the Analysis of Spatial Patterns of FDG-PET Uptake in Human Sarcoma. *IEEE Trans Med Imaging* [Internet]. 2011; Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21724502](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21724502)
24. Majdoub M, Visvikis D, Tixier F, Hoeben B, Visser E, Cheze Le Rest C, et al. Proliferative 18F-FLT PET tumor volumes characterization for prediction of locoregional recurrence and disease-free survival in head and neck cancer. *Soc. Nucl. Med. Mol. Imaging Annu. Meet.* 2013;
25. Apostolova I, Steffen IG, Wedel F, Lougovski A, Marnitz S, Derlin T, et al. Asphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer. *Eur. Radiol.* 2014;24:2077–87.
26. Hofheinz F, Lougovski A, Zöphel K, Hentschel M, Steffen IG, Apostolova I, et al. Increased evidence for the prognostic value of primary tumor asphericity in pretherapeutic FDG PET for risk stratification in patients with head and neck cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;
27. Apostolova I, Rogasch J, Buchert R, Wertzel H, Achenbach HJ, Schreiber J, et al. Quantitative assessment of the asphericity of pretherapeutic FDG uptake as an independent predictor of outcome in NSCLC. *BMC Cancer*. 2014;14:896.
28. Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2012;53:693–700.

29. Leijenaar RTH, Carvalho S, Velazquez ER, van Elmpt WJC, Parmar C, Hoekstra OS, et al. Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 2013;52:1391–7.
30. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Pradier O, Visvikis D. Robustness of intratumour <sup>18</sup>F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40:1662–71.
31. Van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M, Smit EF, Hoekstra OS, Lammertsma AA, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1636–47.
32. Van Velden FHP, Nissen IA, Jongsma F, Velasquez LM, Hayes W, Lammertsma AA, et al. Test-retest variability of various quantitative measures to characterize tracer uptake and/or tracer uptake heterogeneity in metastasized liver for patients with colorectal carcinoma. *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging.* 2014;16:13–8.
33. Watabe T, Tatsumi M, Watabe H, Isohashi K, Kato H, Yanagawa M, et al. Intratumoral heterogeneity of F-18 FDG uptake differentiates between gastrointestinal stromal tumors and abdominal malignant lymphomas on PET/CT. *Ann. Nucl. Med.* 2012;26:222–7.
34. Tateishi U, Tatsumi M, Terauchi T, Ando K, Niitsu N, Kim WS, et al. Prognostic Significance of Metabolic Tumor Burden by PET/CT in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Cancer Sci.* 2014;
35. Kang S-R, Song H-C, Byun BH, Oh J-R, Kim H-S, Hong S-P, et al. Intratumoral Metabolic Heterogeneity for Prediction of Disease Progression After Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;48:16–25.
36. Brooks FJ. Area under the cumulative SUV-volume histogram is not a viable metric of intratumoral metabolic heterogeneity: further comments. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;
37. Van Velden FHP, Boellaard R. Reply to: Area under the cumulative SUV-volume histogram is not a viable metric of intratumoral metabolic heterogeneity. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40:1469–70.
38. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET Uptake Characterization Through Texture Analysis: Investigating the Complementary Nature of Heterogeneity and Functional Tumor Volume in a Multi-Cancer Site Patient Cohort. *J. Nucl. Med.* 2015;56:38–44.
39. Orhac F, Soussan M, Maisonobe J-A, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor Texture Analysis in <sup>18</sup>F-FDG PET: Relationships Between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *J Nucl Med.* 2014;55:414–22.
40. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, et al. Visual Versus Quantitative Assessment of Intratumor <sup>18</sup>F-FDG PET Uptake Heterogeneity: Prognostic Value in Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2014;55:1235–41.
41. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol.* 2010;49:1012–6.

42. Willaime JMY, Turkheimer FE, Kenny LM, Aboagye EO. Quantification of intra-tumour cell proliferation heterogeneity using imaging descriptors of <sup>18</sup>F fluorothymidine-positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.* 2013;58:187–203.
43. Brooks FJ, Grigsby PW. The effect of small tumor volumes on studies of intratumoral heterogeneity of tracer uptake. *J Nucl Med.* 2014;55:37–42.
44. Kidd EA, Grigsby PW. Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2008;14:5236–41.
45. Son SH, Kim D-H, Hong CM, Kim C-Y, Jeong SY, Lee S-W, et al. Prognostic implication of intratumoral metabolic heterogeneity in invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Cancer.* 2014;14:585.
46. Koolen BB, Vidal-Sicart S, Benlloch Baviera JM, Valdés Olmos RA. Evaluating heterogeneity of primary tumor (<sup>18</sup>F)-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2014;35:446–52.
47. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline <sup>18</sup>F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2011;52:369–78.
48. Tan S, Kligerman S, Chen W, Lu M, Kim G, Feigenberg S, et al. Spatial-temporal [<sup>18</sup>F]FDG-PET features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;85:1375–82.
49. Cheng N-M, Fang Y-HD, Lee L-Y, Chang JT-C, Tsan D-L, Ng S-H, et al. Zone-size nonuniformity of (<sup>18</sup>F)-FDG PET regional textural features predicts survival in patients with oropharyngeal cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;
50. Oh JS, Kang BC, Roh J-L, Kim JS, Cho K-J, Lee S-W, et al. Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (<sup>18</sup>F)-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;
51. Lapa C, Werner RA, Schmid J-S, Papp L, Zsótér N, Biko J, et al. Prognostic value of positron emission tomography-assessed tumor heterogeneity in patients with thyroid cancer undergoing treatment with radiopeptide therapy. *Nucl. Med. Biol.* 2014;
52. Cook GJ, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A, et al. Are pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med.* 2013;54:19–26.
53. Koyasu S, Nakamoto Y, Kikuchi M, Suzuki K, Hayashida K, Itoh K, et al. Prognostic Value of Pretreatment (<sup>18</sup>F)-FDG PET/CT Parameters Including Visual Evaluation in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2014;202:851–8.
54. Hatt M, Cheze-le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (<sup>18</sup>F)-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med.* 2011;52:1690–7.
55. Nair VS, Gevaert O, Davidzon G, Napel S, Graves EE, Hoang CD, et al. Prognostic PET <sup>18</sup>F-FDG uptake imaging features are associated with major oncogenic alterations in patients with resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2012;72:3725–34.

56. Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, Xu J, Echegaray S, Steinberg GK, et al. Glioblastoma multiforme: exploratory radiogenomic analysis by using quantitative image features. *Radiology*. 2014;273:168–74.
57. Tixier F, Hatt M, Chezeaud L, Corcos C, Cheze Le Rest C, Visvikis D. 18F-FDG PET derived quantitative heterogeneity features reflect gene expression profiles in head and neck cancer. *Soc. Nucl. Med. Mol. Imaging Annu. Meet.* 2014;
58. Hoeben BAW, Starmans MHW, Leijenaar RTH, Dubois LJ, van der Kogel AJ, Kaanders JHAM, et al. Systematic analysis of 18F-FDG PET and metabolism, proliferation and hypoxia markers for classification of head and neck tumors. *BMC Cancer*. 2014;14:130.
59. Schad LR, Blüml S, Zuna I. MR tissue characterization of intracranial tumors by means of texture analysis. *Magn. Reson. Imaging*. 1993;11:889–96.
60. Mir AH, Hanmandlu M, Tandon SN. Texture analysis of CT-images for early detection of liver malignancy. *Biomed. Sci. Instrum*. 1995;31:213–7.
61. Vaidya M, Creach KM, Frye J, Dehdashti F, Bradley JD, El Naqa I. Combined PET/CT image characteristics for radiotherapy tumor response in lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol*. 2012;102:239–45.
62. Desseroit M-C, Cheze Le Rest C, Tixier F, Majdoub M, Guillevin R, Perdrisot R, et al. Complementary Prognostic Value of CT and 18F-FDG PET Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Heterogeneity Features Quantified Through Texture Analysis. *Am. Assoc. Phys. Med. Annu. Meet. - Sci. Counc. Sess.* 2014;
63. Lartizien C, Rogez M, Niaf E, Ricard F. Computer-aided staging of lymphoma patients with FDG PET/CT imaging based on textural information. *IEEE J. Biomed. Health Inform*. 2014;18:946–55.
64. Xu R, Kido S, Suga K, Hirano Y, Tachibana R, Muramatsu K, et al. Texture analysis on (18)F-FDG PET/CT images to differentiate malignant and benign bone and soft-tissue lesions. *Ann. Nucl. Med*. 2014;28:926–35.
65. Upadhaya T, Morvan Y, Stindel E, Reste P-J, Hatt M. Prognosis in Glioblastoma Multiforme patients using textural features analysis of multimodal MRI sequences. *IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging Nano Macro*. 2015;
66. Nicolasjilwan M, Hu Y, Yan C, Meerzaman D, Holder CA, Gutman D, et al. Addition of MR imaging features and genetic biomarkers strengthens glioblastoma survival prediction in TCGA patients. *J. Neuroradiol. J. Neuroradiol*. 2014;

## Figures

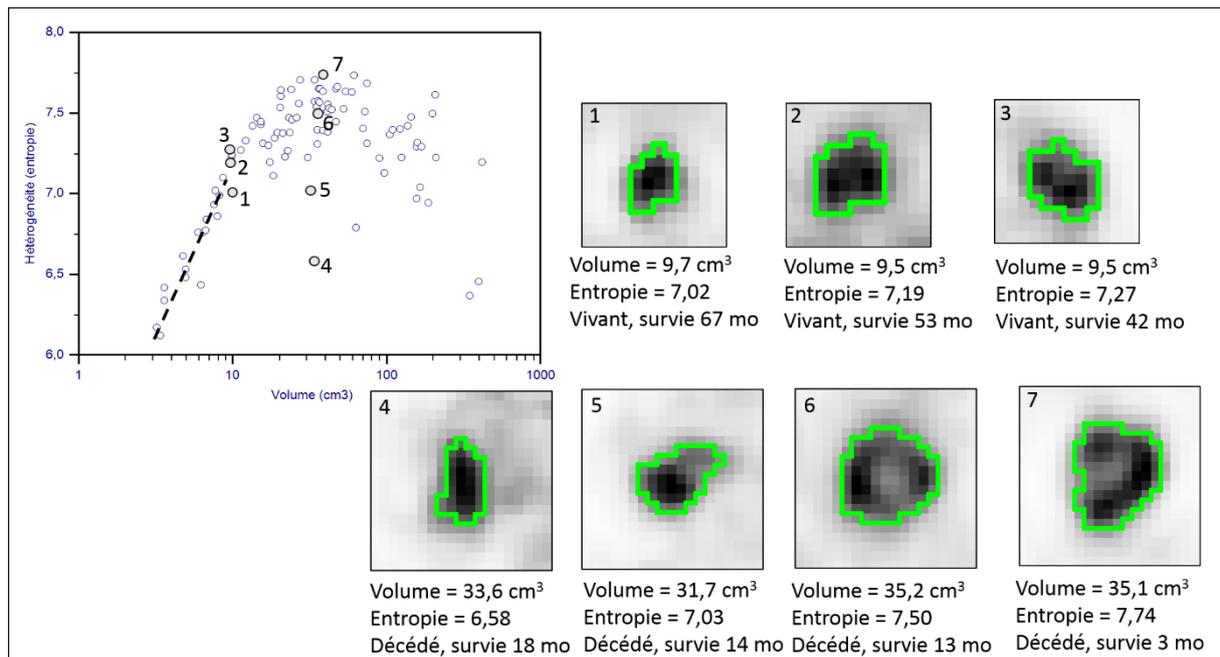


Figure 1 : en haut à gauche, la distribution pour 100 patients avec cancer du poumon entre volume fonctionnel et hétérogénéité. Noter la corrélation très élevée entre hétérogénéité et volume pour les tumeurs de volume inférieur à 10 cm<sup>3</sup> (ligne pointillée). A droite sont représentées (vue axiale de plus grand diamètre) les tumeurs numérotées de 1 à 7 sur le graphe. Noter que pour des volumes proches de 10 cm<sup>3</sup> il est plus difficile de différencier des niveaux d'hétérogénéité, que pour les 4 volumes autour de 30-35 cm<sup>3</sup>. Les contours verts correspondent à la segmentation du volume par l'algorithme FLAB.

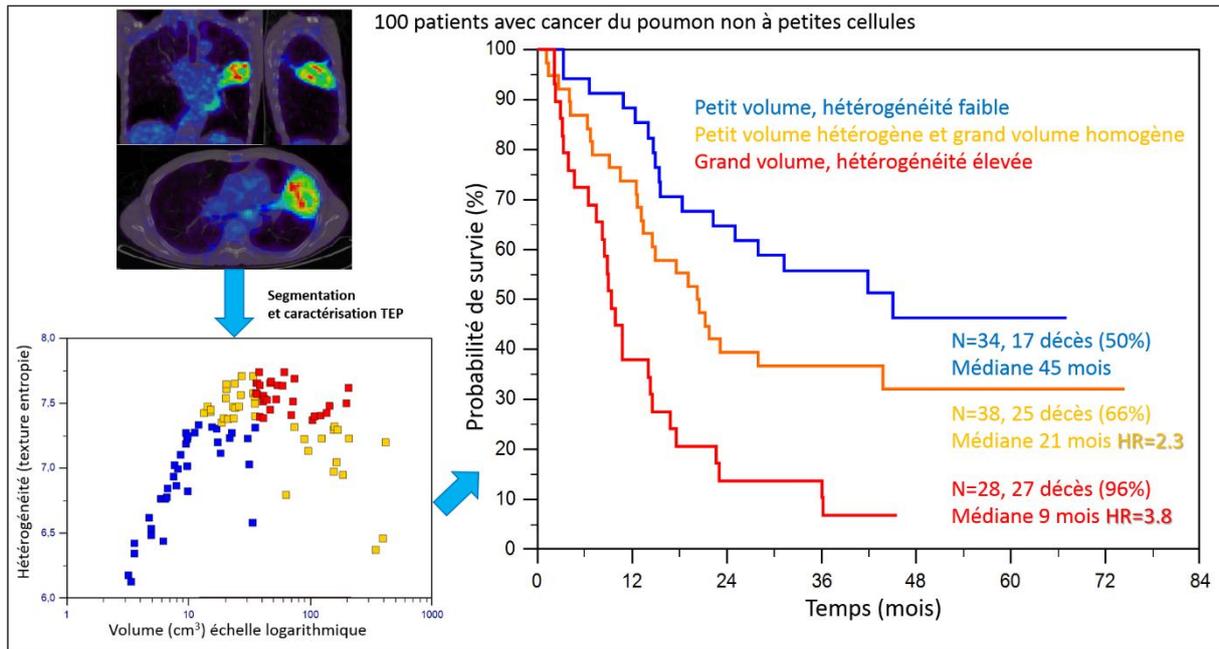


Figure 2 : illustration de la valeur pronostique complémentaire de la quantification du volume fonctionnel et de l'hétérogénéité dans un groupe de 100 patients avec cancer du poumon non à petites cellules. Noter la possibilité de stratifier les 100 patients en trois groupes de pronostiques significativement différents en fonction de la combinaison du volume et de l'hétérogénéité associée.