

**Université libre de Bruxelles**  
Laboratory of Image Synthesis and Analysis (LISA)

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en  
Bioinformatique et Modélisation

---

Automatisation et optimisation du traitement  
des images et de la quantification en  
scintigraphie hépato-biliaire au Tc99m-IDA

---



Renson Olivier  
Promoteurs : Collette Benoit, Prof. Debeir Olivier

Année académique 2020-2021

## Remerciements

Toute ma gratitude s'adresse en premier lieu à mes promoteurs M. Collette Benoit, physicien médical à Erasme et M. le Professeur Debeir Olivier qui m'ont encadré de façon très attentionnée tout au long de cette année scolaire, n'ont pas hésité à consacrer de leur temps pour répondre à mes interrogations et ont examiné ce texte avec minutie.

Je souhaite également rendre grâce au Docteur Bucalau Ana, au Docteur Mario-Rodrigo Moreno Reyes, à Mme. Boeckmans Sophie, cheffe infirmière du service de médecine nucléaire à Erasme ainsi qu'au reste du personnel pour leur contributions respectives, leur accueil chaleureux et leur intérêt porté à ce mémoire.

Finalement, je tiens aussi à remercier Mme. le Professeur Decaestecker Christine, directrice du LISA et M. Martens Corentin, chercheur postdoctoral en imagerie médicale, qui se sont acquittés de la délicate tâche de rapporteurs auprès du jury.

## Résumé

Un des challenge lié au traitement des cancers est qu'il faut être assez agressif pour tuer toute la population de cellules tumorales mais cependant rester assez doux que pour s'assurer que l'organe reste viable pour le patient. Le trajet de soin des patients atteints d'hépatocarcinome contient donc une étape de calcul des risques qui permet de chiffrer le bon/mauvais fonctionnement du foie, indiquant ainsi la marge de manoeuvre disponible. Nous utilisons à cette fin la scintigraphie hépato-biliaire au Tc99m-IDA qui permet en plus d'ajouter une information topologique. Un des désavantage de cet examen était le processing complexe et chronophage lié au traitement des images générées. Nous avons apporté une solution à cette problématique en développant un logiciel qui centralise tous les outils nécessaires et automatise la majorité des tâches (<https://github.com/orenson/Master-thesis>). Cela assure en fin de compte une meilleure reproductibilité et permet de traiter un nombre croissant de cas de façon bien plus efficiente. Le résultats générés via ce nouvel outil ont par ailleurs montré une meilleure corrélation que la méthode de routine actuelle avec les variables cliniques de 11 patients.

Nous avons ensuite mis à profit notre nouvelle solution logicielle pour une étude clinique en cours qui étudie l'impact de la simulation de traitement par radioembolisation d'une faible quantité de microsphères chargées au Ho166 sur la scintigraphie. Les 11 patients cités précédemment ont à cet effet passé une scintigraphie classique et une juste après simulation. La comparaison des résultats obtenus nous a permis de conclure qu'il existe une réelle interférence entre ces deux examens et que réaliser la scintigraphie directement à la suite de la simulation donne lieu à une surestimation significative des valeurs de fonction hépatique calculées. De plus, la scintigraphie classique montre une bonne corrélation avec le score ALBI, ce qui n'est plus du tout le cas lorsqu'elle est réalisée suite à la simulation. Nous recommandons donc de jouer la prudence et d'éviter l'enchaînement des deux examens vue les désordres potentiels métaboliques et circulatoires pouvant être induit par un embolisation préalable.

# Table des matières

1. Introduction	4
2. Prise en charge des hépatocarcinomes	5
2.1.Diagnostique	5
2.2.Attitude thérapeutique	5
2.3.Simulation de traitement	6
2.4.Etude de risque	7
2.5.Traitement	7
3. Mesure de la fonction hépatique	8
3.1. Motivation	8
3.2. Méthodologies actuelles	8
3.3. La mébrofenine comme vecteur	10
3.4. Modélisation métabolique	11
4. Scintigraphie hépatique	13
4.1. Modalités d'acquisition	13
4.2. Traitement actuel des images	15
4.3. Etude clinique en cours	16
5. Implémentation logicielle	18
5.1. Objectifs	18
5.2. Survol du code	18
5.3. Segmentation des ROI	20
6. Guide d'utilisation	22
6.1. Installation	22
6.2. Processing type	25
6.3. Fonctionnalités accessoires	29
7. Résultats	31
7.1.Méthode manuelle vs. semi-automatique	31
7.2.Utilité de la correction due à la présence d'Ho166	32
7.3.Scintigraphie classique vs. post simulation au Ho166	33
8. Discussion	34
9. Conclusion	35
10.Lexique	37
11.Bibliographie	40
11.1.Sites web	40
11.2.Publications	40
10. Annexes	42

# 1. Introduction

A l'origine de près de 10 millions de décès en 2020 [A], le cancer est une des principales causes de mortalité dans le monde. Plus particulièrement, le cancer du foie a été le troisième plus meurtrier après le cancer du poumon et le colorectal avec plus de 830.000 décès. Absent du haut de la liste en terme d'incidence, il occupe pourtant la 3ème place en terme de létalité. Le cancer du foie est en effet un des cancer digestif les plus agressif, heureusement c'est aussi un de ceux dont les traitements ont le plus évolués. Ciblant majoritairement les hommes (80%) [B], le nombre de cas est en constante augmentation. Cela s'explique par le nombre croissant de cirrhoses sur alcoolisme et sur hépatite ainsi que l'obésité et le diabète qui sont de plus en plus monnaie courante dans nos sociétés modernes.

Un des plus gros risque de mortalité après traitement d'une tumeur hépatique est l'insuffisance aiguë due à une incapacité de la fraction du foie sain restant à assumer l'entièreté des fonctions nécessaires à la survie. Dans ce cas ainsi que dans d'autres exemples similaires il serait donc judicieux de pouvoir obtenir préalablement et de façon non invasive une estimation de la fonction hépatique d'un individu ainsi que de sa répartition au sein de l'organe. Dans le cas où les capacités fonctionnelles du foie restant après traitement serait jugée insuffisante, alors une autre option thérapeutique pourrait être présentée au patient, évitant ainsi des complications post-traitement potentiellement fatales.

La technique de routine actuelle consiste à obtenir cette évaluation de la capacité fonctionnelle du foie par scintigraphie au Tc99m-IDA. Cependant l'acquisition des images est suivie par un post-processing relativement long et fastidieux. En plus de mobiliser un technologue pendant plus de 30 min, cette façon de faire est assez peu reproductible et est relativement sensible aux éventuelles erreurs humaines. Ce mémoire a donc pour objectif d'introduire une centralisation et une automatisation du traitement des images de scintigraphie afin de faciliter l'application de ces mesures à un nombre croissant de patients pour les besoins d'études cliniques ainsi que de viser une intégration dans la prise en charge de routine. Dans un second temps, nous appliquerons donc ce nouveau processing à une série de patients dans le cadre d'une étude en cours qui a pour but de comparer les scintigraphies réalisées sous 2 conditions différentes.

## 2. Prise en charge des hépatocarcinomes

### 2.1. Diagnostique

La première étape du processus consiste évidemment à diagnostiquer la maladie. Le foie étant un organe interne, il n'est pas possible d'être directement alerté par une grosseur visuelle ou ressentie à la palpation. Ce sont donc plutôt le cumul de certains signes détectables lors d'un examen clinique classique (douleurs locales, hépatomégalie, ictère, ascite, ...) ou par biologie sanguine (taux de transaminases, bilirubine, gamma-GT, prothrombine, marqueur tumoral alpha-fœtoprotéine) qui vont mettre la puce à l'oreille et déclencher de plus profondes investigations. Celles-ci commencent généralement avec une échographie, cette technique d'imagerie simple et rapide permet ainsi de directement visualiser l'organe. Si une anomalie y est détectée, on peut alors passer à de l'imagerie plus précise tels que le CT-Scan ou l'IRM (avec produit de contraste) qui permettent de visualiser plus en détail les lésions et le plus souvent, de différencier un cancer primaire du foie d'un cancer secondaire ou de nodules non cancéreux. Il est aussi possible de directement coupler au CT-Scan une tomographie par émission de positons (TEP), ce qui donne alors un TEP/CT et apporte une information métabolique supplémentaire (annexe 1). Lors de cet examen, du sucre radioactif (désoxyglucose marqué au fluor18, FDG) est injecté au patient et capté par les cellules qui utilisent le glucose comme principale source d'énergie. Or il s'agit justement d'une des caractéristique principale des cellules tumorales, dû à leur métabolisme augmenté, elles en accumuleront plus que les cellules saines. Cela permet ainsi de caractériser le besoins métaboliques de la tumeur et de détecter d'éventuelles métastases qui auraient déjà disséminés dans d'autres parties du corps.

### 2.2. Attitude thérapeutique

Une fois le diagnostique posé, on peut se concentrer sur le traitement. Il existe à cet effet tout une palette d'options : résection, ablation, transplantation, radiofréquences, radioembolisation, chimioembolisation, anticancéreux (Sorafénib), ... Face à une tumeur primitive au niveau du foie, la stratification de la "Barcelona clinic liver cancer" (BCLC) [D] (annexe 2) fait office de référence pour déterminer laquelle des option thérapeutique est la plus appropriée. Elle se base pour cela sur toute une série de scores et de critères caractérisant la maladie et l'état global du patient. On peut y distinguer des traitement à visée curative (résection, ablation, transplantation) où le but est d'éliminer toutes les cellules tumorales de l'organisme assurant ainsi une guérison totale et évitant une éventuelle reprise ultérieure. Cette option est choisie dans les stades précoces, lorsqu'on est sûr que l'atteinte est uniquement locale et que les cellules cancéreuses n'ont pas encore commencées à se répandre dans l'organisme via le torrent circulatoire. De l'autre côté, il y a les traitements à visée palliative (radioembolisation, chimioembolisation, anticancéreux)

qui ne garantissent pas une destruction totale de toutes les cellules cancéreuses mais qui ont montrés de bons effets sur l'amélioration de la durée et de la qualité de vie. Cette option est choisie dans les stades plus avancés, lorsqu'on sait que la tumeur a déjà commencé à infiltrer d'autres tissus ou atteint le réseau vasculaire. Et finalement, pour les stades très avancés, le traitement n'est que symptomatique afin d'améliorer la qualité des derniers mois de vie. Nous allons maintenant nous concentrer sur la prise en charge liée au traitement par radioembolisation. Ce dernier exploite la néovascularisation créée par la tumeur et nécessaire à son développement. Il consiste à injecter des microsphères chargées avec un isotope radioactif émetteur  $\beta^-$  dans la circulation hépatique du patient. Traditionnellement, ces microsphères étaient en résine ou en verre et marquées avec de l'yttrium90 (Y90), il existe maintenant aussi de nouvelles microsphères paramagnétiques en acide polylactique associées à l'holmium166 (Ho166). En allant s'emboliser dans les capillaires, elles vont perturber la perfusion de la tumeur et le rayonnement  $\beta^-$  va se charger d'y détruire localement les cellules.

## 2.3.Simulation de traitement

Lorsqu'on a établi que la tumeur va être traitée par radioembolisation il faut d'abord passer par quelques étapes intermédiaires indispensables avant d'administrer le traitement en lui même. La première de ces étapes consiste en une simulation de traitement. Il s'agit en quelque sorte d'un mini traitement en tout point similaire au traitement final si ce n'est que l'activité administrée est très nettement inférieure (dans le cas de l'utilisation de microsphères marquée à l'Ho166) voire complètement inoffensive (si utilisation de microagrégats d'albumine (MAA) marqué au technétium (Tc99m)) (annexe 4). Il y a en effet deux isotopes candidats pour cet examen. Soit on peut le réaliser avec des MAA chargés au Tc99m, ce qui est alors inoffensif pour le patient et le traitement réel se fait ensuite avec des microsphères chargées à l'Y90 (il s'agit plutôt de l'ancienne méthode). Soit on peut utiliser directement des microsphères chargées au Ho166, qui est émetteur gamma et beta, ce qui lui permet d'être détectable par gamma caméra et de pouvoir aussi être utilisé pour le traitement final (nouvelle technique). Les deux options ont chacune des avantages et des inconvénients qui impactent de façon plus ou moins importante les autres étapes de la prise en charge (discuté au point 4.3). Lors de cette simulation on va calculer le shunt hépato-pulmonaire (définition voir lexique, image en annexe 3) afin de s'assurer que lors du traitement réel une partie trop importante de microsphères n'aille pas se loger dans les poumons et y induire une pneumopathie radique. Le radiologue interventionnel va également injecter un produit de contraste sous scopie, ce qui va lui permettre d'avoir un premier aperçu de la topologie du réseau vasculaire hépatique du patient afin de trouver le meilleur endroit où placer son cathéter. Cette position est en effet critique puisque si il se trouve trop en amont dans le réseau circulatoire, toute la tumeur risque de ne pas recevoir suffisamment d'activité tandis que si il se trouve trop en aval, alors les microsphères vont

se répartir trop largement dans l'organe risquant alors de léser inutilement du tissu sain. Selon la topologie de perfusion de la tumeur il est aussi possible qu'il soit nécessaire de se placer à deux endroits différents. Finalement l'imagerie par SPECT va nous donner une idée précise de la distribution topographique d'embolisation des microsphères, ce qui va par la suite permettre de réaliser une dosimétrie prédictive (annexe 5). Il s'agit de simuler comment se répartira l'activité injectée lors du traitement et de trouver le meilleur compromis entre l'irradiation totale de la tumeur à forte dose et la préservation du tissu sain.

## 2.4. Etude de risque

L'étape suivante, qui est celle sur laquelle porte ce mémoire est l'étude de risque. Il s'agit ici de s'assurer que le patient dispose d'un suffisamment bon foie que pour pouvoir encaisser le traitement. Réalisé à l'aide d'une gamma caméra à deux têtes, cet examen est lui même divisé en deux phases. Dans un premier temps les deux têtes restent fixes en position antérieure et postérieure pendant 6 minutes afin d'acquérir une série d'images du haut du corps du patient centrées sur le foie. Il s'agit de la scintigraphie hépato-biliaire (décrite plus en détail au point 4). Sur base de ces images nous allons pouvoir dériver des courbes caractérisant la fonction hépatique et ensuite chiffrer cette dernière (image 2, série complète en annexe 6). C'est ce processus que nous allons décrire plus en profondeur dans les sections suivantes et tenter d'automatiser un maximum. Dans un second temps, les deux têtes vont se mettre en rotation autour du patient pour l'acquisition d'un SPECT sur une durée de 4 minutes. On va ainsi obtenir un volume 3D qui permettra de calculer séparément la fonction partielle du lobe droit, du lobe gauche ou tout autre fonction partielle souhaitée. L'entièreté de l'examen est réalisé suite à l'injection du traceur Tc99m-mébrofénine qui permet de cibler spécifiquement la fonction hépatique (détails point 3.3). Il est tout à fait possible d'inverser cet examen avec la simulation et de les réaliser dans un laps de temps plus ou moins serré. Cela fait en effet l'objet d'une étude clinique en cours et c'est un des sujet que nous allons discuter plus loin (notamment au point 4.3).

## 2.5. Traitement

Un fois que tout les voyants sont au vert et qu'il y a consensus entre les médecins sur la quantité d'activité à injecter (déterminée suite à la dosimétrie prédictive), on peut passer au traitement en lui même. Le processus est exactement le même que pour la simulation mais avec des niveaux de radioactivité bien plus importants. Le patient est amené en salle d'angiographie, le radiologue interventionnel remonte le long de l'artère fémorale pour aller placer le cathéter exactement au même endroit que lors de la simulation et les microsphères sont administrées par le nucléariste (annexes 7,8,9). L'isotope utilisé est soit Y90 ou Ho166 selon qu'on aie choisi de travailler avec le couple Tc99m puis Y90 ou alors uniquement avec



Ho166 pour la simulation et le traitement. Finalement, un pansement compressif est appliqué au point d’insertion du cathéter et le traitement est terminé, il ne reste plus qu’à attendre que le rayonnement beta fasse son effet. Le workflow n’est cependant pas encore terminé puisque le patient est alors remonté dans le service de médecine nucléaire pour un PET (Y90) ou SPECT (Ho166) afin de s’assurer de la distribution correcte des microsphères qui viennent d’être injectées. Une dosimétrie post-traitement est également réalisée afin de la comparer avec celle réalisée suite à la simulation.

## 3. Mesure de la fonction hépatique

### 3.1. Motivation

Peut importe l’approche thérapeutique choisie, il est important de rester vigilant quand au volume de tissu irradié ou retiré. En effet, un des plus gros risque de mortalité après traitement est l’insuffisance hépatique aiguë suite à une fonction hépatique alors devenue trop faible que pour assumer l’entièreté des fonctions nécessaires à la survie. Une mesure préalable et non invasive de la fonction hépatique et de sa répartition au sein de l’organe est donc indispensable pour ne pas administrer un traitement trop agressif qui pourrait potentiellement se solder par une issue fatale. Si les capacités fonctionnelles du foie sont jugées insuffisante alors une autre option thérapeutique peut être présentée au patient.

Le but premier est donc d’évaluer la sévérité de l’atteinte du foie chez un malade donné afin d’établir un pronostic et de choisir une attitude thérapeutique adaptée. En second lieu, l’estimation quantitative de la fonction hépatique est également utile en recherche clinique pour beaucoup d’autres raisons : évaluer l’évolution de la maladie sous traitement, modifier la posologie de certains médicaments en fonction de l’atteinte, définir des groupes homogènes de patients pour les essais thérapeutiques, ... [1]

### 3.2. Méthodologies actuelles

Il est bien établis qu’il existe toute une série de tests pour avoir une idée de la fonction hépatique d’un individu : bilan sanguin, indocyanine green test (ICG), test respiratoire à l’Aminopyrine, volumétrie par CT-Scan ou IRM, Child-Pugh score (voir lexique pour les détails),... Cependant ils ont tous un gros défaut en commun : ils ne permettent pas de mesurer comment cette fonction est distribuée au sein de l’organe. Ainsi, jusque dans les années 2010 [4] la technique de routine pour l’évaluation de la fonction hépatique avant chirurgie était de mesurer le volume de l’organe. Réalisée sur base d’une technique d’imagerie anatomique tels que le CT-Scan, cette façon de procéder est basée sur 2 valeurs seuil indiquant le volume minimum à laisser en place pour avoir un foie fonctionnel et viable. En effet il était nécessaire de distinguer les patients avec un parenchyme sain de

ceux ayant déjà un foie compromis puisque dans ce dernier cas un volume plus important devait être laissé en place (25-30% vs 40%) [2] pour s'assurer une viabilité post-opératoire. Les biopsies n'étant pas pratiquées en routine clinique, il était souvent difficile d'estimer dans lequel des 2 cas de figure le patient se trouvait et donc d'estimer le volume optimal à laisser en place. De plus, utiliser le volume du foie pour en évaluer la fonction, c'est faire l'hypothèse que la fonction est proportionnelle au volume ainsi que la fonction est distribuée de façon égale au sein de l'organe. Or aujourd'hui nous savons que ces 2 hypothèses ne sont pas nécessairement vraies. Si on prend le cas d'un patient cirrhotique, dans un premier temps le volume de l'organe va augmenter alors qu'il est évident que la capacité du foie à assurer ses différentes fonctions sera en baisse. En ce qui concerne la seconde hypothèse, il est tout à fait possible que certaines zones de l'organe soient touchées de façon plus importantes que d'autres dans le cas d'une atteinte préférentielle à un certain secteur (tumeur par exemple). Le foie fonctionnant en parallèle, le reste de l'organe peut tout à fait compenser une atteinte locale en s'hypertrophiant. Pour ces différentes raisons, l'imagerie métabolique est maintenant préférée à l'imagerie anatomique puisqu'elle permet de visualiser directement et en temps réel les capacités fonctionnelles du foie et offre donc une mesure plus directe de la fonction hépatique. De plus les 2 valeurs seuils utilisées précédemment n'ont plus lieu d'être puisque la fonction mesurée par imagerie métabolique tient directement compte de la qualité du parenchyme. Elles sont donc remplacées par une valeur seuil unique de "fonction minimum" nécessaire pour subvenir aux besoins de l'organisme et assurer une viabilité correcte. Cette valeur seuil ( $2,69\%/min/m^2$ ) [2] est cependant issue d'une étude basée sur le traitement chirurgical des hépatocarcinomes. Il n'existe à l'heure actuelle pas de valeur similaire spécifique à la radioembolisation.

C'est donc la scintigraphie hépato-biliaire (associée au SPECT) qui est à présent utilisée en routine en complément de la prise de sang pour l'étude de risque pré-traitement [3,4] (le déroulement de l'examen ainsi que la méthode utilisée pour la quantification seront détaillés dans les sections suivantes). Cependant ce type d'examen ne permet d'obtenir une résolution spatiale que d'environ 4-5 mm et est donc souvent couplé à une technique d'imagerie anatomique (résolution inférieure à 1 mm, CT-Scan low dose ou IRM), c'est ce qu'on appelle l'imagerie hybride. Les données métaboliques sont alors superposées aux images anatomiques permettant une analyse précise et détaillée de la région. Ainsi, une semaine avant leur traitement par radioembolisation, les patients sont soumis à cette scintigraphie exploratrice qui permet de mettre en évidence les zones (hypo-)fonctionnelles du parenchyme et de chiffrer la fonction de l'organe. L'isotope utilisé pour cet examen est le technétium 99m ( $Tc^{99m}$ ). Celui-ci est couplé à la mébrofenine qui permet une extraction sélective au niveau des hépatocytes. Les images obtenues sont ensuite traitées selon la méthode décrite par Ekman et al. [5] pour en extraire la valeur de fonction hépatique. Cependant, il n'existe pas encore de logiciel dédié (commercial) regroupant les outils permettant une telle mesure. La technique de routine actuelle nécessite donc de passer par 3 logiciels, mobilise un technologue pour une durée conséquente et donne un résultat final

fort utilisateur-dépendant. Notre objectif est d'introduire une centralisation et une automatisation du traitement des données afin de faciliter l'application de ces mesures à un nombre croissant de patients pour les besoins d'études clinique actuelles et futures.

### 3.3. La mébrofénine comme vecteur

La scintigraphie se base sur la captation par une gamma-caméra du rayonnement gamma émis par un isotope radioactif. Le Tc99m est à cet effet largement utilisé dans ce type d'examen étant donnée sa facilité de production en milieu hospitalier et sa demi-vie de 6h relativement courte. Celle-ci permet un examen rapide sans exposer le patient à une dose trop importante de radiations. Le challenge est d'associer cet isotope avec une molécule ayant une grande affinité pour la zone à explorer (le vecteur). Puisque c'est la fonction hépatique que nous souhaitons analyser, dans un monde idéal notre vecteur serait une molécule uniquement captée et métabolisée par le foie. Bien entendu, le corps humain étant un organisme complexe, une telle molécule n'existe pas et la meilleure solution est de choisir la "moins pire" parmi quelques candidats sélectionnés pour leur extraction majoritaire au niveau hépatique.

On peut donc citer parmi ces candidats le "galactosyl human serum albumin" (GSA), les dérivés des acides iminodiacétiques (IDA) et le gadolinium acide ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacétique (Gd-EOB-DTPA) [6]. Ce dernier, utilisé en IRM, bien que possédant certains avantages non négligeables, n'a pas encore fait toutes ces preuves et certaines zones d'ombre restent à éclaircir comme de possibles interactions avec la bilirubine ou encore sa voie d'élimination possiblement modifiée chez les insuffisants rénaux [6]. Le GSA n'étant commercialisé qu'au Japon nous utiliserons un dérivé IDA: la mébrofénine (acide triméthylbromo-iminodiacétique, BrIDA). Celle-ci a en effet montré une corrélation positive avec les tests ICG et les tests fonctionnels post-traitement [4,7]. Plus particulièrement, il a été montré qu'il s'agit du candidat ayant la meilleure extraction hépatique, la clairance sanguine la plus rapide et l'extraction rénale la plus basse [8].

D'un point de vue pharmacocinétique [9], une fois dans la circulation, les dérivés IDA se lient en grande majorité à l'albumine, ce qui permet une extraction rénale minimale. La spécificité pour le foie est assurée par "l'organic anion transporter polypeptide" (OATP) permettant le transport dans les hépatocytes. Ensuite, le couple Tc99m-Mébrofénine suit la voie métabolique de la bilirubine sans subir de transformations particulières et est finalement excrété dans la bile par les transporteurs MRP2. Comme la bilirubine et les dérivés IDA partagent leur affinité pour les mêmes récepteurs, il y a un risque de compétition en cas d'hyperbilirubinémie. La mébrofénine a cependant montré la meilleure robustesse face à cette situation et donne des images de qualité même chez les patients avec de hauts niveaux de bilirubine. Dans le cas d'une hypoalbuminémie, la fonction hépatique calculée pourrait être légèrement sous-estimée suite à une excrétion rénale supérieure et une captation hépatique amoindrie [4].

### 3.4. Modélisation métabolique

Afin d'effectuer une mesure quantitative de la fonction hépatique, il est important de comprendre la pharmacocinétique du vecteur (la mébrofénine). Comme décrit en détail par G. Ghibellini [8], la meilleure modélisation de la distribution de la mébrofénine au sein de l'organisme à été obtenue avec le modèle illustré ci-dessous (image 1).

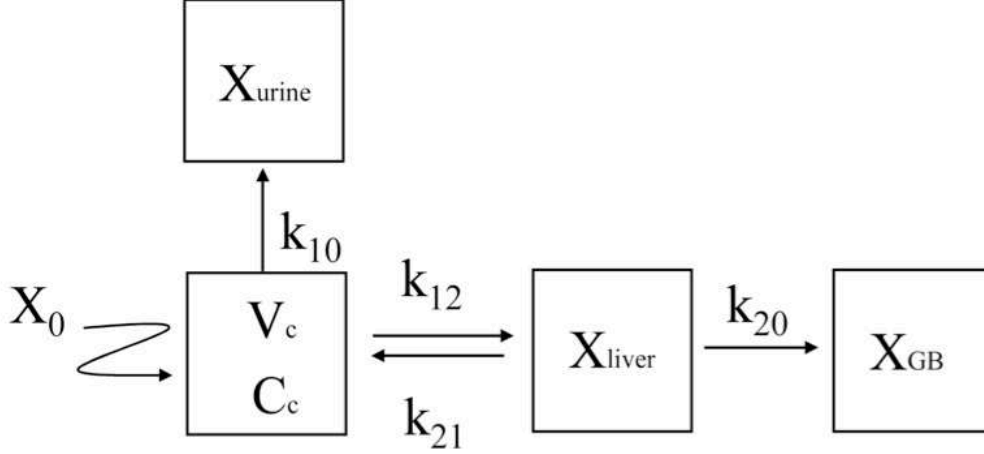


Image 1: modélisation des compartiments de transit de la mébrofénine.  
GB: gallbladder = vésicule biliaire.

Ce modèle est basé sur un compartiment central représentant le pool sanguin où  $V_c$  et  $C_c$  représentent le volume de distribution et la concentration de mébrofénine. L'injection en bolus réalisée au début de l'examen au niveau du bras est symbolisée par  $X_0$ . Nous avons ensuite différents compartiments périphériques qui symbolisent l'élimination dans l'urine par les reins, la métabolisation hépatique puis l'excrétion dans la vésicule biliaire. Le gros avantage de la mébrofénine est que son élimination par filtration glomérulaire au niveau des reins est minimale ( $\sim 1\%$  de la clairance totale) et pourrait donc quasiment être négligée. Quant au métabolisme assuré par le foie, la constante  $k_{12}$  est associée au transport par OATP vers l'intérieur des hépatocytes alors que  $k_{21}$  symbolise l'efflux basolatéral de mébrofénine vers le compartiment central. L'élimination finale et unidirectionnelle dans la bile par MRP2 est caractérisée par la constante  $k_{20}$ . A partir de là, il est possible de dériver les équations de variation au cours du temps, d'écrire les conditions initiales et finalement de déterminer les 4 constantes cinétiques en se basant sur les données obtenues chez 4 volontaires sains (annexe 10).

$$\begin{aligned}
 \frac{dC_c}{dt} &= -k_{10} \times C_c - k_{12} \times C_c + k_{21} \times \frac{X_{\text{liver}}}{V_c} & C_c^0 &= \frac{X_0}{V_c} \\
 \frac{dX_{\text{liver}}}{dt} &= k_{12} \times V_c \times C_c - k_{20} \times X_{\text{liver}} - k_{21} \times X_{\text{liver}} & X_{\text{liver}}^0 &= 0 \\
 \frac{dX_{\text{urine}}}{dt} &= k_{10} \times V_c \times C_c & X_{\text{urine}}^0 &= 0 \\
 \frac{dX_{\text{bile}}}{dt} &= k_{20} \times X_{\text{liver}} & X_{\text{bile}}^0 &= 0
 \end{aligned}$$

Cependant, ce modèle est basé sur des concentrations, or l'imagerie fonctionnelle que nous utilisons et qui permet d'ajouter une dimension topologique ne nous donne que des images avec un certain nombre de "coups" par pixels, nous parlerons donc d'activités au lieu de concentrations. Ainsi, Ekman M. [5] et avant lui, Carlsen O. [10] se sont penchés sur le calcul de la fonction hépatique en utilisant l'imagerie métabolique. Les compartiments du modèle ci-dessus sont alors remplacés par des régions d'intérêt (ROI) qui regroupent les pixels d'un même compartiment anatomique. Nous aurons donc une ROI sur la région du coeur et des gros vaisseaux pour représenter le compartiment vasculaire et une ROI sur le foie. Comme expliqué plus haut, l'élimination urinaire de la mébrofénine étant minime, pas besoin de ROI sur les reins et la vessie. Quant à la vésicule biliaire, elle est comprise dans la ROI du foie. Cela ne pose pas de soucis car d'une part, c'est la clairance hépatique ( $k_{12}$  et  $k_{21}$ ) que nous étudions avec la scintigraphie et d'autre part, la fenêtre temporelle ciblée précède le phénomène d'excrétion dans la bile. Pour s'assurer d'une distribution égale du marqueur dans le pool sanguin et éviter l'excrétion biliaire Ekman propose de baser les calculs sur la fenêtre temporelle de 150 sec à 350 sec post-injection.

Nous pouvons commencer par le calcul du taux de clairance du pool sanguin (BClr). Le but est de se baser sur la décroissance d'activité au cours du temps dans la ROI du coeur pour quantifier l'élimination de la mébrofénine par toutes les voies d'éliminations quelles qu'elles soient. Nous utiliserons la notation  $C(t)$  pour dénoter l'activité dans cette ROI au temps. Bien que Carlsen avait établi que l'élimination y suivait une cinétique de décroissance au moins bi-exponentielle, dans l'intervalle restreint proposé par Eckman, un simple fit mono-exponentiel semble donner un bon modèle pour  $C(t)$ . Il peut donc s'écrire sous la formule générale

$$C(t) = C_0 e^{-\lambda t}$$

où  $C_0$  est l'activité initiale (à 150 sec) dans la ROI et  $\lambda$  la constante de décroissance. Une fois le fit réalisé par la technique des moindres carrés, nous connaissons alors  $\lambda$  et par la même occasion la clairance du pool sanguin puisque  $\text{BClr} = \lambda$  (%/min). Finalement, la valeur de t-demi peut aussi être obtenue avec  $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda$ .

Passons maintenant au taux de clairance hépatique (LClr) ou autrement dit, la capacité du foie à capter la mébrofénine du pool sanguin. Il s'agit donc ici de quantifier l'augmentation d'activité dans la ROI du foie. C'est cette mesure qui sera indicatrice du bon/mauvais fonctionnement de l'organe. La notation  $L(t)$  sera, à cet effet, utilisée pour représenter l'activité accumulée dans le foie au temps  $t$  sur base de la ROI correspondante. Suivant la définition du taux de clairance proposé par Ekman, celle-ci peut être obtenue avec la formule suivante:

$$\text{LClr} = \frac{L(t_2) - L(t_1)}{A(t_1) \int_{t_1}^{t_2} C_{\text{norm}}(t) dt}$$

où  $t_1$  et  $t_2$  symbolisent les bornes de notre intervalle temporel (150 sec et 350 sec) et  $C_{\text{norm}}(t) = C(t)/C(t_1)$  (intégrale développée en annexe 11). Il ne reste alors plus qu'à connaître  $A(t_1)$  qui représente la quantité totale d'activité circulante au temps  $t_1$ . Pour ce faire, nous utiliserons une ROI englobant tout le "champ de vision" de la gamma caméra et dont l'activité au cours du temps sera dénotée  $F(t)$ . On obtient  $A(t_1) = [F(t_2) - L(t_1) - [F(t_1) - L(t_1)]C_{\text{norm}}(t_2)] / [1 - C_{\text{norm}}(t_2)]$ . Il est important de noter que cette façon de faire n'est justifiée que parce qu'il n'y a pas d'autres voies d'élimination significatives de la mébrofénine et qu'il est donc plausible de baser le calcul de LClr sur la décroissance d'activité de la ROI cardiaque (BClr).

Pour terminer, BClr et LClr sont normalisée avec le métabolisme du patient. Celui-ci est calculé sur base de la formule de Mosteller qui donne la surface corporelle d'un individu avec la formule suivante:  $BSA = \sqrt{h \times w / 3600}$ . Nous obtenons donc au final des clairances normalisées en  $\%/\text{min}/\text{m}^2$ .

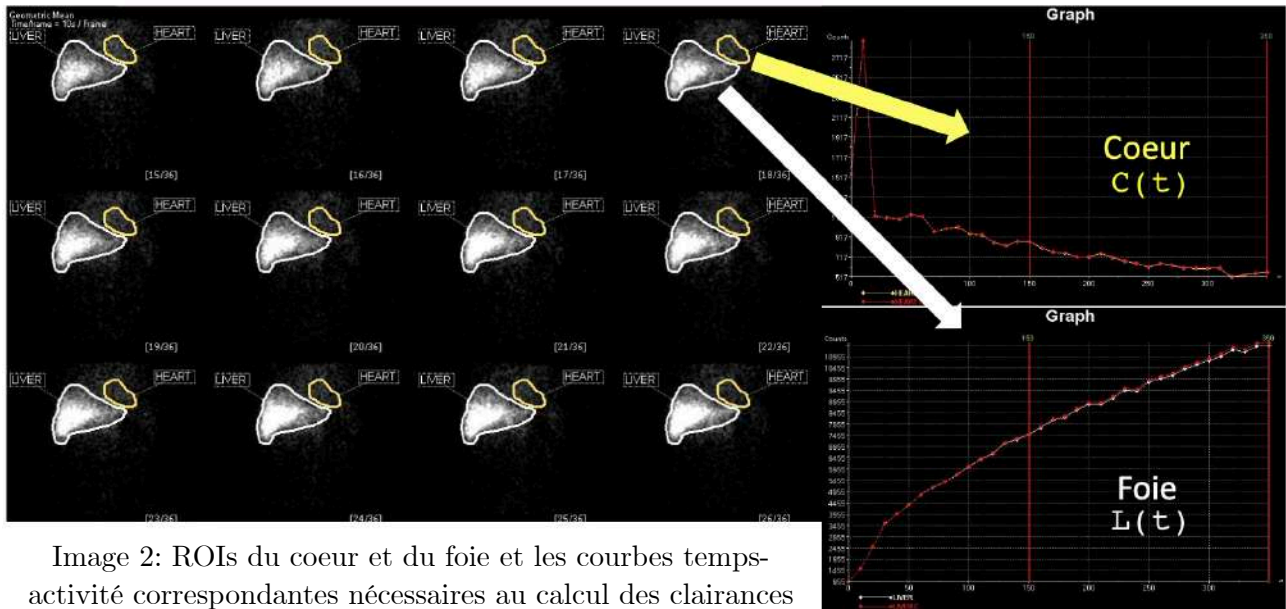


Image 2: ROIs du coeur et du foie et les courbes temps-activité correspondantes nécessaires au calcul des clairances

## 4. Scintigraphie hépatique

### 4.1. Modalités d'acquisition

Avant tout traitement du foie, qu'il soit chirurgical ou par radio-thérapie, la scintigraphie permet une première exploration afin de stratifier le risque en y déterminant la fonction et sa répartition topologique.

Le Tc99m a une durée de vie trop courte que pour pouvoir être stocké. Il est donc préparé sur place, à la demande, via un générateur, par élution à partir du molybdène 99 (qui à lui une demi-vie de 2,7 jours). En se désintégrant, le Tc99m émet un photon gamma unique à

140 keV qui sera alors capté par une des tête de la gamma caméra si il y parvient avec une incidence perpendiculaire au collimateur. La demi-vie de 6 heure permet une manipulation aisée sans que le patient ne soit irradiant pour une durée trop importante.

Le patient à jeun est placé en décubitus dorsal sur la table d'examen avec le bras gauche au dessus de sa tête et le bras droit sur le repose-bras, en dehors du champ de la gamma caméra. L'examen commence par l'injection en bolus de 200 MBq de Tc99m-Mébrofénine en intra-veineux dans le bras droit du patient. Directement après, l'acquisition des images commence. Le foie étant un organe asymétrique dans le plan antéro-postérieur, le fait d'utiliser une gamma caméra avec une seul tête en position antérieure/postérieure donne lieu à une sur-/sous-estimation de la fonction réelle [4]. L'examen se déroule donc avec une gamma caméra à 2 têtes (une en antérieur et l'autre en postérieur) dont les images seront ensuite combinées pour dessiner les ROI et réaliser les calculs. Celles-ci enregistrent chacune 36 images sur une durée de 6 minutes. Chaque image représente donc un laps de temps de 10 secondes et est enregistrée dans une matrice de 128x128 pixels (exemple en annexe 6)

La principale limitation de cet examen est sa faible résolution spatiale (4-5mm environ). Celle-ci est liée à une série de phénomènes physiques dégradant la qualité des images dont la diffusion des photons gamma dans la matière, aux mouvements physiologiques des organes, ainsi qu'aux éventuels mouvements volontaires du patient.

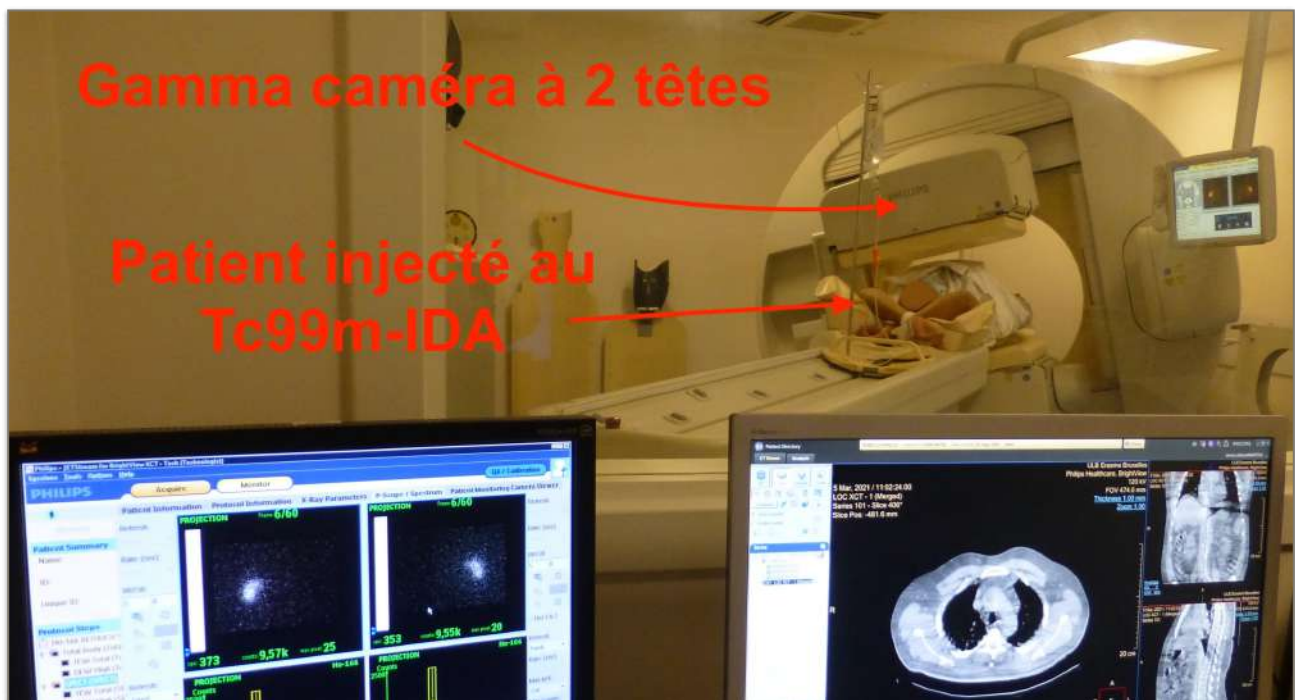


Image 3: scintigraphie hépato-biliaire, le patient est injecté au moment où commence l'examen. L'imagerie dynamique (têtes fixes en position antérieure et postérieure pour une suite d'images statiques 2D) dure 6 minutes et est directement suivie par un SPECT de 4 minutes (têtes en rotation autour du patient par pas permettant d'obtenir un volume 3D après reconstruction)



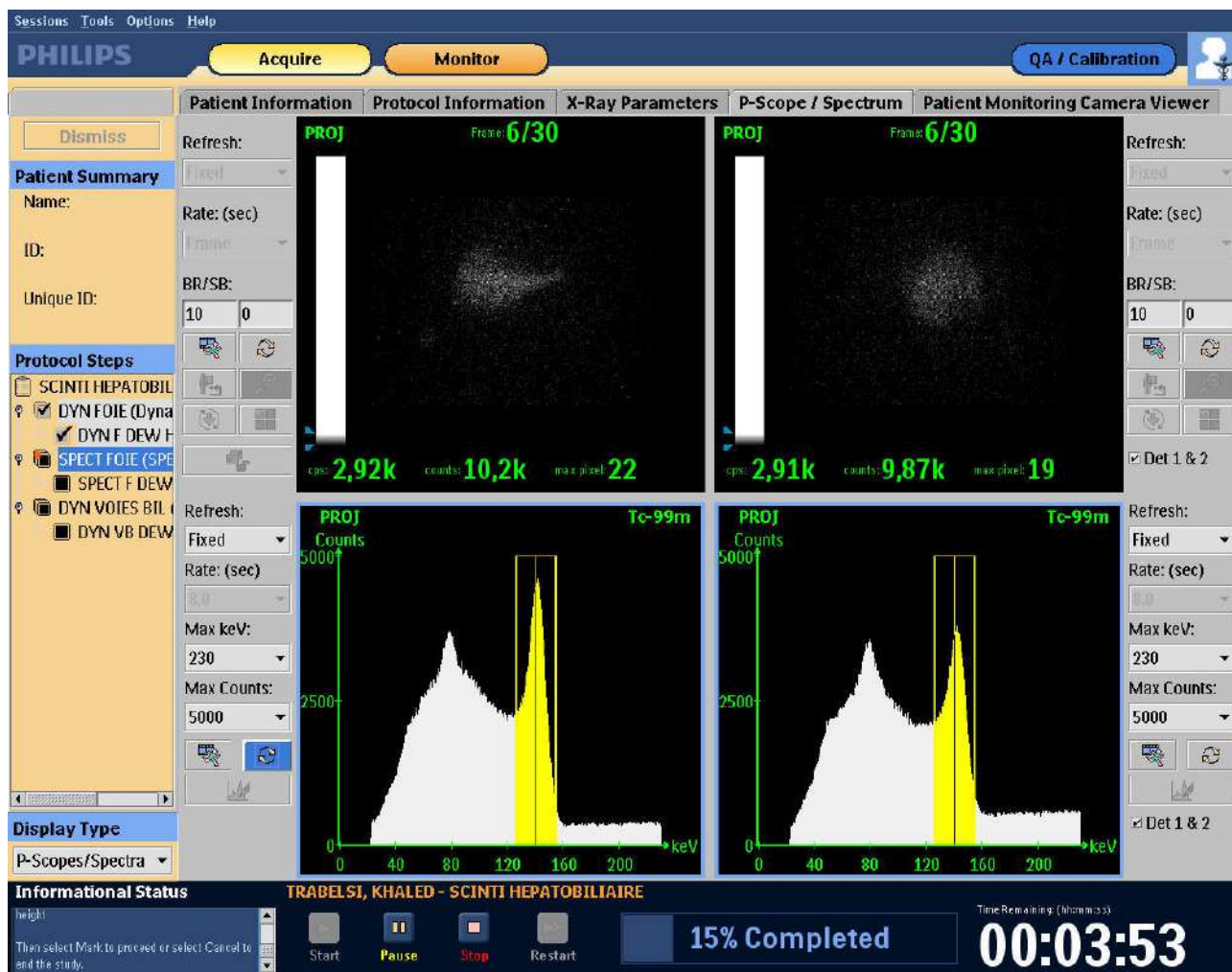


Image 4: écran de contrôle de l'examen. On peut voir dans la partie supérieure les images générées par chacune des 2 têtes (projection antérieure à gauche, postérieure à droite) en temps réel. Les 2 graphes du bas montrent le nombre de coups collecté dans chaque projection en temps réel en fonction de l'énergie, une fenêtre en énergie est placée autour de 140 keV pour sélectionner le photon gamma incidents.

## 4.2. Traitement actuel des images

Une fois l'examen à proprement parler terminé et le patient renvoyé dans sa chambre ou chez lui, commence alors le post-processing des images générées par les 2 caméras. Nous insistons sur le fait que cette tâche est assurée par des technologues en imagerie médicale mais également par des infirmiers(-ières) moins formées à un post-processing aussi complexe qui sont déjà bien pris(es) à s'occuper des patients. Dans l'état actuel des choses, cette procédure prends plus d'une demi heure et nécessite de passer par 3 logiciels :

- Philips IntelliSpace Portal (module séparé): calcul de la moyenne géométrique entre la série antérieure et postérieure
- Philips IntelliSpace Portal: délimitation manuelle des ROI, de l'intervalle temporel et génération des courbes



- Excel: entrée manuelle des données dans une feuille de calcul pour calculer les clairances et le  $t$  demi de la formule en page 10.

Bien qu'une check liste (9 pages) soit à la disposition des infirmiers(-ières) pour rappeler toutes les étapes et les données à saisir, il reste facile de commettre l'une ou l'autre faute d'inattention vue le grand nombre d'étapes et de clicks nécessaires. Nous souhaitons donc introduire une solution logicielle qui centralise toutes les procédures et automatise toutes les étapes pouvant l'être.

### 4.3. Etude clinique en cours

L'objectif principal poursuivi en automatisant le post-processing était de rendre le processus plus reproductible et de pouvoir facilement l'appliquer à de nombreux patients dans le cadre d'études cliniques. Nous avons donc décidé d'utiliser cette nouvelle méthode de calcul dans le cadre de recherches en cours sur l'utilisation d'un nouvel isotope pour la simulation et le traitement des hépatocarcinomes.

Lors de la simulation, on injecte une faible quantité de MAA marqués au Tc99m afin d'avoir un aperçu topologique de leur embolisation dans le réseau circulatoire du foie. Cela permet de s'assurer que lors du traitement réel, les microsphères chargées à l'Y90 n'iront pas s'emboliser n'importe où risquant alors de détruire du tissu sain inutilement. Connaissant ainsi la topologie d'embolisation au sein de l'organe, il est alors possible de calculer la quantité d'activité que l'on souhaite injecter en trouvant le meilleur compromis entre la destruction maximale du tissu cancéreux et la sauvegarde du parenchyme sain. Cette simulation ne peut cependant pas avoir lieu le même jour que la scintigraphie puisqu'il s'agit de deux étapes basées sur le Tc99m. On attend donc généralement 48 heures pour faire la scintigraphie, le temps que l'activité du Tc99m chute et que les MAA soient dissociés et éliminés.

L'objet des recherches en cours est donc d'étudier l'impact de l'utilisation d'un autre isotope pour la simulation, ce qui rend alors la scintigraphie faisable directement à la suite de cette dernière. Ce nouvel isotope est l'holmium 166 (Ho166). Il a une demi-vie de 26,8 heures et se désintègre en émettant un rayonnement  $\beta^-$  ainsi qu'un photon gamma à 81 keV, ce qui le rend visible par gamma caméra. Un argument en sa faveur est qu'il peut également être utilisé pour le traitement final puisqu'il émet un rayonnement gamma et  $\beta^-$ . Le fait d'utiliser donc le même isotope et les mêmes microsphères pour la simulation et le traitement donnerait ainsi une meilleure reproductibilité [11] par rapport au tandem Tc99m (MAA, simulation) et Y90 (microsphères en verre, traitement). C'est cet avantage qui a principalement été mis en avant pour plaider en faveur de son introduction dans la routine clinique. Cependant ce nouvel isotope présente aussi certaines limitations, d'où les différentes études en cours pour s'assurer du bien fondé de ce changement de protocole. On peut déjà citer, par exemple, le conflit d'intérêt majeur qui plane autour des articles

publiés plaident pour son utilisation. C'est en effet le même laboratoire de l'Université d'Utrecht qui est à la fois à la source de toutes les publications et qui assure la production et la vente du produit. Un autre soucis vient du fait que l'étude [11], bien que ciblant le foie, est basée sur le traitement de métastases de cancers colorectaux. Nous n'avons donc pas encore d'études concrètes validant l'utilisation de l'Ho166 pour les hépatocarcinomes.

Notre objectif ici n'est pas de rediscuter le bien fondé ou non de l'adoption de l'holmium à la place du duo technétium/yttrium mais plutôt de se concentrer sur la plausibilité d'effectuer la scintigraphie en ligne direct à la suite de la simulation. Nous allons donc comparer l'examen comme réalisé auparavant (lorsque la simulation était réalisée en différé, au Tc99m) et comme réalisé maintenant (directement à la suite de la simulation au Ho166). Le fait d'enchaîner les 2 examens nécessite un traitement supplémentaire [12] des images de scintigraphie puisque les spectres des deux isotopes se superposent et deviennent donc indifférenciables pour la gamma caméra. Pour retrouver les photons gammas émis uniquement par le Tc99m (Image 5, pointillés bleus), on choisit une fenêtre en énergie autour de 140 keV (zone mauve) où il faut alors soustraire au signal mesuré (ligne rouge) le rayonnement de freinage du Ho166 (pointillés verts). Celui-ci est mesuré via une autre fenêtre en énergie (zone grise centrée à 170 keV) puis corrigé par un facteur 0.93 [12] vue sa légère pente. Nous étudierons aussi si ce processing additionnel est vraiment indispensable.

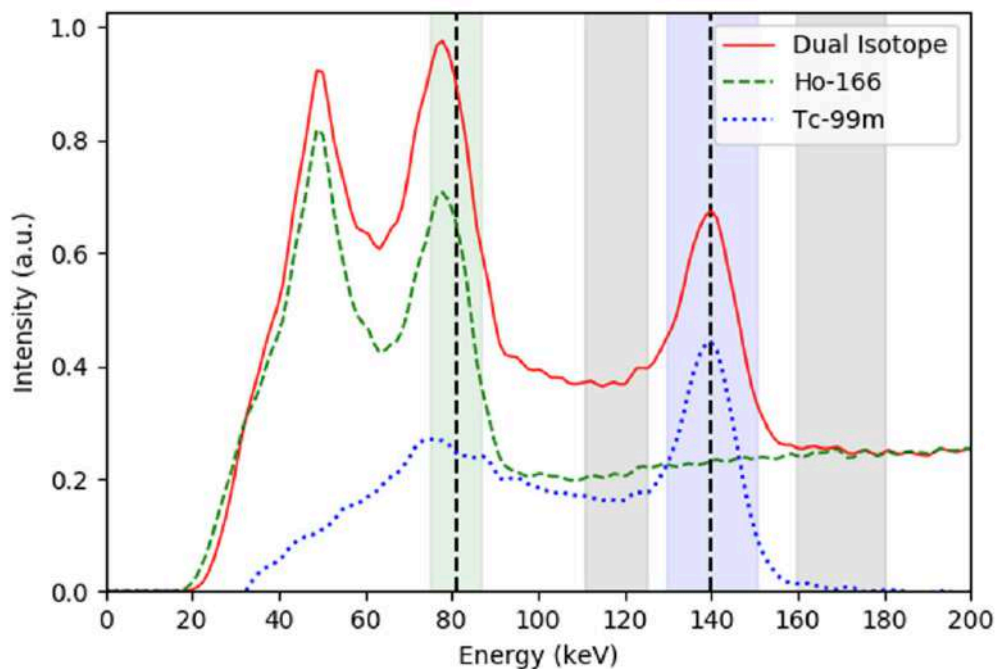


Image 5: addition des spectres du Tc99 et Ho166

Nous sommes donc parvenu à réunir un pool de 11 patients (dont un ayant passé 3 fois les examens, voir annexe 12) dans le but de mener à bien cette étude sur la scintigraphie hépato-biliaire. Bien que l'objectif initial était d'inclure entre 15 et 20 candidats pour obtenir une puissance statistique suffisante, la situation sanitaire est venue jouer les troubles fête en alourdissant encore d'avantage le processus de sélection. En plus de passer

la scintigraphie sous les 2 conditions, une biologie sanguine à été réalisée chez chaque patient avant le début du traitement. Nous avons ainsi pu quantifier différents marqueurs de la fonction hépatique (inr, albumine, bilirubine) également repris dans le tableau en annexe. Nous avons délibérément omis d’inclure le score Child-Pugh, généralement bon prédicateur des issues fatales, puisqu’il se calcule en valeurs discrètes le rendant difficile à corréler avec les résultats de clairances. Nous avons à la place calculé le score ALBI qui se base sur une combinaison des valeurs d’albumine et de bilirubine. Celui-ci à également montré être un bon, voir meilleur prédicateur et ce, en fournissant un range de valeurs continu et en se basant sur des données plus objectives que le Child-Pugh [13,14].

## 5. Implémentation logicielle

### 5.1. Objectifs

Le but est donc de proposer une solution logicielle regroupant tous les outils nécessaires au traitement des images de scintigraphie hépato-biliaire et automatisant au maximum les étapes pouvant l’être. Cela devrait in fine permettre une meilleure reproductibilité entre les analyses et accélérer le traitement de manière significative, faisant ainsi gagner aux infirmiers(-ières) un temps précieux. En terme d’automatisation, nous souhaitons que le code informatique se charge de moyenner la série antérieure avec la postérieure, de corriger la décroissance radioactive naturelle du Tc99m, de tous les calculs précédemment réalisés via la feuille Excel et de proposer une segmentation pour chacune des ROI (coeur et foie). Pour cette dernière fonctionnalité, nous avons quand même souhaité laisser le soin au technologue d’ajuster les ROI selon son jugement, soit en modifiant la ROI proposée automatiquement, soit en dessinant lui-même une sélection manuelle. Certaines des imprécisions de la scintigraphie peuvent être dues aux mouvement du patient durant l’examen. Nous voulions donc également intégrer la possibilité de translater chacune des ROI vers le haut/bas/gauche/droite pour une seul des 36 images ou pour toute la série à la fois. De plus, des mouvements répétitifs hauts/bas du foie du à la respiration des patients peuvent parfois apparaître. Ceux-ci seront automatiquement corrigés par un shift haut/bas de la ROI correspondante. Finalement nous souhaitons qu’une fois les résultats obtenus, il soit possible de d’en garder une trace et de les partager avec les médecins. Nous avons pour cela pensé à proposer une possibilité d’export des images et des courbes temps-activité sous différents formats (jpeg, DICOM, CSV). Voilà donc la constitution cahier des charges.

### 5.2. Survol du code

Nous avons choisi d’implémenter le nouveau logiciel de traitement en Python 3 vue la simplicité de ce langage et la grande quantité de packages additionnels disponible, ce qui le

rend très polyvalent. Ci-dessous, la liste des modules annexes auxquels nous avons eu recours ainsi qu’une brève explication de leur utilisation.

- Matplotlib: affichage 2D des images, ROI et graphs.
- Numpy: gestion efficace des tableaux à n dimensions.
- Pydicom: extraction des images et métadonnées des fichiers DICOM.
- PyQt5: gestion de l’interface graphique (fenêtres et widgets).
- Scipy: palette d’outils scientifiques (intégration, statistiques).
- Scikit-image: palette d’outils pour la gestion des images.

Le code (<https://github.com/orenson/Master-thesis>) est réparti dans 9 fichiers .py et suis globalement le paradigme “orienté objet” imposé par PyQt5. Les 7 fichiers suivants définissent chacun une classe particulière du même nom ainsi que ses méthodes attachées:

- `class_groupImg.py`: hérite du `QGroupBox` de PyQt5. Il s’agit du widget qui permet d’afficher les images à partir des 2 fichiers DICOM (projection antérieure et postérieure) et de la moyenne calculée. La fenêtre principale contient donc 3 instances de ce `groupImg` (image 6). Les DICOM sont chargés grâce à sa méthode `load_dicom` et l’affichage des images est rafraîchi lors de chaque appel à la méthode `update_display`.
- `class_groupParam.py`: également hérité du `QGroupBox`, ce widget sert à la saisie des données et au calcul des 2 ROI (foie et coeur). Nous en avons donc 2 instances dans la fenêtre principale (image 6).
- `class_hLayout.py`: `QWidget` avec un layout horizontal, pour contenir divers éléments de l’interface graphique.
- `class_mySlider.py`: hérite du `QSlider` de PyQt5, ajoute juste une fonctionnalité qui permet au slider ayant le focus de changer de couleur.
- `class_myWindow.py`: hérite de la `QMainWindow` de PyQt5, il s’agit de la fenêtre principale de l’application (image 6). Elle définit tout l’interface graphique, les raccourcis clavier, les méthodes permettant le traitement des images et leur export et les connections des boutons avec les fonctions ou méthodes associées.
- `class_roipoly.py`: dessin d’un polygone sur une figure matplotlib pour la sélection manuelle des ROI, inspiré du package `roipoly` (<https://github.com/jdoepfert/roipoly.py>).
- `class_screenshot.py`: hérite de la `QDialog` de PyQt5, c’est une fenêtre modale demandant de rentrer les infos nécessaires à l’export d’un résumé des images en jpeg.

Finalement, ces 2 derniers fichiers contiennent du code plus classique:

- `func.py`: tout une série de petites fonctions indépendantes.

- main.py: fichier à exécuter pour lancer le programme. Il instancie l'application, définit la palette de couleur utilisée pour l'interface, et ouvre la fenêtre principale en créant une "myWindow".

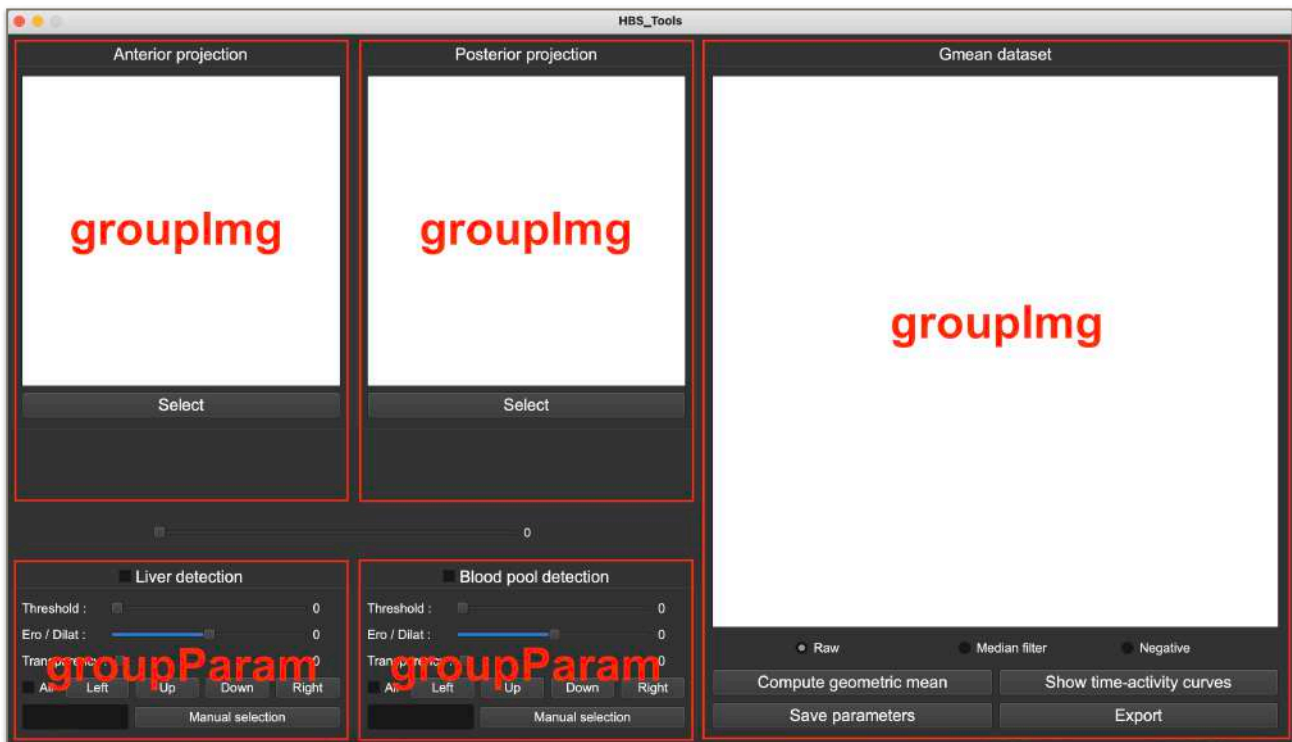


Image 6: interface graphique à l'ouverture de l'application. Celui-ci est composé de 3 instances de la classe groupImg permettant d'ouvrir et de visualiser les images, de 2 instances de la classe groupParam pour la sélection des ROI et d'un "my\_slider" pour naviguer dans les 36 images

### 5.3. Segmentation des ROI

Une des tâches les plus complexe à automatiser fut la délimitation de chacune des ROI. Il fallait pour cela construire un algorithme capable de segmenter le foie et un autre pour le coeur. Le fait d'utiliser des images de scintigraphie rend la tâche particulièrement complexe puisqu'elle ont une faible résolution (128x128) et un niveau de bruit très élevé.

Commençons par le foie, il est particulièrement bien visible sur les images en fin d'examen, lorsque la captation du marqueur est maximale (voire annexe 6). Nous effectuons donc en premier lieu une moyenne arithmétique sur les 10 dernières images de la série. Cela a pour effet de déjà largement diminuer le bruit parasite. Ensuite nous appliquons un filtre médian avec un élément structurant circulaire de rayon 3 pour lisser l'image et supprimer au maximum le bruit. Nous sommes maintenant prêt à segmenter le foie en appliquant un threshold sur l'image. Nous avons déterminé la valeur par défaut du threshold en utilisant la méthode Otsu (maximise la variance inter-classes) mais l'utilisateur peut bien sur par la suite l'augmenter ou la diminuer pour rétrécir ou élargir la ROI. On obtient donc un

masque binaire représentant la région anatomique du foie. Finalement, l'utilisateur peut aussi choisir d'afficher le contour de la sélection uniquement plutôt que la région pleine. Pour cela, nous appliquons l'algorithme de détection de contours Canny [15] qui permet alors de n'afficher que les bords de la ROI.

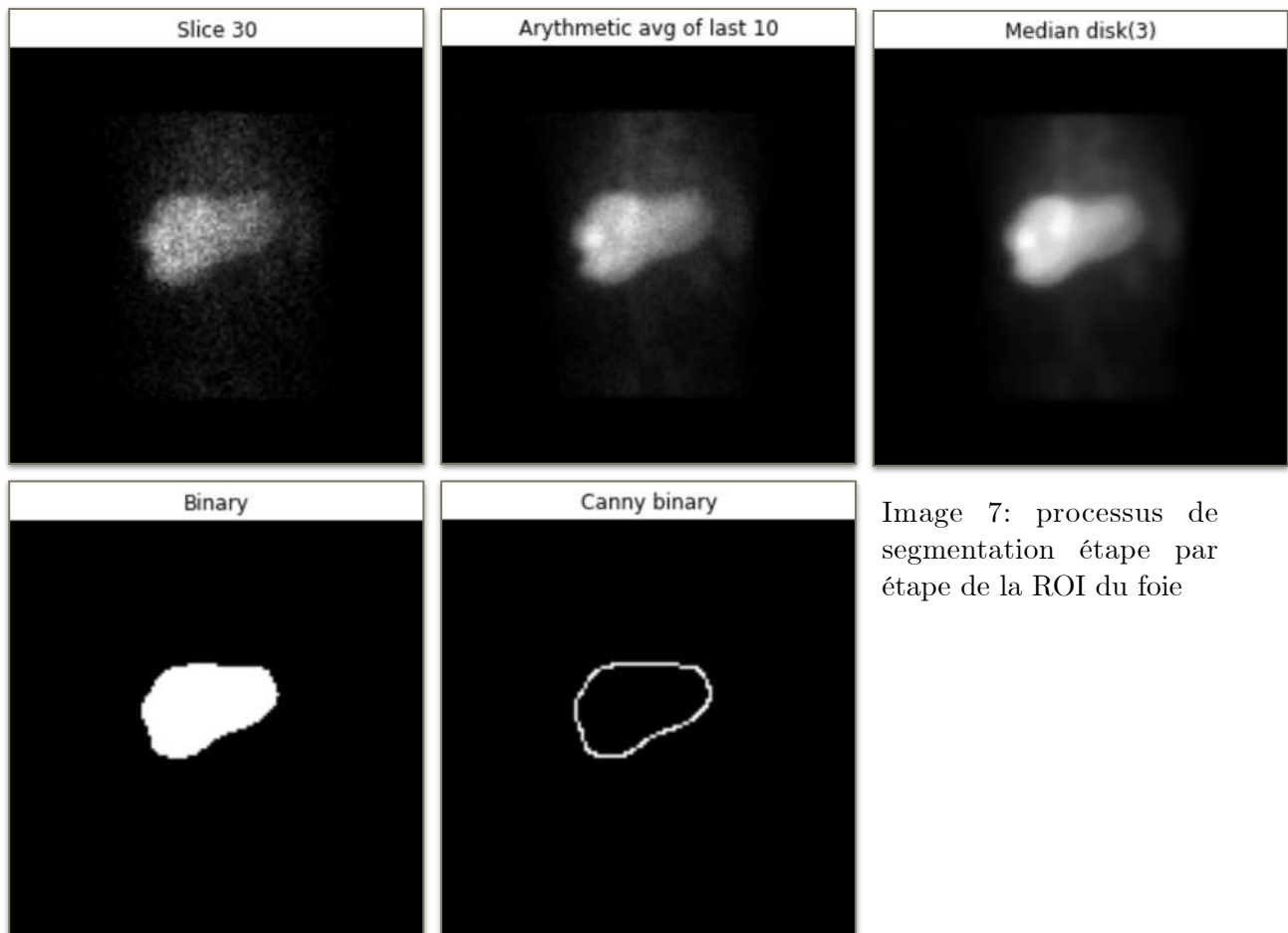


Image 7: processus de segmentation étape par étape de la ROI du foie

En ce qui concerne la ROI du pool sanguin qui doit se trouver sur le coeur et/ou les gros vaisseaux, la tâche est plus complexe. L'organe n'est généralement bien visible que sur une ou deux image au début de la série (voire annexe 6). De plus, la position de cette/ces image(s) dans la série temporelle varie selon l'anatomie du patient et de comment l'infirmier(-ière) coordonne l'injection du marqueur avec le lancement de l'examen. L'idée est donc de trouver l'image où le coeur est le plus distinguable possible (normalement il s'agit d'une des 5 première image). Pour ce faire nous avons choisi une image de référence la plus standard possible avec laquelle nous allons comparer les 10 premières slices. Ainsi, la ressemblance de chacune des 10 candidate est calculée en utilisant l'erreur quadratique moyenne avec la référence et celle ayant le score minimum est sélectionnée comme image où le coeur est le mieux visible. Ensuite, comme pour le foie, nous appliquons un filtre médian avec un élément structurant circulaire de rayon 3 pour supprimer au maximum le bruit. Un léger flou gaussien est ajouté pour lisser le résultat et adoucir les contours de la futur ROI. Finalement, de la même manière que précédemment, on applique le threshold pour obtenir le masque binaire sur la région du coeur et des gros vaisseaux. On ajoute juste une étape

morphologique d'ouverture et de fermeture pour bien lisser les contours et retirer les pixels parasites et on obtient alors la ROI définitive. On peut aussi appliquer Canny [15] si on souhaite avoir les contours plutôt que la ROI pleine. Dans tout les cas, si les ROI déterminée automatiquement ne conviennent pas, l'utilisateur a la main pour jouer sur le threshold ou carrément dessiner une sélection manuelle à la place.

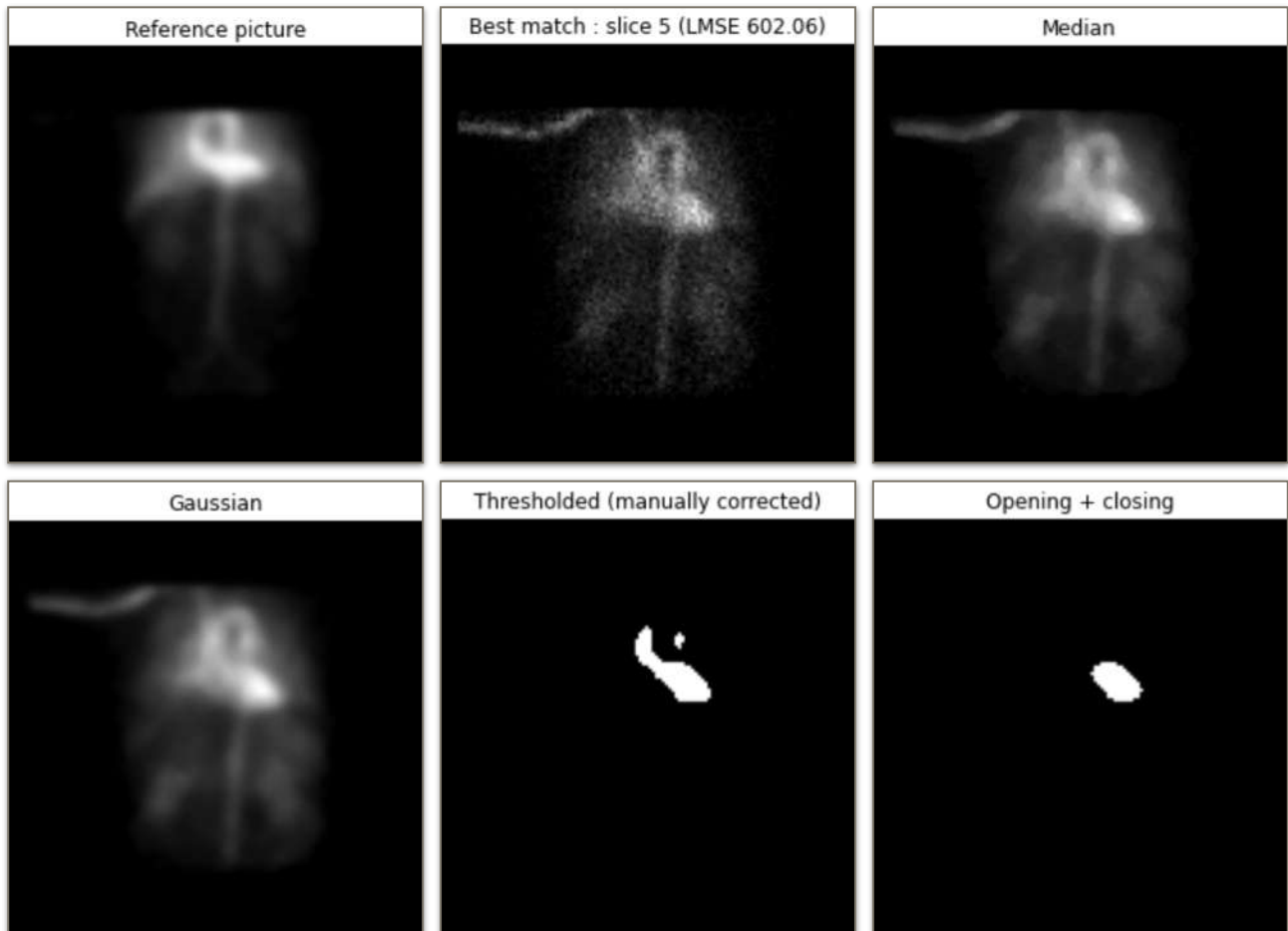


Image 8: traitement étape par étape pour la segmentation du coeur

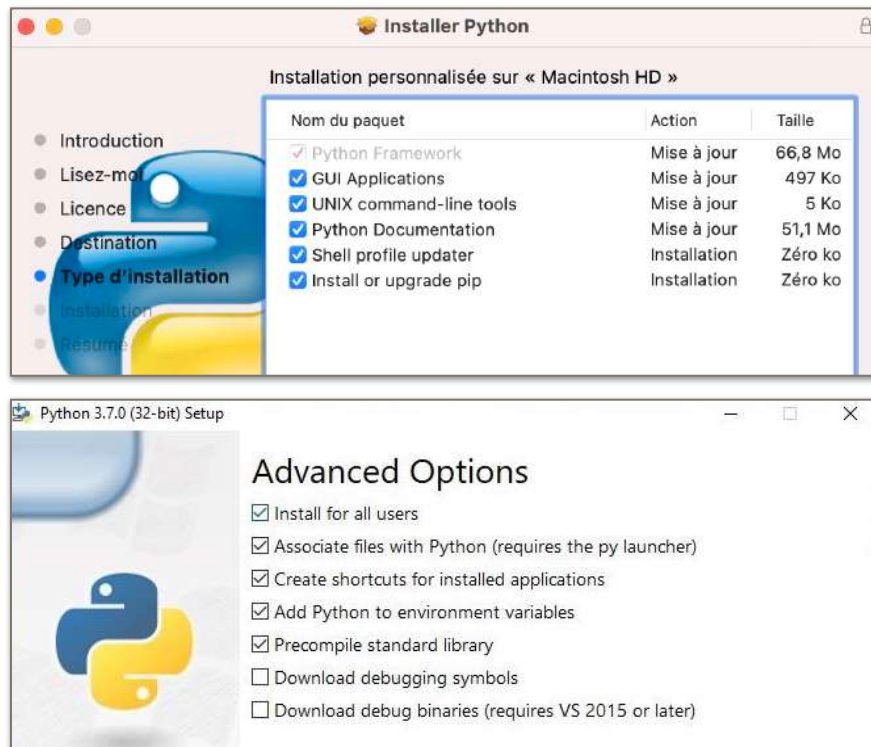
## 6. Guide d'utilisation

### 6.1. Installation

#### 6.1.1. Installation de Python

- Ouvrir l'invite de commande et vérifier si une installation préalable de python à déjà eu lieu en saisissant la commande "python --version" ou "python3 --version". Si python 3.6 ou une version postérieure est installée sauter directement au point 5.1.2. Dans le cas contraire, si la commande n'est pas reconnue ou si la version installée est antérieure à la 3.6, suivre les instructions suivantes.

- Se rendre sur la page <https://www.python.org/downloads/> et télécharger la dernière version de l'interpréteur compatible avec votre système d'exploitation.



- Lancer l'installation et suivre les instructions. Sous MacOS, cliquer sur "personnaliser" et s'assurer que les cases "UNIX command-line tools" et "install or upgrade pip" sont bien cochées. Sous Windows, cliquer sur "customize installation" et cocher la case "add Python to environment variables", ensuite sur la page "optional features" valider la case "pip".
- Réouvrir un terminal et saisir la commande "python --version". Si l'installation s'est correctement déroulée, les informations correspondantes devraient apparaître. Si plusieurs versions de Python sont installées (notamment sous MacOS qui utilise python 2.7 de base) il peut être nécessaire de préciser la version que l'on souhaite ouvrir en utilisant par exemple "python3 --version".

### 6.1.2. Téléchargement des librairies annexes

- Les packages additionnels vont être téléchargés et installés via le terminal avec pip (petit gestionnaire de paquets pour python, normalement installé en même temps que l'interpréteur).
- Utiliser la commande "python3 -m pip install xxx" en adaptant la version de python et en remplaçant successivement "xxx" par "matplotlib", "pydicom", "numpy", "PyQt5", "scipy", "scikit-image".



### 6.1.3. Téléchargement du code source

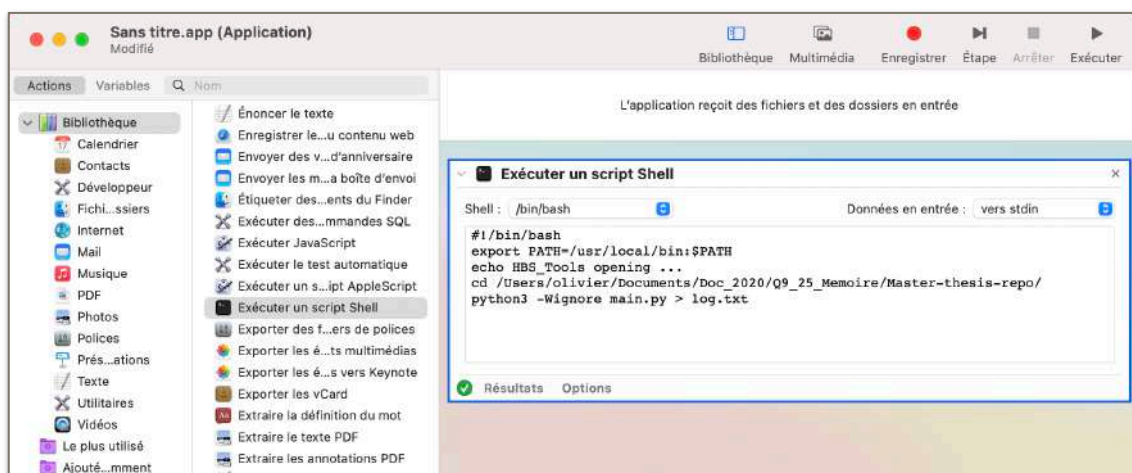
- Pour les utilisateurs de git, cloner le repository suivant : <https://github.com/orenson/Master-thesis>. Sauter le point suivant.
- Sinon, suivre le lien ci-dessus, cliquer sur le bouton vert, télécharger le .zip contenant le code et décompresser le dossier à l'emplacement de votre choix.
- A ce stade, si tout s'est bien déroulé, il est possible de lancer le programme via l'invite de commande en se plaçant dans le dossier contenant le code source avec "cd" puis en utilisant "python3 main.py" ou "python3 main.py > log.txt" pour réorienter la sortie vers un fichier texte.

### 6.1.4. Automatisation du lancement (MacOS)

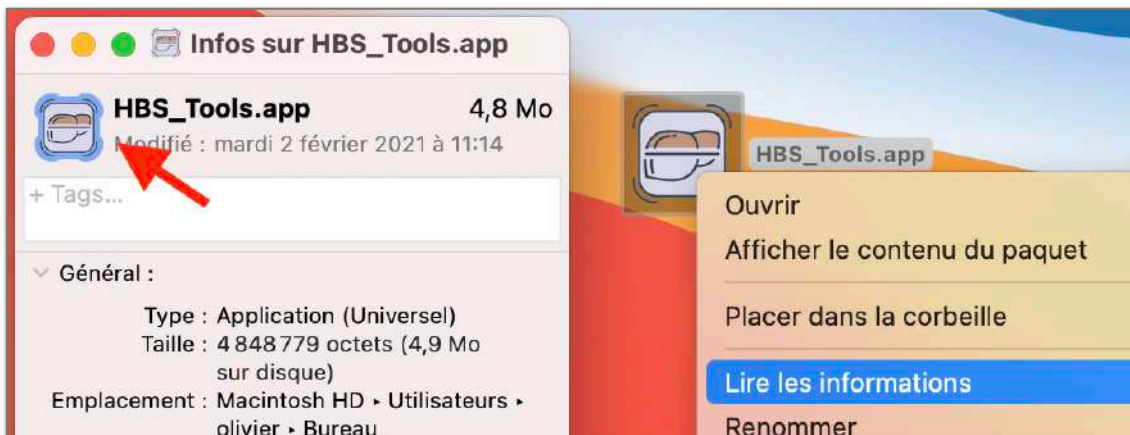
- Afin d'éviter de devoir à chaque fois passer par le terminal pour lancer le script nous allons créer une petite application exécutant automatiquement les commandes nécessaires. Pour ce faire, lancer Automator.app.
- Sélectionner "nouveau document" puis "application".
- Dans le menu de gauche, sélectionner "exécuter un script shell" et faire un drag & drop vers la zone de droite.
- Saisir les commandes suivantes en adaptant la ligne 4 à votre dossier où se trouve le code python.

```
#!/bin/bash
export PATH=/usr/local/bin:$PATH
echo HBS_Tools opening ...
cd path/to/source/code/directory
python3 -Wignore main.py > log.txt
```

- L'exécution peut être testée avec le bouton dans le coin supérieur droit. Si tout s'est bien déroulé le programme doit se lancer après un court instant.



- Finalement, enregistrer le .app sur votre bureau et fermer Automator.
- Comme pour toute application, l'icône peut être modifiée comme suit : ouvrir icn.png fourni avec le code source et taper cmd+a suivi de cmd+c puis clique droit sur le .app du bureau, sélectionner l'icône par défaut dans le coin supérieur gauche et finir par un cmd+v.



### 6.1.5. Automatisation du lancement (Windows)

- Sous Windows, ouvrir le bloc note et saisir les commandes suivantes (en adaptant la ligne 2 à l'emplacement de votre dossier où se trouve le code python) :

```
echo HBS_Tools opening ...
cd path/to/source/code/directory
python -Wignore main.py >> log.txt
```

- Enregistrer le fichier en utilisant l'extension ".cmd", dans le même dossier que le code source.
- Cliquez droit sur ce nouveau fichier, sélectionner créer un raccourci et le placer sur le bureau par exemple.
- Pour changer l'icône, cliquez droit sur le raccourci. Dans propriétés, sélectionner "changer d'icône" puis choisir le fichier ".ico" fourni avec le code.
- Double cliquer sur le raccourci devrait à présent suffire à ouvrir HBS\_Tools.

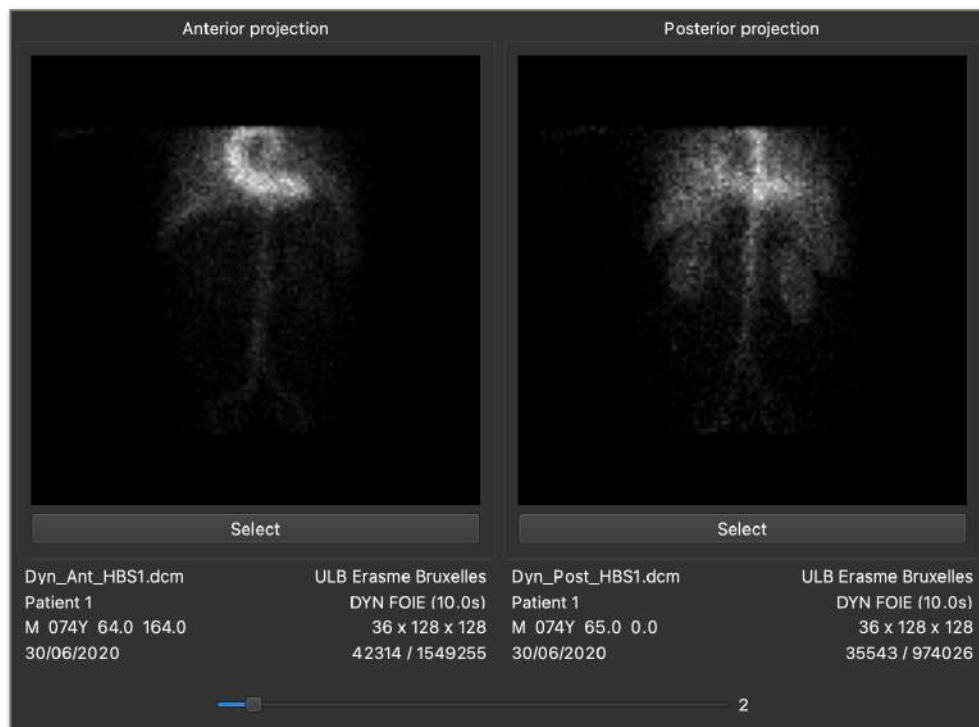
## 6.2. Processing type

### 6.2.1. Démarrage

Le plus simple est de suivre le point 6.1.4 ou 6.1.5 pour obtenir un utilitaire qui lance HBS\_Tools avec un simple clique. Sinon, comme expliqué à la fin du point 6.1.3, le programme peut être lancé depuis un invite de commande.

### 6.2.2. Chargement des images

Quand le programme se lance automatiquement ou via la commande “python3 main.py”, la première étape est de charger les projections antérieures et postérieures en utilisant les boutons “select” correspondants. Une boîte de dialogue apparaît alors et vous laisse sélectionner le fichier DICOM correspondant approprié. Lorsqu’un fichier est chargé, certaines informations de bases sur l’examen et le patient contenues dans les métadonnées sont alors affichée juste en dessous. Cela permet de s’assurer que les 2 projections sont bien du même patient, de la même date et du même format par exemple. Il ne reste alors plus qu’à calculer la moyenne géométrique des 2 projections via le bouton “compute geometric mean” en bas à droite de l’interface. Si vous utilisez le terminal, une autre option est de saisir le nom des 2 fichiers DICOM en argument après le “main.py”. Cela aura pour effet de lancer HBS\_Tools directement avec les images chargées et la moyenne calculée, évitant ainsi de devoir aller chercher les fichiers manuellement.



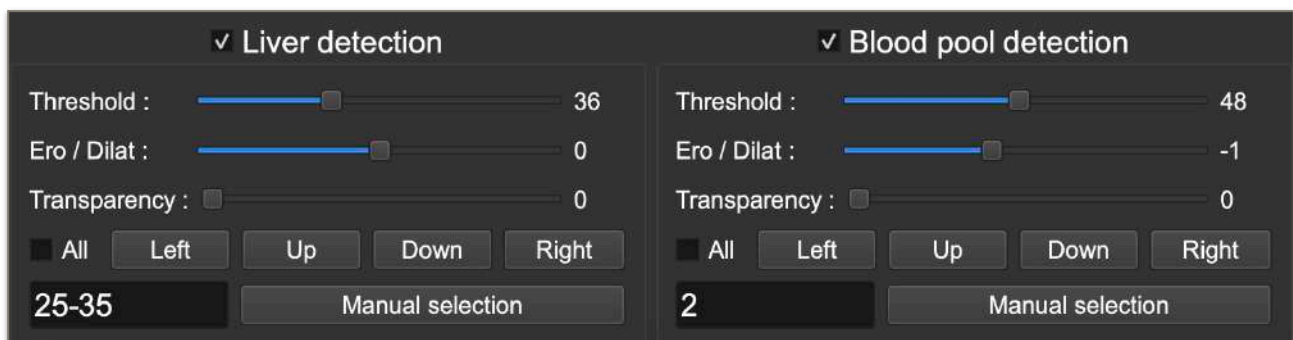
Ci-dessous, le détail des métadonnées extraites et leur tag DICOM correspondant, de haut en bas et de gauche à droite :

- Nom du fichier DICOM sélectionné
- Nom du patient [0010,0010]
- Sex [0010, 0040], age [0010, 1010], poids [0010, 1030], taille [0010, 1020]
- Date de l’examen [0008, 0022]
- Nom de l’institut [0008, 0080]
- Description de la série [0008, 103E], temps de prise de vue par image [0018, 1242]
- Nombre d’images [0028, 0008], de colonnes [0028, 0011], de lignes [0028, 0010]

- Coûts pour l'image affichée / coûts totaux [0018, 0070]

### 6.2.3. Détermination des ROI

L'étape suivante du processing est de délimiter les régions d'intérêt pour le foie et le pool sanguin. Pour ce faire il faudra utiliser les 2 encadrés de la partie inférieure de la fenêtre. Cocher la petite case en haut permet ou non d'accéder au réglages et d'afficher la région d'intérêt par dessus les images moyennées. Ensuite il faudra jouer sur les 2 premiers curseurs jusqu'à obtenir des ROI satisfaisantes. Le troisième permet de modifier la façon dont la ROI est affichée. Sur 0 (par défaut) seulement le contour de la zone est tracé, augmenter les valeurs permet d'afficher la région "pleine" en modifiant le niveau de transparence (1 = peu visible, 10 = opaque). Afin d'éviter que les 2 ROI ne se chevauchent et que des "coups" ne comptent double, nous avons donné la priorité à celle du foie puisque c'est l'organe le plus facile à segmenter. Ainsi toute extension de la ROI du foie sur celle du coeur entraîne directement une désactivation des pixels correspondants pour la ROI du pool sanguin. Les 4 boutons "gauche", "haut", "bas", "droite" permettent de shifter la ROI dans la direction voulue. Si la petite case de gauche n'est pas cochée, le shift n'est effectif que sur la slice affichée (utile pour corriger les mouvements du foie dus à la respiration par exemple), si elle l'est, alors le shift se répercutera sur toute la série d'image. Le (les) chiffre(s) dans le coin inférieur gauche indiquent quelle(s) slice(s) est (sont) utilisée(s) pour calculer la ROI. Pour le foie "25-35" signifie que c'est la moyenne des 10 dernières images qui sert de base au calcul de la ROI (ces paramètres fonctionnent généralement correctement et ne doivent normalement pas être modifiés). Dans le cas de la détection du coeur la tâche est plus complexe puisqu'il s'agit de repérer la slice où l'organe est le mieux mis en évidence, ce qui ne constitue que une (ou parfois 2) image(s) dont la position dans le temps n'est pas identique pour tous les patients. Ainsi un petit algorithme se charge normalement de sélectionner la meilleur image mais dans la pratique, il se peut qu'une candidate alternative existe. Il suffit donc de changer le chiffre (ou comme pour le foie, de saisir une range de slices qui seront moyennées) servant de base au calcul de la ROI du pool sanguin. Finalement, si l'utilisateur ne parvient pas à obtenir une ROI adéquate en jouant sur ces paramètres, le bouton "Manual selection" permet de dessiner soi-même un



polygone pour déterminer la ROI. La sélection manuelle doit à tout prix être réalisée en dernier lieu car le fait de modifier un des paramètres par la suite aura pour effet de repasser vers la sélection semi-automatique.

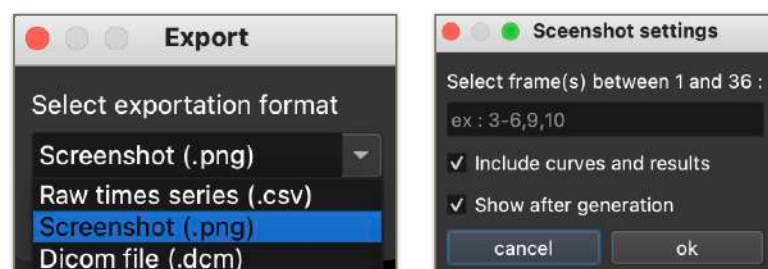
#### 6.2.4. Calcul de la fonction hépatique

Une fois les 2 ROIs correctement mises en évidence, il est alors possible de calculer la fonction hépatique via le bouton “Show time-activity curves”. La courbe d’activité au cours du temps pour chaque ROI ne s’affiche que si la ROI correspondante est active (case cochée). Il est important que les 2 ROIs soit actives (comme sur l’image ci-dessus) pour obtenir une valeur de clairance. De plus le poids et la taille du patient sont nécessaires pour normaliser le résultat par la surface corporelle. Si ces informations ne sont pas présentes dans les champs correspondants du fichier DICOM alors 1 ou 2 petites fenêtres vous inviteront successivement à saisir les valeurs manquantes appropriées.

#### 6.2.5. Sauvegarde et export

Finalement, il est possible d’enregistrer les différents paramètres pour ne pas avoir à refaire tout le travail lors d’une prochaine réouverture des mêmes séries d’images grâce au bouton “save parameters”. C’est l’identifiant unique (UID) de la projection antérieure qui est utilisé pour référencer les données. Donc, lors de la prochaine utilisation d’une même projection antérieure, les paramètres seront récupérés au moment du clique sur “compute geometric mean”.

Il est possible de partager les valeurs obtenues grâce au bouton “export” qui, comme son nom l’indique, permet d’exporter les résultats sous différents formats (excel, png, DICOM). Le format excel permet d’obtenir les valeurs brutes des 3 times-series (foie, pool sanguin, champ complet) pour les traiter par un autre logiciel par exemple. Choisir DICOM générera un nouveau fichier de ce type contenant deux images : un affichage en mosaïque (4x9) des 36 slices avec les ROIs et un graphe avec les courbes temps-activité et les valeurs de clairance. L’option jpeg permet également de générer quelque chose de similaire mais sous forme de captures d’écran classiques. Il est possible d’y sélectionner les slices à inclure dans la mosaïque (“-” pour inclure toutes les slices entre 2 valeurs et “,” pour des valeurs individuelles). Par défaut, cela ne générera qu’une seule image, si on souhaite en obtenir une seconde avec les courbes et les résultats, il faut cocher la première case “include curves and results”. Enfin, l’option “show after generation” permet d’avoir directement un aperçu des images générées.



## 6.3. Fonctionnalités accessoires

### 6.3.1. Correction décroissance

Comme expliqué plus haut, un des avantages du Tc99m est sa demi-vie relativement courte qui permet de ne pas rendre le patient irradiant pour une durée trop importante. Cependant cet avantage se transforme en défaut lors de l'examen puisque sur les 6 min de l'examen, l'activité à alors le temps de chuter significativement. Nous avons donc calculé pour chaque image de l'intervalle 150-350 un facteur de correction (annexe 13) et ajusté les 3 courbes temps-activité en fonction de ces facteurs. Comme on peut le voir sur l'image ci-dessous, au début, la correction ne sert quasiment à rien mais au fur et à mesure que l'on s'éloigne dans le temps, la courbe corrigée commence à se différencier. Au niveau mathématique on a  $\lambda = \ln(2)/t_{1/2} = 0,693/21600 = 3,210^{-5} \text{ s}^{-1}$  pour la constante de désintégration et donc le facteur de correction est obtenu en tout temps  $t$  avec  $1/e^{-\lambda t}$ .

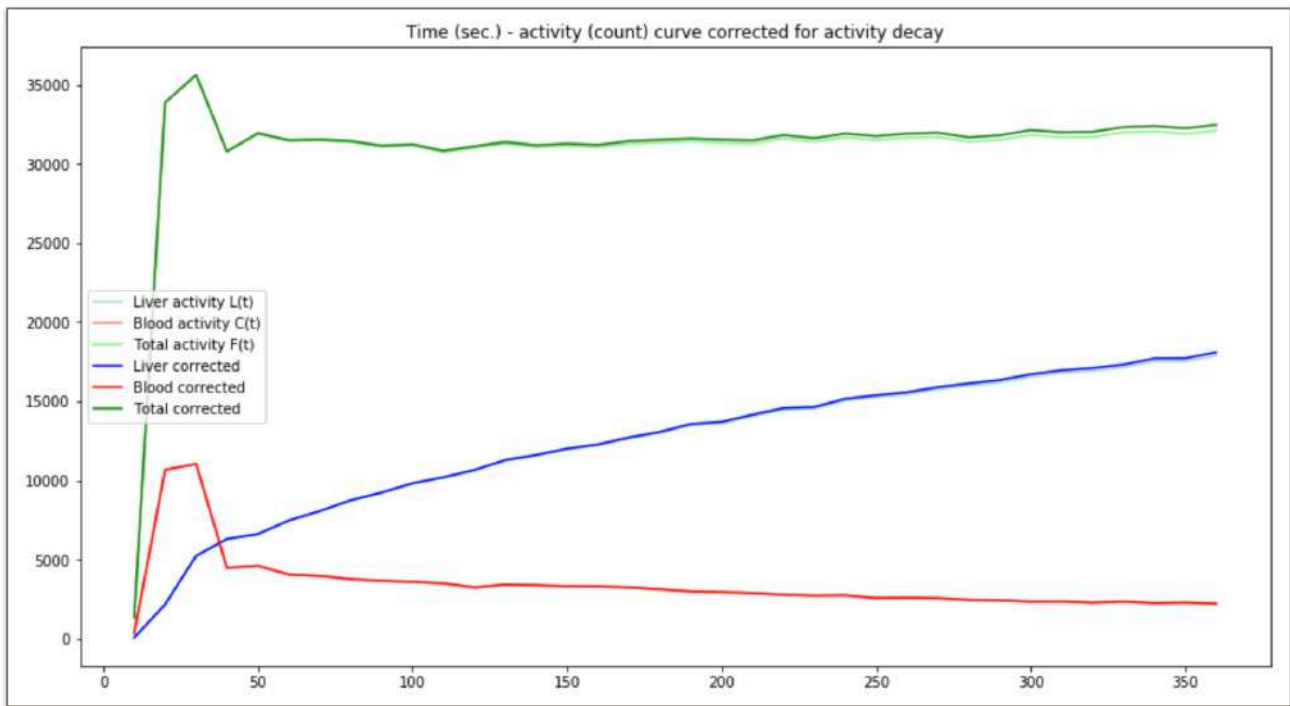


Image 9: correction pour la décroissance radioactive pour les 3 ROI

### 6.3.2. Modification des données poids et taille

Le comportement par défaut du programme est de récupérer les données pour le poids et la taille dans le fichier DICOM. Ce sont les informations du fichier de la projection antérieure qui sont utilisées pour les calculs. Si jamais une ou les deux valeurs sont manquantes, alors l'utilisateur sera invité à les saisir manuellement lors du calcul des clairances. Cependant si jamais on souhaite modifier ces valeurs manuellement, cela reste possible en cliquant soit sur le chiffre du poids soit sur celui de la taille. Une fenêtre modale apparaît alors et invite l'utilisateur à entrer une nouvelle valeur.

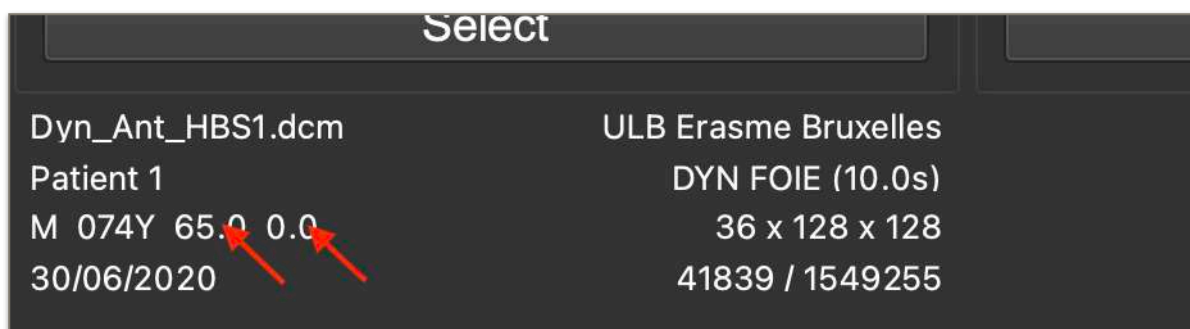


Image 10: dans ce cas de figure le poids était encodé dans le fichier DICOM et a donc été récupéré, ce qui n'est pas le cas pour la taille. Cependant, si l'utilisateur souhaite pour une raison x réaliser les calculs avec une autre valeur, cela reste possible en cliquant sur 65.

### 6.3.3. Inverse gray

Les images de scintigraphie sont par défaut visualisées sur fond noir et les zones à forte activité apparaissent alors en clair. Cependant certaines personnes (dont les médecins) préfèrent ou sont plus habituées à utiliser une palette de couleur inversée où le fond est alors blanc et les zones à forte activité noires. Il est possible de switcher entre les 2 via le sélecteur placé sous la série moyennée. Une 3eme option "Median filter" est disponible et permet juste de réduire le bruit au moyen d'un filtre médian appliqué à la série brute.

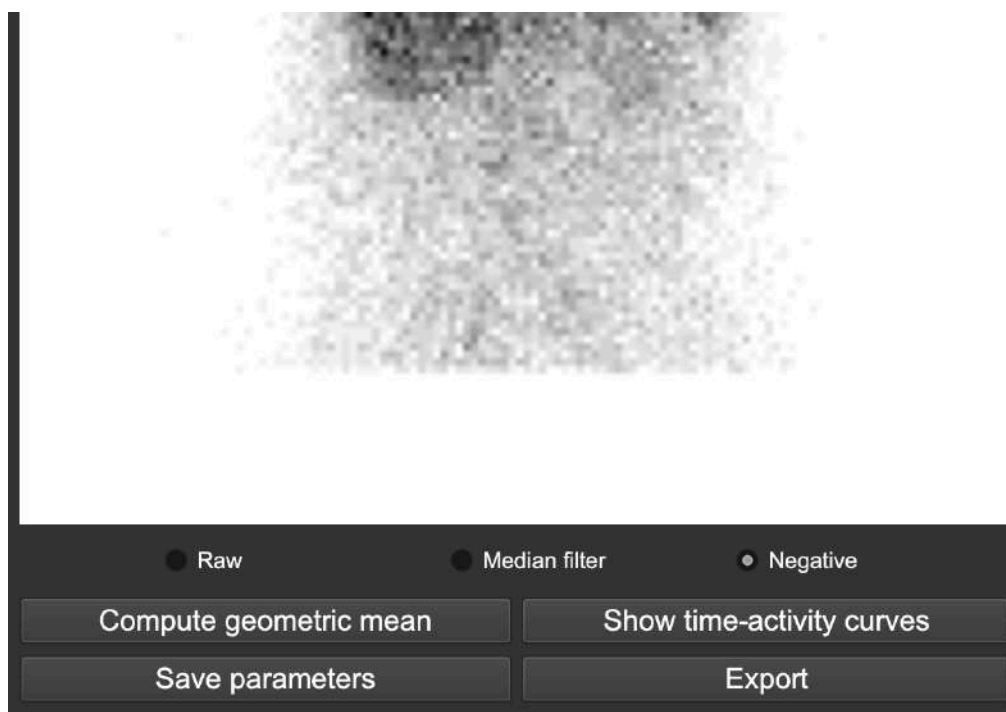


Image 11: options d'affichage des images. Raw (par défaut, fond noir), Median filter (Raw avec diminution du bruit), Négative (fond blanc).



## 7. Résultats

Les 11 patients sélectionnés pour l'étude ont donc passé les examens sous les 2 conditions (scintigraphie classique et directement après simulation à l'holmium) et les images ont ensuite été traitées par les infirmiers(-ières) avec l'ancienne méthode (ISP+xls) et le nouveau logiciel semi-automatisé (HBS\_Tools). Outre le gain de temps considérable noté entre les 2 méthodes, voici ci-dessus (image 12) un aperçu des résultats de chacun des patients (valeurs détaillées en annexe 14). La fonction du patient 10 a dû être évaluée à plusieurs reprises suite à un traitement n'ayant pas fonctionné correctement, ce qui explique les 13 mesures pour seulement 11 patients (le 10, 11 et 13 sont en fait la même personne). Comme on peut le voir ci-dessous, certains cas de figures liés aux patient 5 et 8 auraient entraînés une remise en question du traitement par radioembolisation puisque la fonction calculée se trouve alors sous le seuil clinique des  $2,69\%/min/m^2$  proposé dans [2]. Même si certes, cette valeur a été obtenue dans le cadre du traitement par chirurgie, et en l'absence d'équivalents spécifiques aux autres thérapies, elle reste un bon indicateur de la limite à ne pas franchir.

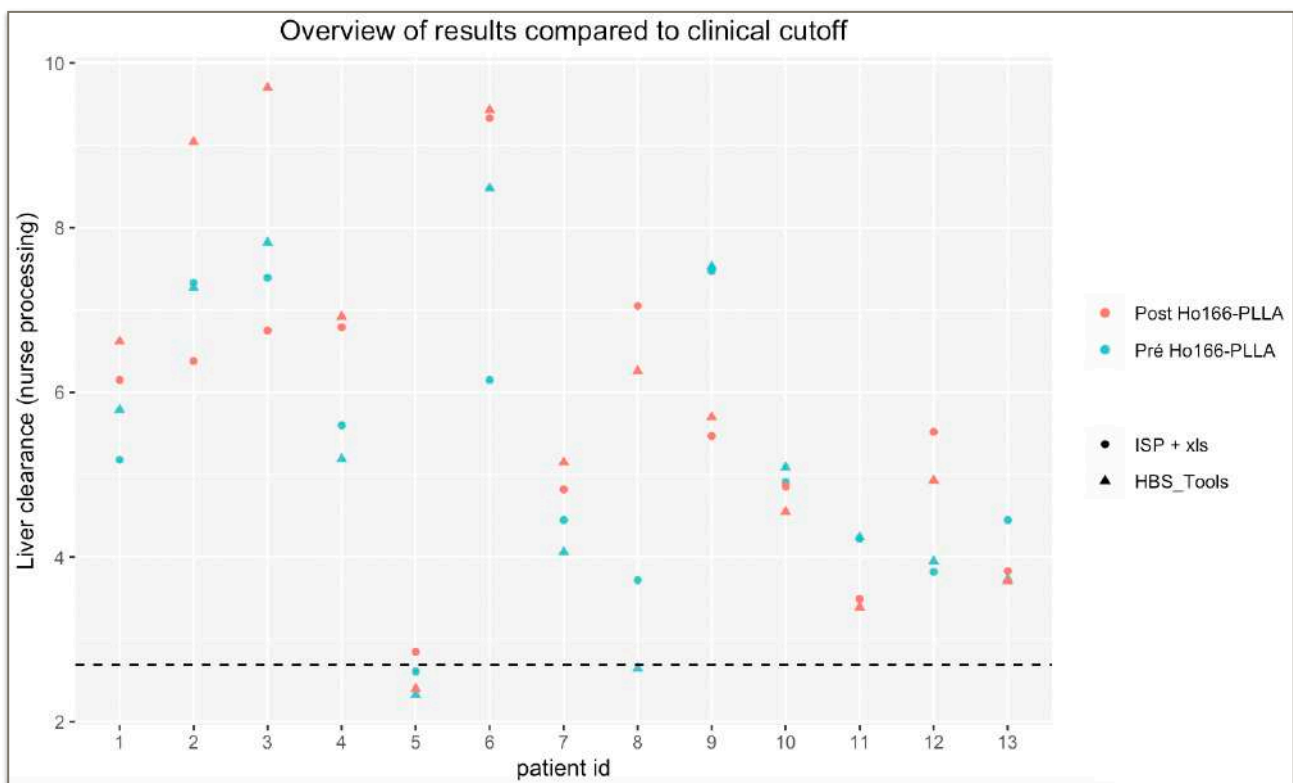


Image 12: vue globale de tous les résultats obtenus, la ligne en pointillés symbolise le seuil clinique de fonction hépatique minimum de  $2,69\%/min/m^2$  proposé dans [2]

### 7.1. Méthode manuelle vs. semi-automatique

La première chose que nous avons souhaité évaluer fut la plausibilité des mesures générées à partir du nouveau logiciel. Nous avons donc comparé toutes les données générées avec



l'ancien processing et celle fraîchement et rapidement obtenue avec HBS\_Tools. Par la même occasion, nous avons utilisé les données clinique de chaque patient afin de les corrélér (méthode de Pearson) avec les résultats et de voir si une des deux mesure correspondait mieux à la réalité clinique que l'autre.

Nous avons donc commencé par tester la normalité des 2 distributions avec le test de Shapiro-Wilk et obtenu des p-vaules de 0,94 et 0,64 ( $>0,05$ ) respectivement pour l'ancienne et la nouvelle méthode. Nous avons ensuite pu procéder à un test de Student apparié qui a montré qu'aucune différence significative entre les 2 moyennes ne pouvait être mise en évidence (p-value de  $0,22 > 0,05$ ). Nous n'avons bien sur pas inclus les mesure des patients 11 et 13 (même personne que le patient 10) dans ces tests dans le but de garder les données indépendantes entre elles. Finalement la matrice des corrélation a révélé que les résultats obtenus via HBS\_Tools sont significativement corrélés avec 2 des 4 variables cliniques alors que l'ancienne méthode ne montre qu'une corrélation significative avec le taux de bilirubine.

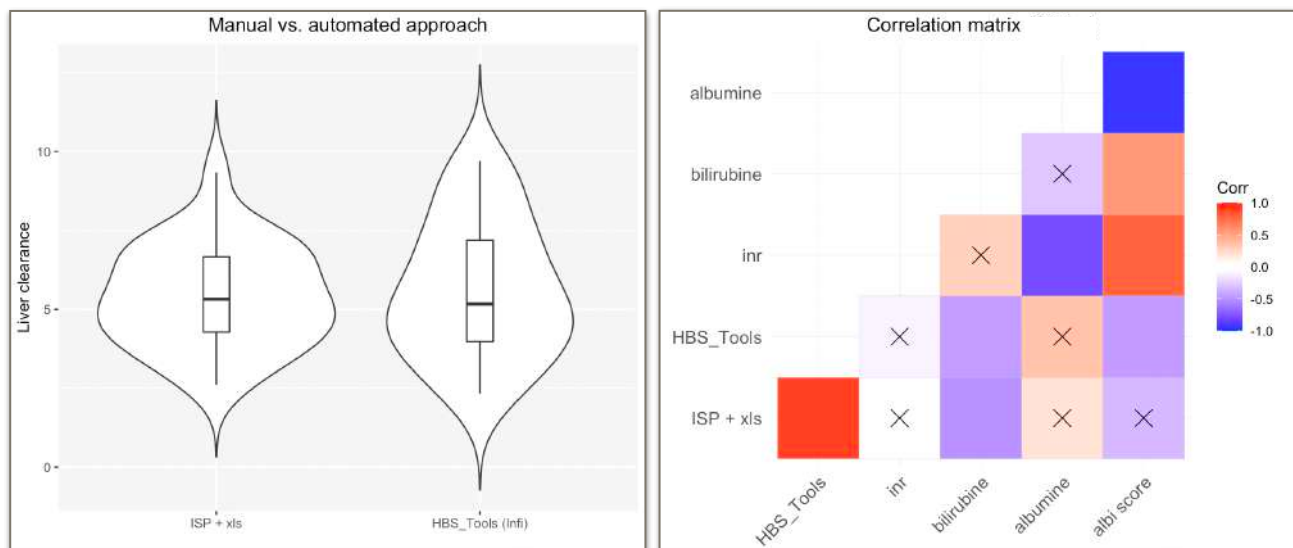


Image 13: comparaison de la nouvelle méthode de traitement (HBS\_Tools) avec l'ancienne (ISP+xls). Gauche: distribution des résultats obtenus. Droite: matrice des corrélations (Pearson) avec les variables cliniques, les cases marquées d'une croix indiquent les corrélation non significatives.

## 7.2. Utilité de la correction due à la présence d'Ho166

Une fois la nouvelle méthode validée, nous avons voulu tester si le processing supplémentaire qui doit être appliqué au séries obtenues après simulation à l'holmium comme décrit au point 4.3 était vraiment nécessaire (données brutes en annexe 15). Comme précédemment nous avons aussi corrélé les résultats aux variables cliniques à notre disposition. Les résultats ci-dessous (image 14) montrent qu'aucune des 2 technique ne semble être mieux corrélée avec la clinique que l'autre. Quant aux distributions, le test de Shapiro-Wilk pour la normalité donne des p-vaules respectives de 0,53 et 0,95 ( $>0,05$ ). On

peut déjà remarquer que la moyenne de la série “raw” n’est pas incluse dans la box de la série “corrected” ce qui laisse présager que les deux moyennes sont bien significativement différentes. Cela est confirmé par un test de student apparié avec une p-value égale à 0,0013 ( $<0,05$ ). La différence de clairance moyenne de 0.85%/min/m<sup>2</sup> entre les 2 groupes est bien significative. Comme précédemment, afin de garder les données indépendantes entre elles, nous n’avons inclus que la première des 3 mesures effectuées sur le même patient pour le calcul des deux tests statistiques.

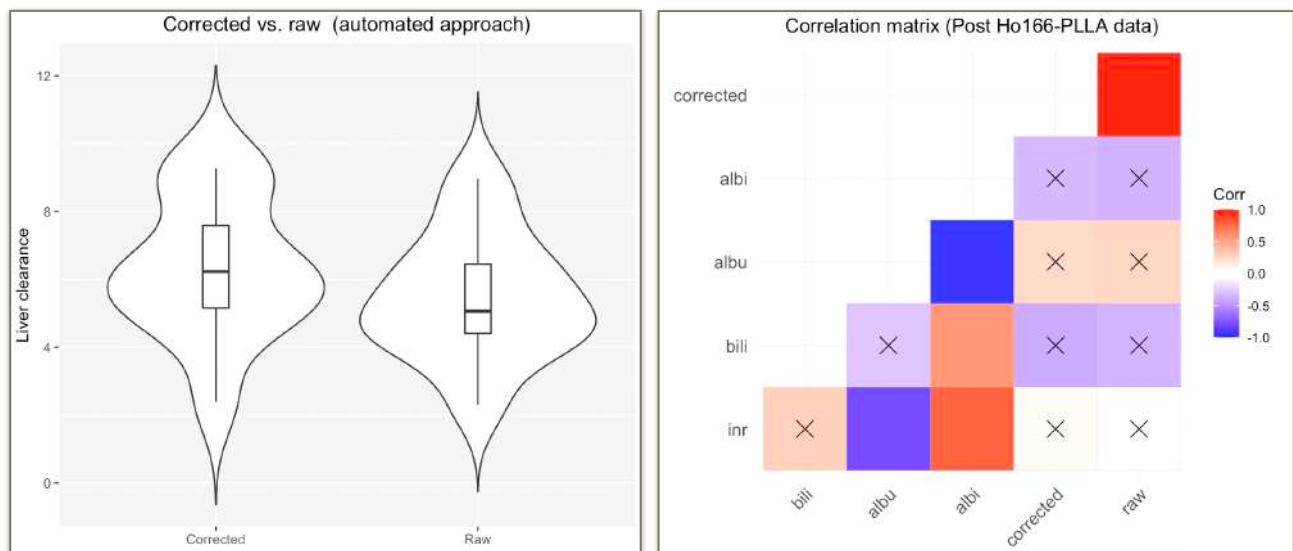


Image 14: comparaison des images brutes avec celle ayant subi la correction due à l’interférence de l’holmium. Gauche: distribution des résultats. Droite: corrélation avec la clinique.

### 7.3.Scintigraphie classique vs. post simulation au Ho166

Finalement, dans le cadre de l’étude clinique en cours décrite au point 4.3 où nous étudions la faisabilité d’enchaîner la scintigraphie avec la simulation à l’holmium, nous avons comparé les résultats obtenus lors de l’examen classique versus lors de l’examen après simulation et ce, avec l’ancien traitement et le nouveau traitement automatisé. Après avoir testé les 4 distributions pour la normalité (p-vales respectives de 0,53 0,71 et 0,55 0,62), nous les avons comparées avec un test de Student apparié. Il a ainsi été possible de mettre en évidence une différence significative des moyennes de 0,96%/min/m<sup>2</sup> (p-value 0,048) entre les 2 groupe lorsque les données avaient été traitées avec le nouveau logiciel. Dans le cas du traitement des images avec l’ancienne méthode la différence entre les 2 classes ne semble pas significative (p-value de 0,22). Si on s’intéresse ensuite aux corrélations qui ont pu être établies avec les variables cliniques issues des biologies sanguines, on peut voir (image 16) que peu importe le traitement d’image utilisé, la scintigraphie classique montre une corrélation significative avec le score ALBI. Ce n’est plus le cas lorsque l’examen est réalisé après la simulation de traitement, aucune corrélation significative n’a alors pu être mise en évidence.

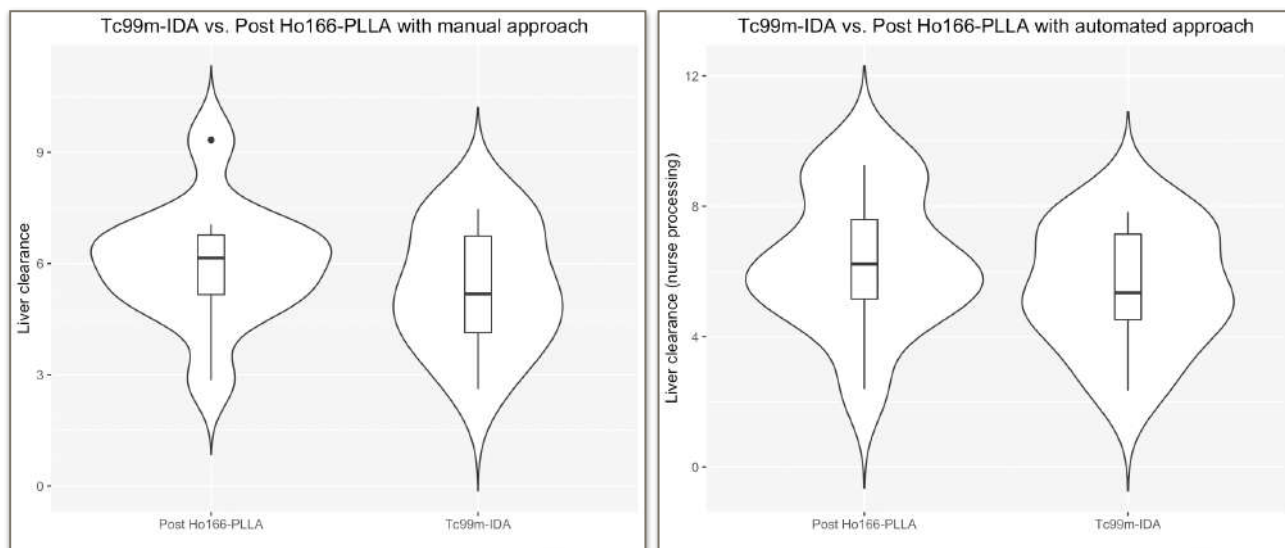


Image 15: distribution des résultats de clairance obtenus par scintigraphie sous les 2 conditions clinique. Gauche: ancien processing (ISP+xls). Droite: traitement automatisée (HBS\_Tools)

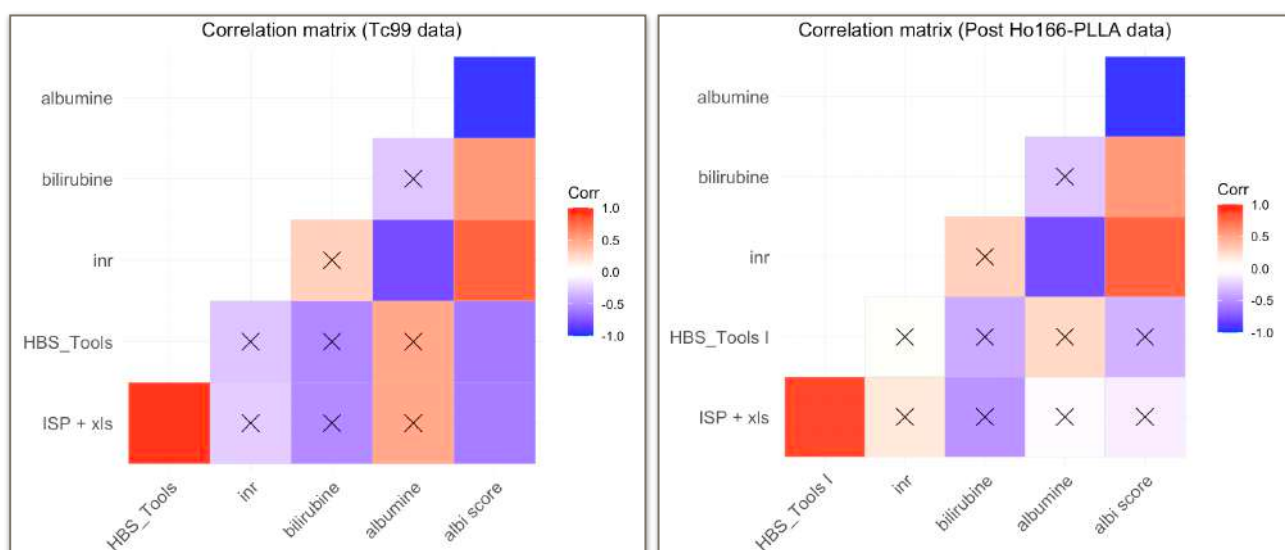


Image 16: corrélation des résultats avec la clinique. Gauche: examen classique. Droite: examen directement à la suite de la simulation à l'holmium

## 8. Discussion

Nous avons dans un premier temps pu valider notre nouvelle méthode automatisée de calcul en montrant qu'elle ne donnait pas de résultats aberrants par rapport à ceux obtenus avec la méthode de référence actuelle. De plus, il semble que les résultats obtenus via notre nouveau processing soient plus en corrélation avec la clinique et particulièrement avec le score ALBI, ce qui n'était pas le cas pour la technique de référence actuelle. Nous recommandons donc dès à présent l'utilisation et l'intégration de notre nouvel outil en routine clinique vue sa facilité d'utilisation, sa meilleure reproductibilité intra- et inter-utilisateurs et le gain de temps conséquent qu'elle permet de réaliser.

Dans un second temps et une fois la nouvelle méthode de traitement d'image validée, nous avons pu l'utiliser pour nous intéresser à la pertinence de la correction (décrit au point 4.3) subi par les images issues des scintigraphies après simulation à l'holmium. L'analyse des résultats nous montre que cette étape supplémentaire avant la reconstruction et la quantification est bien nécessaire vue la différence de moyennes significative obtenue entre les deux groupes. Se passer de cette correction reviendrait donc à constamment sous-évaluer la fonction hépatique des patients. Aucun des deux groupe n'a montré de corrélation significative avec la clinique.

Finalement, nous avons comparé les résultats des scintigraphies classiques avec ceux obtenus directement à la suite de la simulation et ce, avec l'ancienne et la nouvelle méthode. Alors que la méthode traditionnelle n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes, le traitement des images avec notre nouvel outil a permis de suggérer que les résultats obtenus après injection de microsphères chargées à l'holmium étaient légèrement mais significativement supérieurs à ceux de des scintigraphies classiques. Le fait donc d'enchaîner les deux examens n'est pas anodin et entraine de réelles perturbations dans l'évaluation de la fonction hépatique. De plus, la meilleure corrélation avec la clinique pour la scintigraphie classique est un argument supplémentaire en faveur du fait de maintenir les examens à un intervalle de temps raisonnable l'un de l'autre. Nous préconisons même d'effectuer la scintigraphie en premier lieu afin d'éviter les perturbations certes mineures mais réelles dues à l'injection d'holmium. En effet, même si il s'agit d'une simulation et que l'activité délivrée reste très faible, le rayonnement beta peut déjà induire un début de lyse cellulaire et un processus d'inflammation local. Quant aux microsphères servant de support, leur embolisation dans le réseau vasculaire hépatique est inévitablement source d'une modification de perfusion de l'organe et leur dégradation n'est assurée qu'au bout de plusieurs de jours. La médecine n'étant déjà pas une science exacte, il nous semble plus raisonnable de garder des conditions les plus neutres possible pour la scintigraphie plutôt que de venir ajouter des facteurs confondants et encore peu documentés liés à une embolisation préalable et à la présences simultanée de différents émetteurs gamma à différentes énergies. Pour toutes ces raisons nous déconseillons donc l'enchaînement de la simulation de traitement à l'holmium et de l'étude de risque par scintigraphie hépato-biliaire.

## 9. Conclusion

Dans le cadre du traitement des hépatocarcinomes, le besoin d'évaluation de la fonction hépatique pré-traitement par scintigraphie hépato-biliaire était associé à un processing lourd et chronophage. Nous avons pu y apporter une réponse logicielle automatisant un maximum d'étapes et ayant montré des résultats en meilleur corrélation avec la clinique. Le feedback des technologues qui ont pu tester notre nouvel outil est très favorable et une

intégration dans la routine clinique est à l'ordre du jour. Cela aidera ainsi grandement le traitement des images dans le futur, rendant alors l'examen plus facilement applicable à un grand nombre de patients si le besoin en est.

Nous avons par la suite eu l'occasion d'appliquer ce nouveau processing pour les besoins d'une étude clinique en cours visant à étudier la faisabilité d'un enchainement entre la simulation de traitement à l'holmium et l'étude de risques via la scintigraphie. Il en est ressorti qu'il existe une réelle interférence entre les deux examens lorsqu'ils sont pratiqués à la suite l'un de l'autre, donnant alors lieu à une surestimation de la fonction hépatique obtenue par scintigraphie. Ces résultats sont appuyés par une perte de corrélation avec le score ALBI quand les deux examens sont enchainés. Nous recommandons donc de maintenir ces deux examens différés. Bien que cette étude est loin de faire toute la lumière sur le sujet, nous espérons qu'elle contribuera à une évolution positive de la prise en charge des patients atteints de carcinomes hépatocellulaire et à une meilleure préservation des vies humaines qui se trouvent derrière ces chiffres.

## 10.Lexique

**Albumine:** protéine la plus abondante dans le sang, elle est produite par les hépatocytes ou peut provenir de l'alimentation. Elle y joue un rôle majeur pour le maintien de la pression oncotique et en tant que transporteur. La valeur de référence est d'environ 40 g/L, un taux anormalement bas peut potentiellement traduire une atteinte hépatique.

**Bilirubine:** pigment de couleur jaune et principal colorant de la bile, elle est issue de la dégradation de l'hémoglobine. Lorsqu'un obstacle empêche l'évacuation de la bilirubine dans la bile, celle-ci passe dans le sang et le taux de bilirubine sanguine augmente. Les causes sont variées : rétrécissement des voies biliaires (calcul, tumeur des voies biliaires ou du pancréas, ...), maladies du foie (hépatite, cirrhose, ...), hémolyse

**Biologie sanguine:** prise de sang

**Clairance:** capacité d'un organisme, organe ou tissu à éliminer une substance d'un fluide biologique (sang, lymphe, ...).

**Collimateur:** épaisse plaque de plomb percée de fins canaux en forme d'alvéoles qui permettent la sélection des photons en fonction de leur angle d'incidence.

**Corrélation de Pearson:** coefficient de corrélation utilisé pour examiner la puissance et la direction de la relation linéaire qui existe entre deux variables continues. Une valeur proche de 0 indique l'absence de relation linéaire tandis qu'une valeur absolue proche de 1 indique une relation linéaire parfaite. Le signe du coefficient indique la direction de la relation et la p-value sa significativité.

**DICOM:** Digital Imaging and Communication in Medicine, c'est le standard international pour le stockage, le transfert et la gestion de données issues de l'imagerie médicale

**Gamma caméra:** aussi appelées caméras à scintillations, l'image est obtenue par détection des photons gamma émis par un marqueur radioactif. C'est le dépôt d'énergie de ces rayonnements (après passage par le collimateur) dans un cristal d'iodure de sodium (pour les plus répandues) qui va engendrer des scintillations lumineuses alors détectées par une mosaïque de photomultiplicateurs qui convertissent finalement le signal lumineux en signal électrique. Elle peut être composée de une ou plusieurs têtes permettant alors l'acquisition de différentes projections simultanément.

**Hépatocarcinome:** aussi appelé carcinome hépatocellulaire, il s'agit du cancer du foie le plus fréquent. Il se développe généralement sur une maladie du foie préexistante (due à l'alcool, hépatite B ou C, surcharges génétiques en fer ou hémochromatose, diabète, ...).

**Indocyanine green test (ICG):** il s'agit de calculer la clairance du foie au vert d'indocyanine (substance soluble uniquement métabolisée par le foie et éliminée dans la bile). L'élimination dépend du flux sanguin hépatique, de l'état du parenchyme et de

l'excrétion biliaire. On mesure ainsi le taux de décroissance plasmatique (%/min) et la dose résiduelle dans la circulation après 15 min (%), tout ça via un dispositif simple, rapide et peu invasif.

**INR:** International Normalized Ratio, indicateur de l'efficacité de la coagulation sanguine. Il se mesure en comparant le temps de coagulation d'un patient à celui du patient témoin. Il est normalement compris entre 0,8 et 1,2, un résultat anormal peut indiquer un trouble hépatique (le foie synthétise certaines des protéines nécessaires à la formation de caillots sanguins).

**Marqueur:** forme le traceur avec le vecteur. Il s'agit d'un isotope radioactif émetteur gamma ou  $\beta^+$  qui permet de suivre la distribution du traceur au sein de l'organisme.

**Néovascularisation:** fabrication par une tumeur des vaisseaux sanguins qui lui apporteront les nutriments nécessaires à sa croissance.

**Parenchyme:** tissu fonctionnel d'un organe.

**Pneumopathie radique:** inflammation et altération du tissu pulmonaire suite à une radiothérapie.

**Rayonnement de freinage:** ou bremsstrahlung, rayonnement électromagnétique à large spectre créé par le ralentissement de charges électriques.

**Scintigraphie:** examen médical permettant l'obtention d'une image métabolique ou fonctionnelle d'un organe ou du corps entier. Les images sont obtenues suite à l'administration d'un traceur (composée d'un vecteur et d'un marqueur) détectable par gamma caméra.

**Score ALBI:** score combinant les valeurs de bilirubine et d'albumine selon la formule  $\log_{10}(\text{bili}) * 0,66 + \text{albu} * (-0,65)$ .

**Score Child-Pugh:** combinaison de différents paramètres cliniques (ascite, bilirubine, albumine, INR, TP, encéphalopathie) déterminant un grade (A, B ou C) pronostique d'une atteinte chronique du foie (majoritairement cirrhotique).

**Shunt hépato-pulmonaire:** déviation de la circulation sanguine, d'où résulte un mélange des sangs des deux organes. Son importance est évaluée lors de la simulation de traitement avec la formule suivante:  $(\text{nb de coups poumons}) / (\text{nb de coups poumons} + \text{foie})$ .

**SPECT:** Single Photon Emission Computed Tomography, sorte de scintigraphie en 3D où les 2 têtes de la gamma caméra tournent alors autour du patient au lieu de rester fixes.

**Test respiratoire à l'Aminopyrine:** test non invasif pour l'évaluation de la fonction hépatique. Le patient à jeun avale une gélule contenant de l'aminopyrine marquée au carbone 13, patiente 60 min et souffle dans 2 tubes. Cette opération est à nouveau répétée 30 min plus tard.

**TEP:** Tomographie par Emission de Positrons (aussi appelé PET-Scan) examen permettant d'obtenir une image métabolique ou fonctionnelle d'un organe ou du corps entier. L'isotope le plus utilisé est le FDG (fluorodésoxyglucose) et permet de mettre en évidence les tissus cancéreux ou inflammatoires au métabolisme accru.

**Traceur:** association d'un vecteur et d'un marqueur.

**Vecteur:** forme le traceur avec le marqueur, molécule sélectionnée pour ses propriétés biologiques montrant une affinité spécifique pour un organe cible.

**Widget:** composant d'une interface graphique qui permet une interaction homme-machine via l'affichage ou la saisie d'information variées.



# 11. Bibliographie

## 11.1. Sites web

- A. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- B. <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-foie-epidemiologie>
- C. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-foie/symptomes-diagnostic-cancer>
- D. <http://www.bclcat.com/professional-area/management-of-hcc.html>
- E. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Technetium\\_99m](https://fr.wikipedia.org/wiki/Technetium_99m)
- F. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Isotopes\\_de\\_l%27holmium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Isotopes_de_l%27holmium)
- G. <https://www.pyimagesearch.com/2014/09/15/python-compare-two-images/>

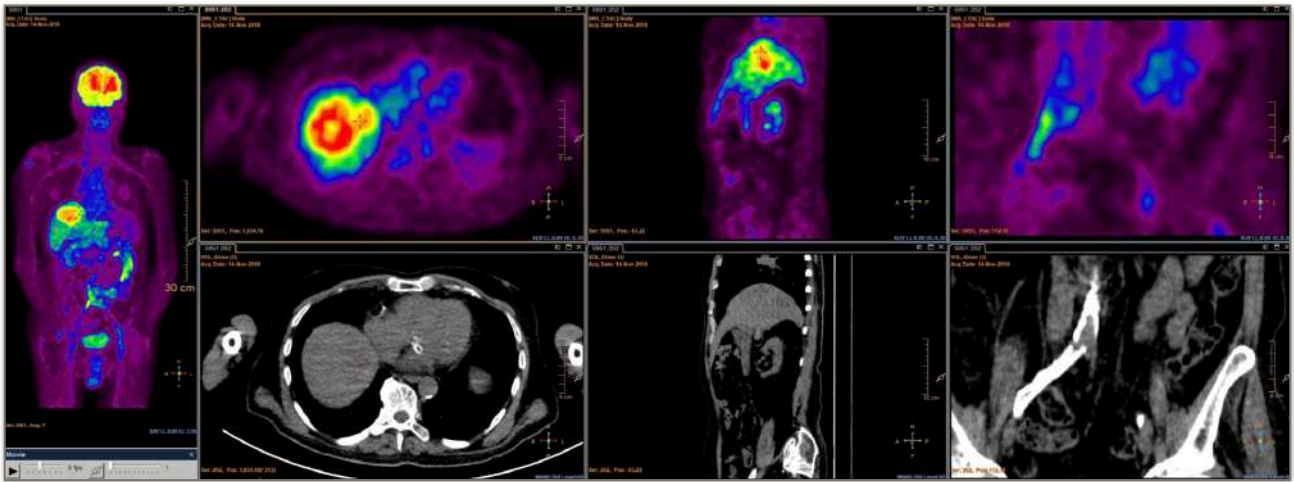
## 11.2. Publications

- 1. J.C. Barbare. Pourquoi et comment mesurer les fonctions hépatiques ? Actualités en gastroentérologie n° 7 - 1999 Sept 01
- 2. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, Bennink RJ, van Gulik TM. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg. 2010 Feb;14(2):369-78. doi: 10.1007/s11605-009-1085-2. PMID: 19937195; PMCID: PMC2809979.
- 3. Gupta M, Choudhury PS, Singh S, Hazarika D. Liver Functional Volumetry by Tc-99m Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy before Major Liver Resection: A Game Changer. Indian J Nucl Med. 2018 Oct-Dec;33(4):277-283. doi: 10.4103/ijnm.IJNM\_72\_18. PMID: 30386047; PMCID: PMC6194760.
- 4. de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. J Nucl Med. 2010 Feb;51(2):229-36. doi: 10.2967/jnumed.109.069724. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20080899.
- 5. Ekman M, Fjälling M, Friman S, Carlson S, Volkmann R. Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. Nucl Med Commun. 1996 Mar;17(3):235-42. doi: 10.1097/00006231-199603000-00011. PMID: 8692492.
- 6. Geisel D, Lüdemann L, Hamm B, Denecke T. Imaging-Based Liver Function Tests--Past, Present and Future. Rofo. 2015 Oct;187(10):863-71. doi: 10.1055/s-0035-1553306. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26230140.
- 7. Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, Heijnen BH, Straatsburg IH, van Vliet AK, van Gulik TM. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. J Nucl Med. 2004 Jun;45(6):965-71. PMID: 15181131.
- 8. Ghibellini G, Leslie EM, Pollack GM, Brouwer KL. Use of tc-99m mebrofenin as a clinical probe to assess altered hepatobiliary transport: integration of in vitro, pharmacokinetic modeling, and simulation studies. Pharm Res. 2008 Aug;25(8):1851-60. doi: 10.1007/s11095-008-9597-0. Epub 2008 May 30. PMID: 18509604; PMCID: PMC2634848.
- 9. Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: review of biokinetics and clinical application in hepatology. Hepatology. 1989 Jan;9(1):139-53. doi: 10.1002/hep.1840090123. PMID: 2642291.
- 10. Carlsen O, Jensen EK, Axelsson CK. A new method for determination of the rate constant for clearance of radioactive indicators in gamma camera hepatography. Clinical examples with 99mTc-diethyl-IDA

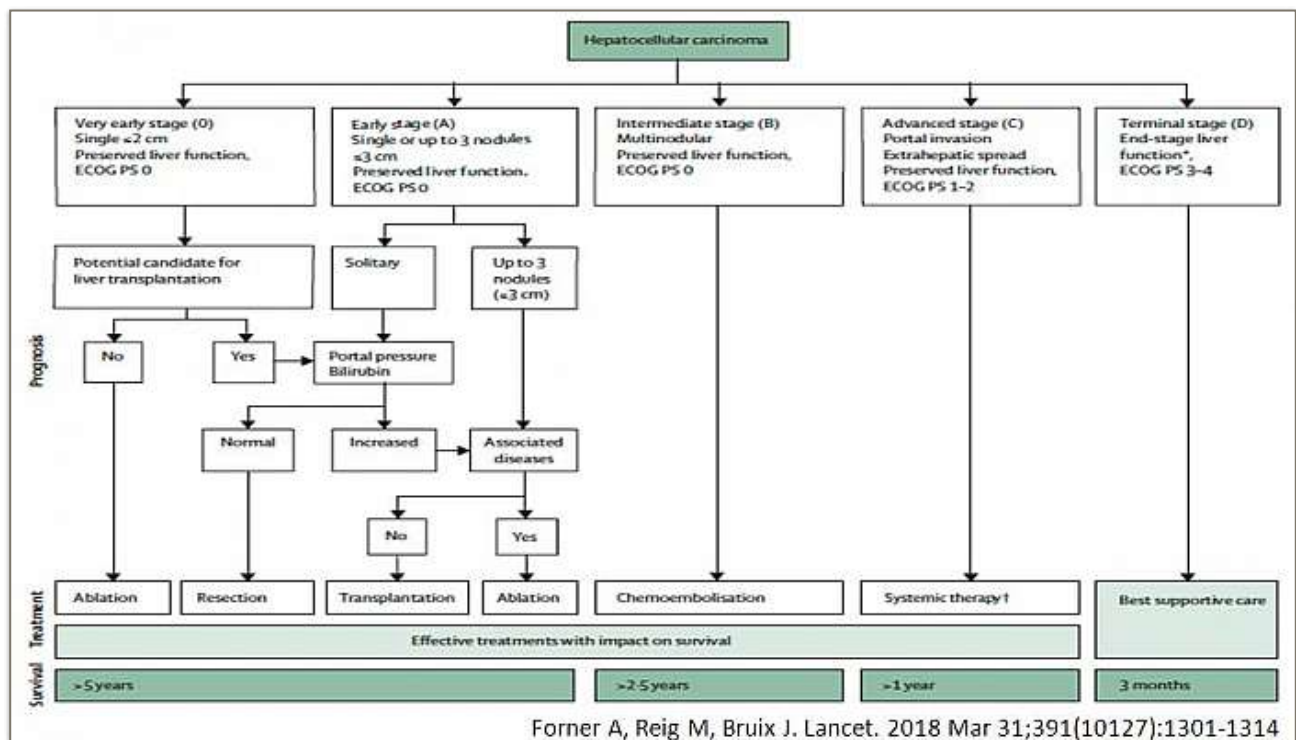
and  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-iodo-IDA. *Int J Biomed Comput.* 1990 Feb;25(1):47-57. doi: 10.1016/0020-7101(90)90060-8. PMID: 2312193.

11. Smits MLJ, Dassen MG, Prince JF, Braat AJAT, Beijst C, Bruijnen RCG, de Jong HWAM, Lam MGEH. The superior predictive value of  $^{166}\text{Ho}$ -scout compared with  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin prior to  $^{166}\text{Ho}$ -microspheres radioembolization in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Apr;47(4):798-806. doi: 10.1007/s00259-019-04460-y. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31399801; PMCID: PMC7075844.
12. van Rooij R, Braat AJAT, de Jong HWAM, Lam MGEH. Simultaneous  $^{166}\text{Ho}/^{99m}\text{Tc}$  dual-isotope SPECT with Monte Carlo-based downscatter correction for automatic liver dosimetry in radioembolization. *EJNMMI Phys.* 2020 Mar 4;7(1):13. doi: 10.1186/s40658-020-0280-9. PMID: 32130539; PMCID: PMC7056760.
13. Deng M, Ng SWY, Cheung ST, Chong CCN. Clinical application of Albumin-Bilirubin (ALBI) score: The current status. *Surgeon.* 2020 Jun;18(3):178-186. doi: 10.1016/j.surge.2019.09.002. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31601470.
14. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25512453; PMCID: PMC4322258.
15. J. Canny. A Computational Approach to Edge Detection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. PAMI-8, no. 6, pp. 679-698, Nov. 1986, doi: 10.1109/TPAMI.1986.4767851.

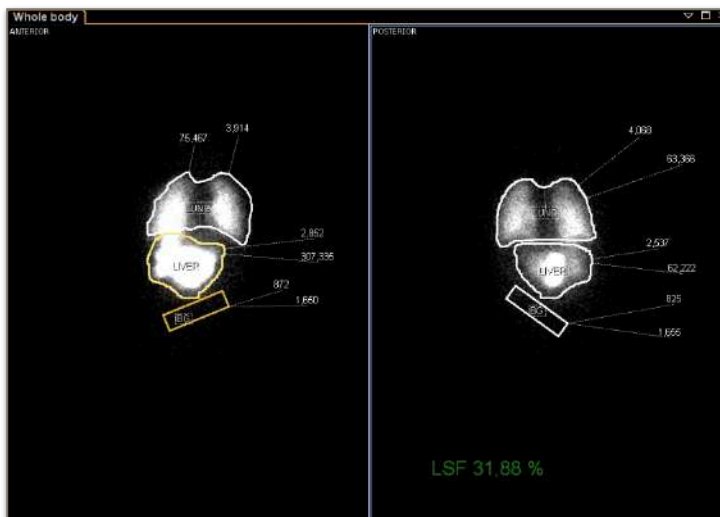
## 10. Annexes



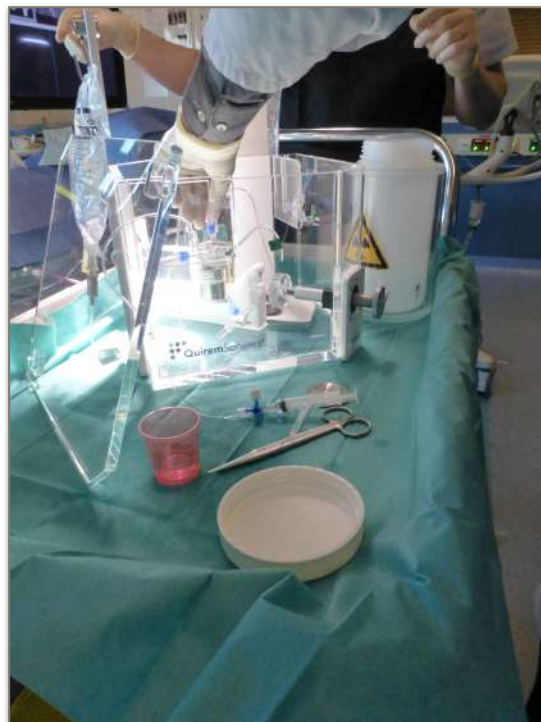
Annexe 1: imagerie par TEP/CT dans le cadre du diagnostique des hépatocarcinomes. Les images en haut montre clairement une zone d'hyper-captation du FDG au niveau hépatique (la captation par le cerveau est physiologique). Les images d'en bas montrent les images du scanner.



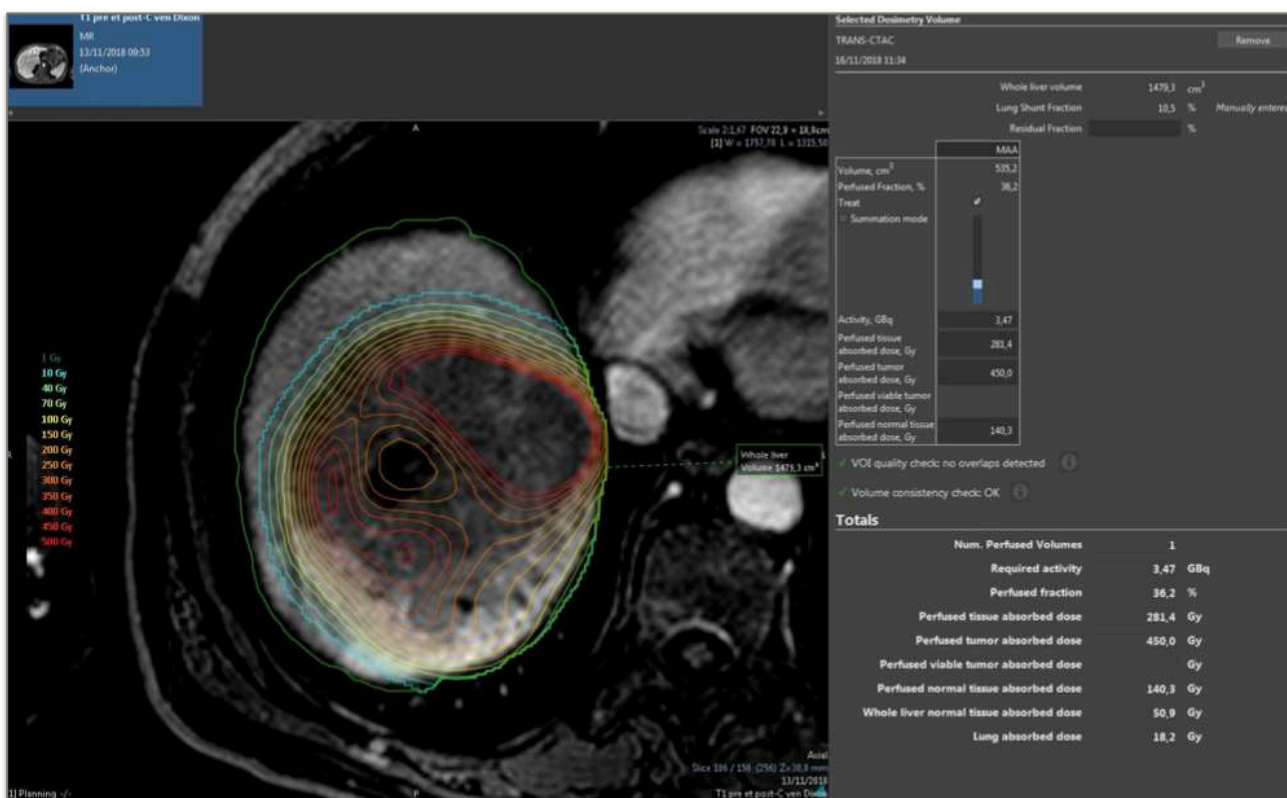
Annexe 2: Barcelona Clinic Liver Cancer classification [D]



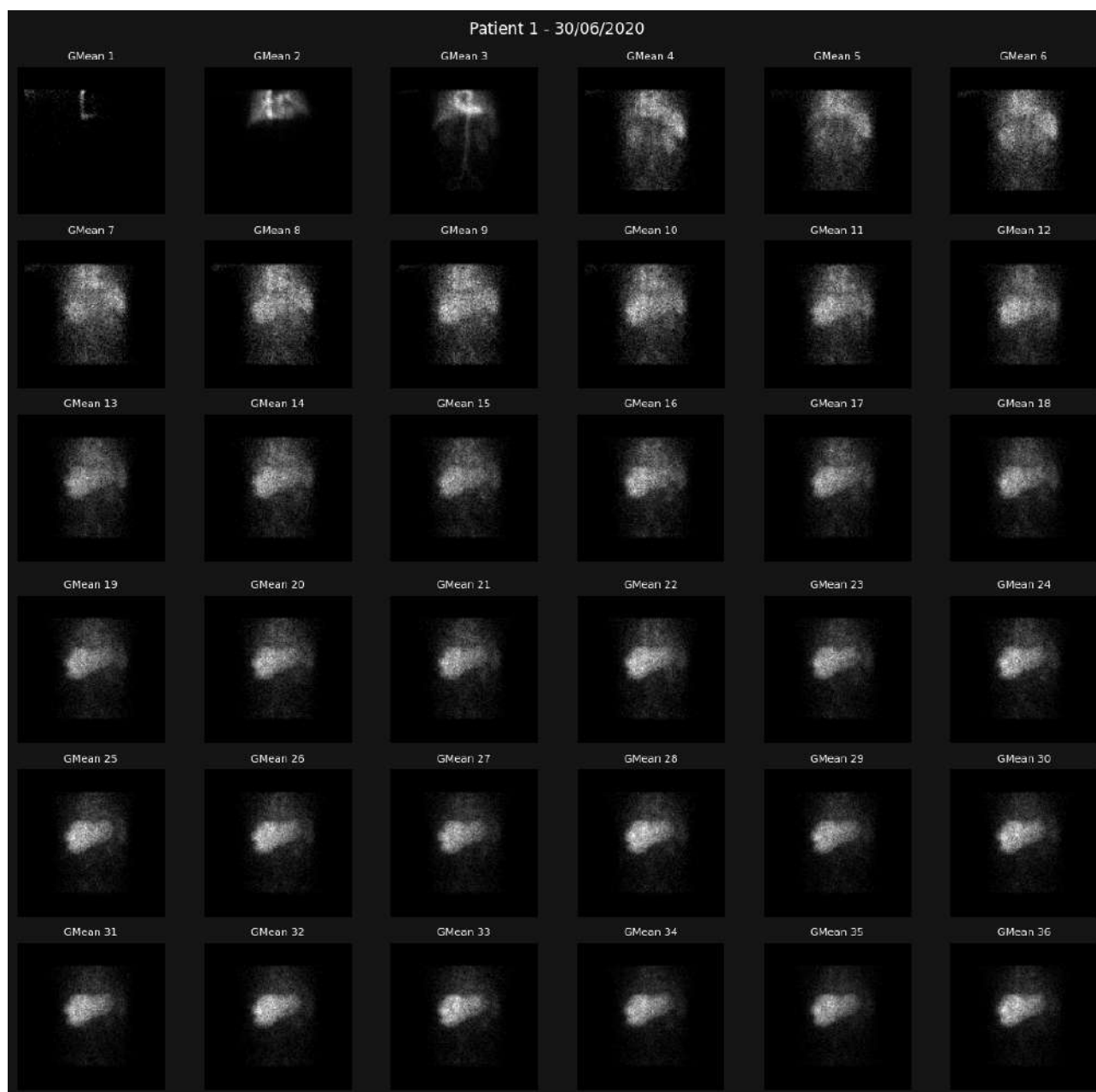
Annexe 3: calcul du shunt hépato-pulmonaire



Annexe 4: dispositif d'injection des microsphères en salle de radiologie interventionnelle. La suspension avec les microsphères radioactives se trouve dans un contenant en plomb, lui-même placé dans la boîte en plexiglass. Avec la seringue sur le plateau, le nucléariste va venir rincer ce contenant avec du liquide physiologique, ce qui va emporter la suspension dans la circulation du patient

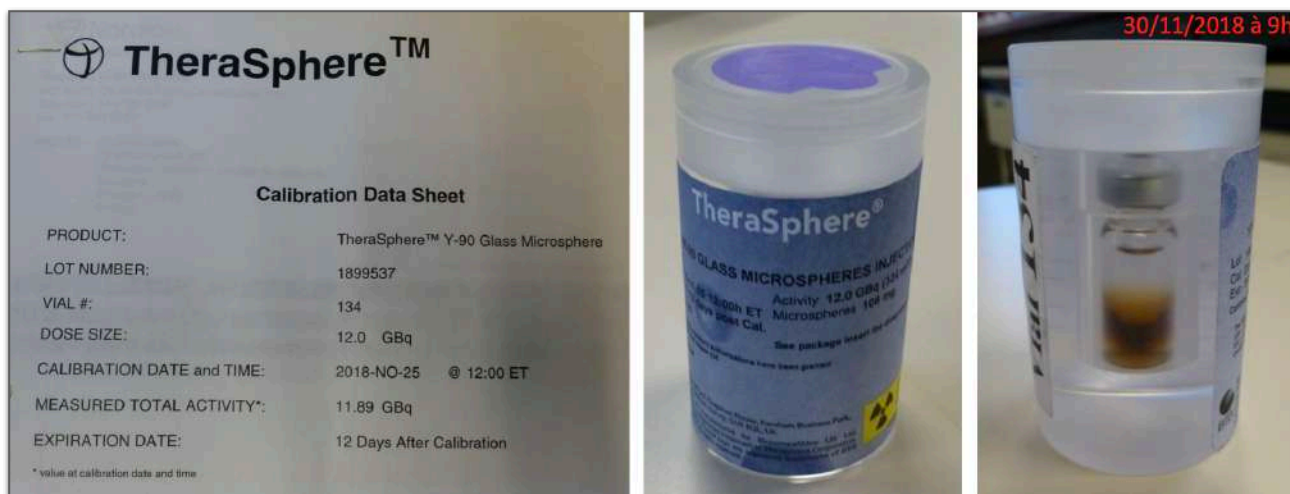


Annexe 5: simulation de la distribution d'activité pour le traitement sur base de la simulation

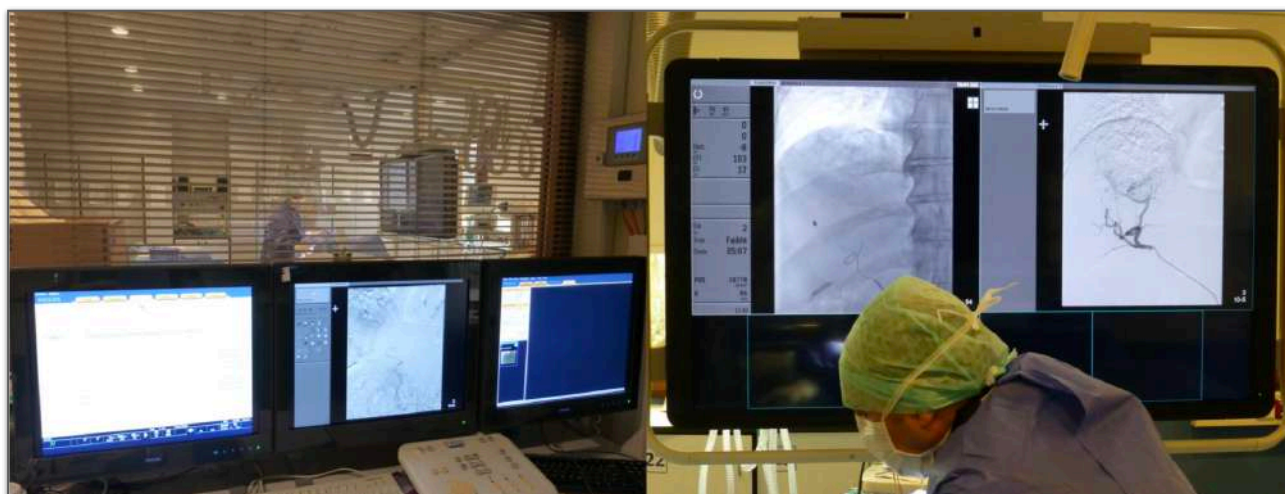


Annexe 6: scintigraphie hépato-biliaire, aperçu de la moyenne des 36 images prises par les 2 têtes de la gamma caméra. On observe bien dans un premier temps l'arrivée du traceur dans le pool sanguin puis une captation spécifique au niveau du foie





Annexe 7: fiole de microsphères chargées au Y90 pour traitement



Annexe 8: le radiologue interventionnel en train de placer le cathéter en salle d'angiographie



Annexe 9: au premier, plan le nucléariste qui se charge d'administrer les microsphères lorsqu'il reçoit le feu vert du radiologue interventionnel situé au second plan

MEB biliary and urinary recovery and pharmacokinetic parameters in healthy volunteers. <sup>a</sup>						
	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Mean	S.D.
*Dose (μCi)	2188	2072	2282	2476	2255	171
*Urinary Recovery (% of dose)	0.7	0.5	0.8	0.5	0.6	0.2
*Biliary Recovery corrected for EF (% of dose)	70.9	89.1	91.9	84.9	84.2	9.3
Parameter Estimate (CV%)						
K <sub>12</sub> (min <sup>-1</sup> )	0.11 (8.85)	0.17 (10.1)	0.22 (16.2)	0.23 (7.23)	0.18	0.05
K <sub>21</sub> (min <sup>-1</sup> )	0.0018 (21.8)	0.0052 (19.4)	0.0035 (59.7)	0.0033 (21.9)	0.0034	0.0014
K <sub>20</sub> (min <sup>-1</sup> )	0.0073 (0.65)	0.013 (0.82)	0.015 (1.23)	0.011 (0.48)	0.012	0.003
K <sub>10</sub> (min <sup>-1</sup> )	0.00066 (9.87)	0.00063 (15.0)	0.0014 (20.6)	0.00087 (15.6)	0.0009	0.0004
V <sub>c</sub> (L/kg)	0.15 (8.65)	0.13 (9.99)	0.11 (17.8)	0.09 (8.51)	0.12	0.02
Ratio K <sub>20</sub> /K <sub>21</sub>	4.0	2.6	4.3	3.4	3.4	0.77
* from (9)						
<sup>a</sup> Biliary and urinary recovery of MEB was measured after IV administration to 4 healthy human volunteers (9). The biliary recovery was corrected for the degree of gallbladder contraction in response to pharmacological stimulation, thereby correcting the amount of MEB recovered in bile for the residual amount remaining in the gallbladder. The individual parameter estimates and associated variability for the first-order rate constants (see Fig. 2 legend for parameter definitions) and the volume of the central compartment (V <sub>c</sub> ) were obtained from pharmacokinetic modeling of MEB disposition data.						

Annexe 10: résultat du calcul des constantes cinétiques du modèle de la métabolisation de la mébrofénine par le foie, comme décrit dans [8]

Annexe 11: sachant que  $C_{\text{norm}}(t) = C(t)/C(t_1)$  et que  $C(t) = C_0 \cdot e^{\lambda t}$  avec  $\lambda = BCl$  [5]. Nous pouvons développer l'intégrale bornée en t1 et t2 de la formule (4) de Eckman comme suit :

$$\begin{aligned}
\int_{t_1}^{t_2} C_{\text{norm}}(t) dt &= \int_{t_1}^{t_2} \frac{C(t)}{C(t_1)} dt \\
&= \int_{t_1}^{t_2} \frac{C_0 \cdot e^{-BCl \cdot t}}{C_0 \cdot e^{-BCl \cdot t_1}} dt \\
&= \int_{t_1}^{t_2} \frac{1}{e^{-BCl \cdot t_1}} \cdot e^{-BCl \cdot t} dt \\
&= \left[ \frac{e^{-BCl \cdot t}}{-BCl \cdot e^{-BCl \cdot t_1}} \right]_{t_1}^{t_2} \\
&= \frac{e^{-BCl \cdot t_2}}{-BCl \cdot e^{-BCl \cdot t_1}} - \frac{e^{-BCl \cdot t_1}}{-BCl \cdot e^{-BCl \cdot t_1}} \\
&= \frac{e^{-BCl \cdot t_1} - e^{-BCl \cdot t_2}}{BCl \cdot e^{-BCl \cdot t_1}}
\end{aligned}$$

Identifiant	Date	Age (années)	Taille (cm)	Poids (kg)	Type de cancer	Bilirubine	INR	Albumine	Score albi
1	10/07/2020	74	164	64	hépatocarcinome	1,20	1,01	41	-3,43
2	26/08/2020	87	170	71	hépatocarcinome	0,64	1,08	48	-4,21
3	09/09/2020	61	171	73	hépatocarcinome	0,88	1,08	47	-4,03
4	30/09/2020	78	168	92	hépatocarcinome	0,22	1,02	41	-3,92
5	15/10/2020	51	183	85	hépatocarcinome	1,20	1,17	34	-2,84
6	14/10/2020	50	172	67	hépatocarcinome	0,21	1,09	41	-3,93
7	22/10/2020	75	174	86	hépatocarcinome	0,50	1,01	46	-4,11
8	18/11/2020	64	165	71	hépatocarcinome	0,96	1,26	28	-2,39
9	02/12/2020	94	176	73	hépatocarcinome	0,38	1,06	39	-3,59
10*	02/02/2021	58	176	98	hépatocarcinome	0,50	1,00	46	-4,11
11*	20/04/2021	58	176	98	hépatocarcinome	0,94	1,02	45	-3,84
12	04/05/2021	80	172	99	hépatocarcinome	1,00	1,04	41	-3,49
13*	25/05/2021	58	176	96	hépatocarcinome	0,88	1,04	43	-3,69

Annexe 12: données cliniques des 11 patients inclus dans l'étude (\* symbolise un même patient ayant passé 3 fois les examens).

Time	Activity	Corr factor
150	0.9952	1.0048
160	0.9949	1.0051
170	0.9946	1.0055
180	0.9942	1.0058
190	0.9939	1.0061
200	0.9936	1.0064
210	0.9933	1.0068
220	0.9930	1.0071
230	0.9926	1.0074
240	0.9923	1.0077
250	0.9920	1.0081
260	0.9917	1.0084
270	0.9914	1.0087
280	0.9911	1.0090
290	0.9907	1.0093
300	0.9904	1.0097
310	0.9901	1.0100
320	0.9898	1.0103
330	0.9895	1.0106
340	0.9891	1.0110
350	0.9888	1.0113

Annexe 13: facteurs de corrections calculés pour compenser la décroissance radioactive du Tc99m



	ISP+xls			HBS_Tools		
	Pré Ho166	Post Ho166		Pré Ho166	Post Ho166	
p1	5,18	6,15	18,7%	5,79	6,62	14%
p2	7,33	6,38	-13,0%	7,27	9,04	24%
p3	7,39	6,75	-8,7%	7,82	9,7	24%
p4	5,6	6,79	21,3%	5,19	6,92	33%
p5	2,61	2,85	9,2%	2,33	2,4	3%
p6	6,15	9,33	51,7%	8,48	9,43	11%
p7	4,45	4,82	8,3%	4,06	5,15	27%
p8	3,72	7,05	89,5%	2,65	6,26	136%
p9	7,47	5,47	-26,8%	7,53	5,7	-24%
p10*	4,91	4,86	-1,0%	5,09	4,55	-11%
p11*	4,22	3,49	-17,3%	4,24	3,39	-20%
p12	3,82	5,52	44,5%	3,95	4,93	25%
p13*	4,45	3,83	-13,9%	3,73	3,71	-1%
avg	5,18	5,64	13%	5,24	5,98	19%

Annexe 14: résultats bruts obtenus par les infirmières en utilisant chacune des méthodes de processing. “Pré Ho166” symbolise la scintigraphie classique tandis que “Post Ho166” indique que l’examen a été réalisé directement à la suite de la simulation à l’holmium. Les mesures avec “\*” ont été réalisées sur le même patient dans différentes conditions.

Post processing	Corrected	Raw	
p1	6,23	5,72	-8,19%
p2	8,59	6,44	-25,03%
p3	9,27	8,98	-3,13%
p4	6,59	6,46	-1,97%
p5	2,39	2,3	-3,77%
p6	9,27	7,8	-15,86%
p7	4,61	3,85	-16,49%
p8	6,51	5,06	-22,27%
p9	5,67	4,65	-17,99%
p10*	4,98	4,16	-16,47%
p11*	4,02	3,3	-17,91%
p12	5,33	4,68	-12,20%
p13*	4,17	3,87	-7,19%
avg	5,97	5,17	-12,96%

Annexe 15: résultats bruts obtenus par moi-même via le processing automatisé pour les examens après simulation corrigés et non corrigés pour l’interférence entre les 2 isotopes. “Corrected” symbolise les séries ayant subies le processing additionnel tandis que “Raw” indique qu’elles n’ont pas été corrigées pour l’interférence entre le Tc99 et Ho166.