



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Médecine Nucléaire 31 (2007) 165–172

Médecine
Nucléaire

<http://france.elsevier.com/direct/MEDNUC>

Mise au point
Les limites du SUV
Understanding the limitations of SUV

Irène Buvat

Laboratoire d'imagerie fonctionnelle, U678 Inserm, CHU Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris cedex, France

Reçu le 12 mars 2007 ; accepté le 13 mars 2007

Disponible sur Internet le 6 avril 2007

Résumé

La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour *Standardized Uptake Value*) est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du fluorodéoxyglucose (FDG) en tomographie par émission de positons (TEP). Pour apprécier à sa juste valeur le potentiel et les limites du SUV, cet article part de sa définition, explique les différentes étapes de son calcul, ainsi que le rapport entre SUV et taux de métabolisme du glucose. Cette analyse permet de répertorier les approximations et les sources d'erreurs qui font que le SUV ne représente pas le taux de métabolisme du glucose. Elle explique aussi pourquoi, malgré les approximations inhérentes à son calcul, le SUV est utile à la pratique clinique et reste l'index de référence pour caractériser quantitativement les résultats d'un examen TEP au FDG. Elle suggère enfin des pistes qui permettraient d'améliorer la caractérisation du métabolisme du glucose en imagerie TEP au FDG.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The standardized uptake value (SUV) is the most used index to characterize the Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in Positron Emission Tomography (PET). To better understand the potential of this index and its limitations, this article starts from the SUV definition, explains the different steps used to calculate the SUV, and shows the relationship between the SUV and the glucose metabolic rate. This analysis demonstrates the approximations and the sources of errors explaining why the SUV does not accurately represent the glucose metabolic rate. We also discuss why, despite the limitations of the SUV, it is useful in clinical routine and is currently the reference index used to roughly characterize the glucose metabolic rate. Finally, some ideas are presented that could facilitate the accurate characterization of the glucose metabolic rate from FDG PET scans in the future.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Tomographie d'émission de positons ; SUV ; Quantification ; Métabolisme ; Glucose

Keywords : Positron Emission Tomography; Standardized Uptake Value; Quantification; Metabolism; Glucose

1. Introduction

La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour *Standardized Uptake Value*) est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du fluorodéoxyglucose (FDG) en tomographie par émission de positons (TEP). Cet index, correspondant à la fixation d'un traceur quelconque normalisée par la dose injectée au patient rapportée à la masse du patient, a été utilisé dès 1941 [1], et fut alors désigné sous le nom de rapport d'absorption différentielle.

Son utilisation en TEP date des années 1980 [2]. Depuis, la fiabilité de cet index ainsi que sa signification ont fait l'objet de nombreux débats (e.g., [3–5]). Pour apprécier à sa juste valeur le potentiel et les limites du SUV, cet article part de sa définition, explique les différentes étapes de son calcul, ainsi que le rapport entre SUV et taux de métabolisme du glucose. Cette analyse permet de répertorier les approximations et les sources d'erreurs qui font que le SUV ne représente pas le taux de métabolisme du glucose. Elle explique aussi pourquoi, malgré les approximations inhérentes à son calcul, le SUV est utile à la pratique clinique et reste l'index de référence pour caractériser quantitativement les résultats d'un examen TEP au FDG.

Adresse e-mail : buvat@imed.jussieu.fr.

2. Définition du SUV

Dans sa définition la plus classique, le SUV se calcule comme le rapport de la fixation dans un tissu d'intérêt (en kBq/mL) à un instant donné à la dose injectée au patient (en kBq) rapportée à son volume (en mL). En supposant que le patient a une masse volumique de 1 g/mL, le SUV est calculé en pratique en rapportant la dose injectée au poids du patient (kBq/g) :

$$\text{SUV} = \frac{\text{fixation dans le tissu d'intérêt (kBq/mL)}}{[\text{dose injectée (kBq) / poids (g)}]} \quad (1)$$

Le SUV est donc une quantité sans dimension, dont l'usage fréquent est en particulier dû à la simplicité de sa méthode de calcul. Si le radiotracer se répartissait uniformément dans tout l'organisme, le SUV serait identique en tout point de l'organisme et égal à un. Tout écart du SUV à 1 traduit une répartition non uniforme du radiotracer dans le volume dans lequel il s'est distribué.

Pour comprendre la signification exacte du SUV, ainsi que les biais susceptibles d'affecter son estimation, nous examinons successivement le numérateur du SUV, qui représente la concentration de FDG dans le tissu d'intérêt, puis l'origine du dénominateur, qui peut être considéré comme un facteur de normalisation.

3. Mesure de la concentration de FDG dans la tumeur

Le numérateur du SUV est la concentration de FDG dans la tumeur. Une estimation juste de cette concentration suppose donc que l'on sache convertir une intensité de signal dans les images TEP reconstruites en une concentration de radiotracer. Cette conversion repose sur une relation de proportionnalité entre l'intensité du signal et la concentration de radiotracer, établie au moyen de l'acquisition d'un objet test dans lequel la concentration de traceur est connue. Or, cette hypothèse de proportionnalité n'est pas valide par défaut. Un certain nombre de précautions concernant les corrections appliquées aux images, la reconstruction tomographique et la méthode de mesure des concentrations doivent être prises pour qu'elle le soit.

3.1. Correction d'atténuation

L'atténuation des photons de 511 keV issus de l'annihilation des positons introduit des biais quantitatifs majeurs dans les images reconstruites, typiquement des sous-estimations d'activité supérieures à 70 %. Les images servant à calculer des concentrations de traceurs sont donc systématiquement corrigées de l'atténuation, d'autant qu'une compensation de l'atténuation théoriquement exacte existe en TEP. Cependant, la correction n'est souvent pas parfaite, notamment à cause des erreurs dans l'estimation du milieu atténuant. Par exemple, quand les caractéristiques du milieu atténuant sont déduites d'une tomographie de patient, le passage des valeurs des coefficients d'atténuation mesurées à environ 70 keV (énergie

effective des photons émis par une source X de 140 kVp) aux coefficients d'atténuation à 511 keV (énergie des photons d'annihilation) doit prendre en compte la nature des tissus, et pas seulement leur atténuation à l'énergie de la tomographie [6]. Pour générer des cartographies du milieu atténuant appropriée pour la correction d'atténuation, il suffit de segmenter les images tomographiques en air, tissu mou, et os, sauf en présence de produit de contraste, où une approche plus sophistiquée est nécessaire [7]. L'impact précis de la méthode de correction d'atténuation sur les erreurs affectant les mesures de concentration d'activité mérite d'être étudié plus avant, mais dans les petites tumeurs dont la densité contraste avec celle des tissus environnants (tumeurs pulmonaires par exemple), on peut s'attendre à des différences de SUV largement supérieures à 10 % en fonction de la façon dont la correction d'atténuation est réalisée [8].

3.2. Correction de la diffusion

En TEP 3D, plus de 50 % des coïncidences détectées sont des coïncidences diffusées. Il est donc indispensable de corriger la diffusion, et une correction de la diffusion (parfois incluse dans une correction du « bruit de fond ») est toujours proposée sur les consoles. Il n'existe pas de correction exacte, mais plusieurs corrections approchées. Par conséquent, les méthodes mises en œuvre varient suivant les constructeurs. Globalement, ces méthodes sont efficaces et les erreurs résiduelles d'estimation de l'activité après correction de la diffusion (dans des régions non affectées par l'effet de volumes partiel) sont inférieures à 15 % [9]. La variabilité des valeurs de SUV en fonction de la méthode de correction de la diffusion mise en œuvre n'a pas été rapportée.

3.3. Correction du mouvement

Pour des lésions situées dans ou à proximité d'organes mobiles, les mesures de concentration dans les tumeurs sont affectées par le mouvement, qui introduit un « flou cinétique » : le signal total émanant de la tumeur est réparti sur un plus grand volume que le volume réel de la tumeur, qui correspond à tout le volume visité par la tumeur au cours du mouvement. En conséquence, la concentration du traceur est sous-estimée, puisque le volume dans lequel se trouve le traceur est surestimé [10]. De ce fait, les valeurs de SUV sont elles-mêmes sensiblement affectées par la présence de mouvement [11]. En outre, cette sous-estimation dépend de la position de la tumeur (dans une région plus ou moins mobile) et de l'amplitude du mouvement, et est donc difficilement prévisible. Des techniques de prise en compte du mouvement respiratoire, notamment par synchronisation des acquisitions TEP à la respiration, commencent à apparaître [12]. Lorsque ces techniques seront disponibles en routine, il sera nécessaire d'étudier la variation des valeurs de SUV mesurées dans les tumeurs mobiles (par exemple dans les tumeurs pulmonaires) suivant que le mouvement sera compensé ou non, et suivant la méthode de compensation utilisée.

3.4. Correction de volume partiel

L'effet de volume partiel résulte de la résolution spatiale limitée dans les images TEP reconstruites. La résolution spatiale limitée produit un étalement du signal dans les images : par exemple, l'image d'un point est une tache. La quantité totale de signal est préservée, mais le signal est réparti sur un plus grand volume. Par conséquent, l'intensité maximale du signal est sous-estimée. L'effet de volume partiel produit une sous-estimation de l'activité dans les structures hyperfixantes dont la dimension est inférieure à environ trois fois la résolution spatiale dans les images reconstruites [13]. Par exemple, si la résolution spatiale dans les images TEP reconstruites est voisine de 8 mm, alors, les tumeurs dont la plus grande dimension est inférieure à 2,4 cm seront sensiblement affectées par l'effet de volume partiel, et la concentration d'activité dans ces tumeurs sera sous-estimée. La sous-estimation de l'intensité maximale du signal par le processus d'étalement est d'autant plus importante que la tumeur est petite. Ainsi, sans correction de volume partiel, des tumeurs de différentes tailles mais de même concentration seront vues avec des concentrations différentes. L'effet de volume partiel peut introduire des biais très importants, supérieurs à 50 % [8,14,15], dans l'estimation de la concentration de traceur dans les tumeurs, et ces biais sont difficilement prévisibles, car ils dépendent de la taille de la tumeur, de l'activité environnante, et de la résolution spatiale dans les images reconstruites. Des études suggèrent que la prise en compte de la taille des tumeurs dans l'estimation des SUV améliore la fiabilité des mesures de SUV [16]. Des techniques de correction de volume partiel plus sophistiquées améliorent et réduisent indiscutablement les biais d'estimation de la concentration de radiotraceur [17,18]. Avec le mouvement, l'effet de volume partiel est incontestablement le phénomène qu'il faut traiter en priorité pour espérer mesurer plus justement la concentration de FDG dans les tumeurs. Malheureusement, aucune méthode de correction de volume partiel n'est actuellement proposée sur les consoles des constructeurs.

3.5. Optimisation de la reconstruction tomographique

L'algorithme de reconstruction tomographique mis en œuvre et les paramètres qu'il utilise (par exemple, nombre d'itérations, filtre) conditionnent directement la résolution spatiale des images reconstruites et le niveau de bruit dans ces images. Or, ces caractéristiques des images affectent l'intensité du signal mesuré au niveau de la tumeur, qu'elle soit estimée en considérant la valeur de pixel maximale (auquel cas la mesure est essentiellement sensible au niveau de bruit dans les images) ou en considérant la valeur moyenne dans une région (auquel cas la mesure est surtout sensible à la résolution spatiale, via l'effet de volume partiel). Les valeurs de SUV mesurées dépendent donc de la reconstruction utilisée [19–21], et cela est d'autant plus vrai que la mesure s'effectue à partir de la valeur du pixel présentant la valeur la plus élevée dans la tumeur, très sensible au niveau de bruit dans les images (cf Section 3.6).

3.6. Méthode de mesure et de tracé de régions d'intérêt pour estimer le SUV

Il n'existe actuellement pas de consensus sur la meilleure façon de mesurer la concentration d'activité dans une tumeur, et en particulier sur la région d'intérêt à considérer pour effectuer cette mesure. Une approche classique consiste à considérer la valeur maximale mesurée dans la tumeur. Cette approche a l'avantage de réduire l'effet de volume partiel, puisqu'en l'absence de bruit dans les images, la valeur maximale est la valeur sous-estimant le moins la valeur réelle de la fixation. Malheureusement, les images sont bruitées. Par conséquent, la valeur maximale mesurée peut être soit supérieure soit inférieure à la valeur non bruitée, et à la valeur réelle de fixation. Le biais dépend donc fortement du niveau de bruit. Pour limiter la sensibilité des mesures au bruit, une approche alternative consiste à mesurer la valeur moyenne de la fixation dans une région « tumorale ». La difficulté est alors de délimiter cette région « tumorale », et plusieurs méthodes ont actuellement cours. Cette région peut être définie comme incluant tous les pixels dont la valeur est supérieure à X % de la valeur maximale dans la tumeur (où X est typiquement compris entre 50 et 75). Elle peut aussi être tracée manuellement, soit sur les images TEP, soit sur la tomодensitométrie et être ensuite reportée sur les images TEP. La manière de définir la région a un impact direct sur les valeurs de fixation mesurées, et donc sur le SUV, avec des écarts qui peuvent aller jusqu'à 50 % entre les valeurs obtenues pour différentes régions d'intérêt [15,21].

Tous les phénomènes évoqués ci-dessus (correction de l'atténuation, de la diffusion, du mouvement, de l'effet de volume partiel, technique de reconstruction tomographique et méthode de mesure de la fixation) affectent directement les valeurs de fixation estimées, et donc les valeurs de SUV. Le cumul de ces sources de biais et d'imprécision fait que les valeurs de SUV estimées peuvent varier significativement selon le protocole d'acquisition des données, de reconstruction et de mesure [8,15]. Cette variabilité est dommageable puisqu'elle perturbe les études multicentriques, ou les méta-analyses de résultats. Pour améliorer cette situation, une approche simple et qui pourrait cependant s'avérer efficace consisterait à réaliser systématiquement une mesure sur un fantôme standard, contenant par exemple des sphères de différentes tailles simulant des tumeurs, plongées dans un niveau d'activité moindre. L'acquisition des images d'un tel fantôme, et la reconstruction des images, dans des conditions identiques à celles réalisées chez les patients, permettraient de caractériser précisément les biais affectant les mesures de fixation dans les conditions d'opération en clinique. Le fait de citer systématiquement les résultats de telles mesures, avant de rapporter les résultats de mesures effectuées chez des patients, permettrait au moins d'éclairer l'interprétation des résultats. Idéalement, ces mesures pourraient même être utilisées pour « normaliser » les résultats avant de les inclure dans une étude multicentrique ou une méta-analyse. Une approche allant dans ce sens reste cependant à proposer. Sans une telle normalisation, il est évident que la puissance des études multicentriques et des méta-analyses est considérablement réduite

par la dispersion des résultats induite par la variété des méthodes d'acquisition et de traitement des données TEP.

4. Détermination du métabolisme du glucose à partir de la fixation du radiotracer mesurée dans le tissu d'intérêt

On comprend aisément que la fixation du radiotracer dans le tissu d'intérêt, et donc le taux de métabolisme du glucose, dépendent de la quantité de radiotracer mis à disposition de ce tissu. Ainsi, pour interpréter une fixation, il est nécessaire de la normaliser par cette quantité. C'est le rôle du dénominateur dans la formule du SUV (Eq. (1)). Cette normalisation est extrêmement simple dans la définition classique du SUV, puisque la fixation est rapportée directement à la quantité de traceur administré au patient divisée par le poids du patient. Pour mieux appréhender le caractère simpliste de cette normalisation, il est nécessaire de revenir au modèle exact de la distribution du traceur, ici le FDG, dans l'organisme, qui décrit le lien entre la fixation tumorale et le métabolisme du FDG. L'examen de ce modèle permet de comprendre les simplifications, et leurs conséquences, qui conduisent à la définition du SUV.

4.1. Le modèle de mesure du métabolisme du glucose

La méthode la plus précise pour estimer correctement le métabolisme du glucose nécessite d'une part d'acquérir une série d'images au cours du temps, pour mesurer l'évolution du traceur dans la tumeur, et d'autre part de mesurer le FDG mis à disposition de la tumeur via des prélèvements artériels répétés.

Rappelons que même en se donnant les moyens de résoudre ce modèle, via l'acquisition d'une série d'images dynamiques et la mesure de la fonction d'entrée artérielle, si les mesures de concentration de FDG sont biaisées par les phénomènes explicités à la Section 3, alors, les résultats de l'analyse cinétique, aussi sophistiquée soit-elle, seront aussi biaisés.

Une description complète du processus de métabolisme du glucose nécessite un modèle impliquant quatre constantes d'échange, qui sont respectivement k_1 et k_2 , décrivant le transport du FDG vers et en dehors de membranes cellulaires ou des capillaires, k_3 représentant le taux de phosphorylation du FDG, et k_4 correspondant au taux, supposé constant, de déphosphorylation du FDG [22]. En outre, une constante localisée (LC pour « lumped constant », sans dimension) doit aussi être intégrée au modèle pour rendre compte de la différence de transport et de phosphorylation existant entre le glucose et le FDG (cf Section 5). La constante de déphosphorylation est le plus souvent négligée, ce qui est légitime dans les tumeurs où l'activité phosphatase est faible. De plus, il a été montré que la prise en compte de k_4 conduit à une surestimation de taux de métabolisme du glucose quand le modèle est appliqué à un tissu hétérogène (ce qui est toujours le cas en pratique) en l'absence de déphosphorylation [22]. Le modèle à trois constantes d'échange (ne rendant pas compte de

la déphosphorylation) permet d'exprimer la concentration de FDG dans la région d'intérêt ($\text{kBq}\cdot\text{mL}^{-1}$) à un instant t par :

$$\text{FDG}(t) = K_i^* \int_0^t C_b(\tau) d\tau + V_b C_b(t) \quad (2)$$

où K_i^* est le débit entrant net du FDG en min^{-1} ($K_i^* = k_1 k_3 / (k_2 + k_3)$), $C_b(t)$ représente la concentration sanguine de FDG à un instant t ($\text{kBq}\cdot\text{mL}^{-1}$), et V_b représente la fraction de volume sanguin dans la région d'intérêt (sans dimension). Le taux de métabolisme du glucose K_i ($\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) se déduit du taux de métabolisme du FDG, K_i^* (en min^{-1}), en divisant par la constante localisée LC et en prenant en compte la concentration plasmatique de glucose C_{glu} ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) :

$$K_i = C_{\text{glu}} K_i^* / \text{LC} \quad (3)$$

La détermination pratique du taux de métabolisme du glucose consiste à ajuster les mesures de concentrations de FDG à différents instants $\text{FDG}(t)$ dans la région d'intérêt au modèle décrit par l'Eq. (2), puis à appliquer l'Eq. (3).

Il faut souligner que ce modèle suppose l'homogénéité des tissus dans la région d'intérêt considérée. Cependant, les régions tumorales sont généralement très hétérogènes, incluant notamment des cellules tumorales, des cellules normales, des structures vasculaires et des tissus nécrosés. Il est possible de complexifier le modèle décrit ci-dessus pour prendre en compte l'hétérogénéité [23,24], mais l'apport de ces modèles reste encore à prouver.

La résolution du modèle cinétique ci-dessus est actuellement l'approche la plus complète pour décrire le métabolisme du glucose. Elle donne en particulier accès aux paramètres k_1 , k_2 , k_3 et k_4 . Cependant, elle est difficile à mettre en pratique compte tenu de la nécessité de mesurer la fonction d'entrée artérielle $C_b(t)$, et de réaliser une acquisition d'images dynamique pour mesurer l'évolution de la concentration de FDG au cours du temps $\text{FDG}(t)$. C'est la raison pour laquelle le SUV a été proposé pour estimer plus simplement le taux de métabolisme du glucose.

4.2. Du taux de métabolisme du glucose au SUV

Le passage du taux de métabolisme du glucose tel que mesuré par l'analyse cinétique complète décrite ci-dessus au SUV implique un certain nombre de simplifications. La description de ces simplifications permet de comprendre la perte d'informations concernant le taux de métabolisme du glucose consécutive à l'usage du SUV. Quatre simplifications majeures sous-tendent le calcul des SUV.

Une première simplification consiste à ignorer l'évolution temporelle de la fixation du FDG dans la tumeur, et à supposer qu'au moment où on réalise l'examen, la fixation de FDG mesurée représente la quantité de FDG piégée dans la tumeur. Or, cette fixation continue le plus souvent à augmenter longtemps après les 60 minutes qui séparent généralement l'injection du moment de réalisation de l'examen [25,26]. Par

conséquent, dans la pratique de routine actuelle, la mesure de SUV dépend généralement de l'instant auquel on réalise l'examen.

Une seconde simplification consiste à supposer que la fixation de FDG mesurée correspond au FDG métabolisé (c'est-à-dire phosphorylé), c'est-à-dire à négliger le deuxième terme de l'Eq. (2). Or, la fixation mesurée reflète à la fois le FDG métabolisé mais aussi le FDG non métabolisé, qui se trouve par exemple dans le sang irriguant la tumeur, dans les espaces intercellulaires, ou même dans les cellules. Si les images étaient acquises plusieurs heures après l'injection du traceur, il est probable que cette quantité de FDG non métabolisée serait négligeable, mais 60 minutes après l'injection, ce n'est pas toujours le cas, puisqu'elle peut varier entre 6 % et plus de 60 % [27].

La simplification la plus grossière concerne l'estimation de la quantité de FDG disponible à la tumeur lorsque l'examen est réalisé, c'est-à-dire l'estimation du terme intégral de l'Eq. (2). Lors du calcul du SUV classique (Eq. (1)), on suppose simplement que tous les tissus non tumoraux consomment une quantité totale de FDG proportionnelle au poids du patient. Il s'agit évidemment d'une approximation. Par exemple, la graisse consomme moins de FDG que les autres tissus. Par conséquent, pour deux patients de poids identiques présentant une tumeur de même activité glycolytique, davantage de FDG sera rendu disponible à la tumeur chez le patient présentant le plus de graisse, et les SUV mesurés seront donc plus élevés que chez le patient présentant moins de graisse. C'est la raison pour laquelle il a été proposé de normaliser le SUV non plus par le poids du patient, mais par sa masse maigre [28,29], mais cette solution s'est également révélée peu satisfaisante [30]. Kim et al. [31] ont aussi observé que le SUV classique (Eq. (1)) était systématiquement plus élevé chez les sujets corpulents que chez les sujets minces. Ils ont ainsi introduit une normalisation du SUV non plus par le poids, mais par la surface corporelle, solution qui a été étudiée plus avant notamment dans le contexte pédiatrique [32].

Diverses études mettent bien en évidence la consommation variable de FDG en fonction du type de tissus [33,34], démontrant le caractère approximatif d'une normalisation prenant en compte uniquement la dose et le poids du patient, indépendamment de la composition des tissus.

En outre, au niveau des cellules, il y a compétition entre la consommation du glucose endogène et du FDG. Par conséquent, les fixations de FDG observées dépendent du taux de glucose sanguin (Eq. (1) et (3)). Si le taux de glucose sanguin est élevé, les fixations de FDG seront moindres que pour un patient à jeun [35,36]. Le SUV classique ne prend pas en compte la concentration plasmatique en glucose, contrairement au modèle cinétique complet. Différentes méthodes ont cependant été proposées pour normaliser le SUV en prenant en compte la concentration plasmatique en glucose [37,38], mais aucune d'elle n'est adoptée de façon systématique.

En résumé, la normalisation de la fixation tumorale de FDG par la quantité de FDG disponible à la tumeur estimée comme étant le rapport entre dose injectée et poids est grossière. D'autres normalisations plus sophistiquées, mais empiriques,

ont été proposées. Des études suggèrent cependant que l'impact de cette normalisation est modeste [38]. Il a été rapporté que la prise en compte du taux de glucose sanguin est le facteur qui affecte le plus les valeurs de SUV [38].

Enfin, la constante localisée, qui rend compte des différences entre métabolisme du glucose et métabolisme du FDG (cf Section 5) est totalement ignorée dans l'expression du SUV.

Le taux de métabolisme du glucose estimé par l'analyse cinétique complète et le SUV sont en quelque sorte les deux extrêmes, en termes de complexité d'estimation, pour caractériser le taux de métabolisme du glucose. Le premier requiert un protocole d'examen complexe, mais fournit des informations précises quant au métabolisme du glucose, tandis que le second ne nécessite qu'une acquisition statique, sans prélèvement artériel, mais néglige nombres d'effets affectant la mesure. Des méthodes de complexité intermédiaire ont donc été proposées, pour tenter d'atteindre un meilleur compromis entre complexité de mise en œuvre et qualité de la caractérisation du métabolisme du glucose : ce sont les analyses cinétiques simplifiées.

4.3. Les alternatives au SUV et à l'analyse cinétique complète : les analyses cinétiques simplifiées

Différentes méthodes d'analyse cinétique simplifiées ont été décrites dans la littérature [39]. Elles diffèrent par les hypothèses sur lesquelles elles reposent, hypothèses dont le but est de réduire les mesures nécessaires à leur mise en œuvre. Nous présentons ici deux exemples de complexité de mise en œuvre décroissante : la méthode de Patlak [40] et la méthode de Hunter [41]. D'autres méthodes d'analyse simplifiée ont été décrites [42,43]), mais aucune n'a réellement réussi à supplanter l'usage du SUV, la méthode alternative la plus courante restant l'analyse de Patlak.

4.3.1. Méthode de Patlak [40]

La méthode de Patlak est sans doute la méthode d'analyse cinétique simplifiée la plus connue. Elle ne fait en effet guère plus d'approximations que la méthode d'analyse cinétique complète, mais c'est une méthode d'analyse graphique dont la mise en œuvre est beaucoup plus simple que celle de la méthode d'analyse cinétique complète. Elle néglige la déphosphorylation du FDG, alors qu'il est possible de la prendre en compte avec la méthode d'analyse cinétique complète utilisant le modèle à quatre constantes d'échange. Cependant, comme la méthode d'analyse cinétique complète, elle rend compte de la fonction d'entrée artérielle spécifique au patient (mesurée par un prélèvement artériel), de l'évolution de la fixation tumorale dans le temps (mesurée par une acquisition d'images au cours du temps) et du FDG non métabolisé (estimé par la méthode). La méthode consiste simplement à représenter la concentration de traceur dans la région d'intérêt, $FDG(t)$, divisée par la concentration sanguine de FDG, $C_b(t)$ (membre de gauche en gras dans l'Eq. (4)), en fonction de l'intégrale de cette dernière concentration entre l'administration du traceur et l'instant t

divisée par $C_b(t)$ (en gras dans le membre de droite de l'Eq. (4)), ce qui donne, d'après l'Eq. (2) :

$$\mathbf{FDG}(t)/C_b(t) = K_i^* \int_0^t C_b(\tau) d\tau / C_b(t) + V_b \quad (4)$$

Le nuage de points obtenu met en évidence une relation linéaire entre les quantités représentées en gras dans l'Eq. (4). En ajustant la portion de courbe linéaire par une droite, on obtient les paramètres K_i^* (débit entrant net du FDG en min^{-1}) et V_b (fraction de volume sanguin dans la région d'intérêt). Contrairement à la méthode d'analyse cinétique complète, l'approche de Patlak ne permet pas d'individualiser k_1 , k_2 et k_3 . Cependant, bien qu'elle nécessite aussi que soient mesurées la fonction d'entrée artérielle et une série d'images dans le temps, elle reste plus simple à mettre en œuvre que l'analyse cinétique complète : la cadence d'acquisition des images dynamiques peut être moins intense (toutes les cinq minutes par exemple), et l'ajustement linéaire de la courbe est robuste vis-à-vis du bruit (alors que les méthodes de régression non linéaire mises en œuvre pour résoudre directement le modèle cinétique sont très sensibles au bruit). Cette robustesse par rapport au bruit permet même de réaliser le calcul de la pente K_i^* pixel par pixel, et d'obtenir ainsi des images paramétriques du débit entrant net de FDG. Le taux de métabolisme du glucose est déduit des K_i^* comme pour la méthode d'analyse cinétique complète, en utilisant l'Eq. (3).

4.3.2. Méthode SKM (simplified kinetic analysis) de Hunter [41]

Le principal attrait de cette méthode par rapport à la méthode de Patlak est qu'elle ne nécessite pas d'acquisition TEP dynamique. Sa mise en œuvre requiert uniquement l'acquisition d'une image statique, entre 45 et 60 minutes post-injection, et le prélèvement tardif (55 minutes post-injection environ) d'un échantillon sanguin veineux, pour estimer la fonction d'entrée artérielle. L'hypothèse permettant de se limiter à ces mesures est que l'intégrale β de la fonction d'entrée artérielle entre le moment de l'injection et la réalisation de l'examen peut être calculée uniquement à partir de la dose injectée au patient, de son poids, et de la concentration de FDG mesurée dans l'échantillon sanguin veineux (C_b tardif). En outre, le FDG non métabolisé et la constante localisée sont négligées. Sous ces hypothèses, et d'après l'Eq. (2) (dans laquelle le deuxième terme de droite est nul puisqu'on néglige le FDG non métabolisé), le taux de métabolisme du glucose est estimé par

$$K_i = C_{\text{glu}} \text{FDG}(t) / \beta(\text{poids, dose injectée, } C_b \text{ tardif}) \quad (5)$$

Cette méthode est relativement séduisante car, outre sa simplicité d'implémentation, elle tente de rendre compte de la quantité de FDG disponible à la tumeur au moment de l'examen. Cependant, l'absence de prise en compte du FDG non métabolisé reste insatisfaisante. La méthode SKM-M proposée plus récemment par Sundaram et al. [43] est une variante de la méthode SKM qui permet de prendre en compte le FDG non métabolisé, au prix de l'acquisition de plusieurs

images mesurées tardivement (au moins 25 minutes après l'injection). Comme SKM, elle repose sur une estimation approximative de l'intégrale de la fonction d'entrée artérielle. Elle est donc de complexité intermédiaire entre l'analyse de Patlak et la méthode SKM.

En résumé, des modèles cinétiques relativement précis ont été décrits pour caractériser le taux de métabolisme du glucose à partir d'examen TEP au FDG. Cependant, le protocole d'examen permettant de résoudre ces modèles est lourd, et difficile à mettre en œuvre en routine clinique. Des index de substitution ont donc été proposés pour estimer le taux de métabolisme du glucose, moins précis mais plus faciles à estimer à partir de protocoles d'acquisition simples. Le SUV est l'index de substitution le plus simple, d'où son utilisation fréquente, même si ses lacunes sont bien documentées, et font craindre qu'il soit impossible de caractériser précisément le comportement biologique des tumeurs en se limitant à cet index. Actuellement, la tendance est soit de chercher à caractériser précisément le taux de métabolisme du glucose, en faisant le plus souvent appel à la méthode de Patlak, qui ne fait que négliger la déphosphorylation du FDG par rapport au modèle cinétique complet, soit de chercher la simplicité, en utilisant le SUV. Les méthodes de complexité intermédiaire [41–43] n'ont pas réussi à s'imposer, sans doute parce qu'elles représentent des compromis insatisfaisants entre complexité de mise en œuvre et gain en fiabilité des paramètres estimés [44].

5. Les limites du traceur

Même si on savait mesurer précisément la quantité de FDG métabolisé, cette mesure ne représenterait pas directement le métabolisme du glucose, du fait de la constante localisée. En effet, le métabolisme du FDG n'est pas identique au métabolisme du glucose pour deux raisons. D'une part, le FDG traverse plus facilement la membrane cellulaire que le glucose. D'autre part, dans la cellule, le FDG est phosphorylé moins rapidement que le glucose. Ces deux différences sont prises en compte en introduisant une constante « localisée » dans le modèle de mesure du métabolisme du glucose [22]. Dans le cas de l'imagerie des tumeurs, on suppose implicitement que cette constante localisée est identique dans toute la tumeur et reste inchangée au cours du temps. Si cette constante localisée est modifiée sous thérapie par exemple, alors, les différences de FDG métabolisé observées ne reflètent plus correctement les modifications de consommation de glucose par les cellules. De même, si la constante localisée n'est pas identique dans toute la tumeur, alors la distribution de FDG dans le volume tumoral ne reflète plus exactement la distribution de consommation de glucose par les cellules. La mise en évidence de la variabilité de cette constante localisée en imagerie cardiaque ou cérébrale [45], et le fait que cette constante dépende du taux de glucose sanguin et de la concentration en insuline, justifient que l'on s'interroge sur le caractère invariable de cette constante en imagerie tumorale. De ce fait, la seule mesure du FDG métabolisé n'est pas nécessairement suffisante pour appréhender correctement le métabolisme du glucose.

La consommation de glucose ne suffit pas à caractériser la consommation en énergie des cellules. En effet, le mécanisme énergétique de la cellule dépend aussi d'autres substrats, comme les acides gras ou le lactate. En outre, la quantité d'énergie produite par molécule de glucose consommée par la cellule dépend d'autres paramètres, tels que l'oxygénation de la cellule, voire l'état de différenciation cellulaire. Par conséquent, si la consommation de glucose est un index utile, il n'est très certainement pas suffisant pour caractériser précisément la consommation en énergie des cellules.

L'accumulation de FDG résulte d'une activité glycolytique accrue et est donc associée, en imagerie tumorale, à la croissance tumorale. Cependant, le FDG est avant tout un traceur de la glycolyse et n'est en aucun cas un marqueur spécifiquement tumoral. Par exemple, le métabolisme glucidique peut être augmenté uniquement par un processus inflammatoire [46]. En outre, le tissu tumoral n'est pas homogène, et contient généralement des îlots de cellules tumorales et de cellules normales, des structures vasculaires ainsi que des tissus nécrotiques. Les mesures de fixation de FDG ne sont que des mesures moyennes, qui rendent compte indirectement de cette hétérogénéité. Seul, un modèle cinétique plus sophistiqué permet de rendre compte de ces hétérogénéités [22]. La valeur de la résolution de ce modèle n'a pas encore été clairement établie en oncologie.

6. Pourquoi le SUV est-il quand même utile ?

Compte tenu de toutes les réserves émises ci-dessus quant à la fiabilité et la représentativité du SUV, on peut se demander par quel miracle il rend des services. La réponse est connue. C'est grâce à son pouvoir de normalisation qu'il facilite l'interprétation semi-quantitative des images. En effet, même si la normalisation sous-jacente au calcul du SUV est grossière, elle est tout de même largement préférable à l'absence de normalisation. L'expression des images en échelle SUV rend comparables des images acquises chez différents patients, et des images acquises chez un patient à différents stades de la prise en charge thérapeutique. La normalisation n'est certes pas parfaite, pour toutes les raisons exposées ci-dessus, mais elle réduit tout de même considérablement la variabilité inter-patients et inter-examens. Cependant, il a bien été montré que l'analyse de l'évolution du SUV en cours de thérapie ne conduisait pas nécessairement aux mêmes conclusions que l'analyse de l'évolution du débit entrant net de FDG tel que caractérisé par la méthode de Patlak, notamment du fait de l'évolution au cours de la thérapie de la proportion de FDG non métabolisé présent au niveau de la tumeur [27]. Le SUV reste donc un index simpliste pour caractériser le métabolisme du glucose.

Une seconde raison pour laquelle le SUV est utile dans certaines circonstances est que si on considère des données acquises systématiquement de la même façon, reconstruites avec le même protocole, et à partir desquelles le SUV est toujours estimé avec la même méthode, une partie des sources de variabilité des biais affectant l'estimation des SUV est contrôlée. Or, des mesures biaisées peuvent être utiles pour la classification de patients, dès lors que le biais est relativement

constant. Ainsi, dans un service où la façon d'acquérir et de traiter des images est toujours la même, le SUV, même s'il est biaisé (et si le biais dépend de la taille et de l'environnement de la tumeur), a une variabilité réduite par rapport à la variabilité affectant les mesures de SUV réalisés par différents services opérant dans des conditions différentes.

Une troisième raison pour laquelle le SUV est utile d'un point de vue pratique est qu'il est presque systématiquement rapporté dans les études. Par conséquent, il permet les méta-analyses, qui seraient impossibles en l'absence d'un tel index. Cependant, cette réalité est perverse, car sans analyse critique des limites sous-jacentes à l'usage du SUV, et sans prendre en compte les multiples facteurs qui participent à la variabilité des SUV estimés, l'interprétation des méta-analyses peut être erronée. La seule hypothèse qui semble actuellement raisonnable est que si des méta-analyses faisant usage du SUV mettent en évidence des effets en dépit de la variabilité des biais affectant les valeurs de SUV utilisées dans la méta-analyse, c'est très probablement que l'effet existe, même sous une forme quantitativement différente. En revanche, s'il s'avère impossible de mettre en évidence un effet via une méta-analyse, il est très probablement hâtif de conclure que l'effet n'existe pas : la probabilité qu'il soit masqué par la grande variabilité affectant les mesures de SUV (ou du métabolisme du glucose) est loin d'être négligeable.

7. Conclusion

Le SUV est un index utile si on sait l'interpréter à sa juste valeur. Il est possible d'en améliorer la fiabilité, et donc probablement l'utilité, en mettant en œuvre un certain nombre de méthodes accessibles (standardisation du protocole de mesure, corrections, calibration). Cependant, par sa définition même, il ne représente qu'une approximation du taux de métabolisme du glucose, et une approximation plus grossière encore de la présence de cellules tumorales. Des méthodes d'analyse cinétique plus complexes doivent être mises en œuvre pour mieux appréhender le taux de métabolisme du glucose. Ces méthodes, aussi sophistiquées soient-elles, conduiront cependant à des estimées erronées si les mesures de fixation du traceur sont biaisées. Les perspectives d'amélioration de la caractérisation du taux de métabolisme du glucose concernent donc à la fois la mise à disposition de méthodes de correction (correction de volume partiel et correction de mouvement notamment), de méthodes de standardisation des mesures (par des acquisitions sur fantômes par exemple), et par le développement de protocoles d'examens utilisables en clinique à partir desquels il sera possible d'estimer précisément le taux de glucose métabolisé. Enfin, une meilleure compréhension des relations entre activité tumorale, consommation de glucose, perfusion et oxygénation des cellules facilitera aussi l'interprétation des examens TEP au FDG.

Références

- [1] Kenney JM, Marinelli LD, Woodard HQ. Tracer studies with radioactive phosphorus in malignant neoplastic disease. *Radiology* 1941;37:683–90.

- [2] Kubota K, Matsuzawa T, Ito M, et al. Lung tumor imaging by positron emission tomography using C11 L-methionine. *J Nucl Med* 1985;26:37–42.
- [3] Keyes JW. SUV standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836–9.
- [4] Bacharach SL, Sundaram SK. 18F-FDG in cardiology and oncology: the bitter with the sweet. *J Nucl Med* 2002;43:1542–4.
- [5] Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004;45:1431–4.
- [6] Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998;25:2046–53.
- [7] Kinahan PE, Alessio AM, Fessler JA. Dual energy CT attenuation correction methods for quantitative assessment of response to cancer therapy with PET/CT imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2006;5:319–27.
- [8] Feuardent J, Soret M, de Dreuille O, Foehrenbach H, Buvat I. Reliability of uptake estimates in FDG PET as a function of acquisition and processing protocols using the CPET. *IEEE Trans Nucl Sci* 2005;52:1447–52.
- [9] Zaidi H. Comparative evaluation of scatter correction techniques in 3D positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1813–26.
- [10] Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM, et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med* 2002;43:876–81.
- [11] Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, Pevsner A, Rosenzweig KE, Mageras G, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med* 2004;45:1287–92.
- [12] Lamare F, Cresson T, Savean J, Cheze Le Rest C, Reader AJ, Visvikis D. Respiratory motion correction for PET oncology applications using affine transformation of list mode data. *Phys Med Biol* 2007;52:121–40.
- [13] Kessler RM, Ellis JR, Eden M. Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8:514–22.
- [14] Soret M, Riddell C, Hapdey S, Buvat I. Biases affecting the measurements of tumor-to-background activity ratio in PET. *IEEE Trans Nucl Sci* 2002;49:2112–8.
- [15] Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effect of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standardized uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004;60:1519–27.
- [16] Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L, et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1639–47.
- [17] Soret M, Koulibaly PM, Darcourt J, Hapdey S, Buvat I. Quantitative accuracy of dopaminergic neurotransmission imaging using ¹²³I SPECT. *J Nucl Med* 2003;44:1184–93.
- [18] Soret M, Koulibaly PM, Darcourt J, Buvat I. Partial volume effect correction in SPECT for striatal uptake measurements in patients with neurodegenerative diseases: impact upon patient classification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1062–72.
- [19] Jaskowiak CJ, Bianco JA, Perlman SB, Fine JP. Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values. *J Nucl Med* 2005;46:424–8.
- [20] Schöder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW. Clinical implications of different reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med* 2004;45:559–66.
- [21] Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, Twisk JWR, Hoekstra CJ, Lammertsma AA. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:294–301.
- [22] Schmidt KC, Lucignani G, Sokoloff L. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET to determine regional cerebral blood glucose utilization: a re-examination. *J Nucl Med* 1996;37:394–9.
- [23] Schmidt K, Mies G, Sokoloff L. Model of kinetic behavior of deoxyglucose in heterogeneous tissues in brain: a reinterpretation of the significance of parameters fitted to homogeneous tissue models. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:10–24.
- [24] Wu HM, Huang SC, Choi Y, Hoh CK, Hawkins RA. A modeling method in heterogeneous tumor tissue. *J Nucl Med* 1995;36:297–306.
- [25] Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med* 1994;35:1308–12.
- [26] Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001;42:1412–7.
- [27] Freedman NMT, Sundaram SK, Kurdziel K, Carasquillo JA, Whatley M, Carson JM, et al. Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:46–53.
- [28] Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues in PET with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose: variation with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189:847–50.
- [29] Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff KW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* 1999;21:521–5.
- [30] Erselcan T, Turgut B, Dogan D, Ozdemir S. Lean body mass-based standardized uptake value, derived from a predictive equation, might be misleading in PET studies. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1630–8.
- [31] Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med* 1994;35:164–7.
- [32] Yeung HW, Sanches A, Squire OD, Macapinlac HA, Larson SM, Erdi YE. Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter. *Eur J Nucl Med* 2002;29:61–6.
- [33] Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnell M, Alavi A. Standardized uptake values of normal breast tissue with 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography: variations with age, breast density, and menopausal status. *Mol Imaging Biol* 2006;8:355–62.
- [34] Wang Y, Chiu E, Rosenberg J, Gambhir SS. Standardized uptake value atlas: characterization of physiological 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose uptake in normal tissues. *Mol Imaging Biol* 2007;9:83–90.
- [35] Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med* 1993;34:355–9.
- [36] Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371–7.
- [37] Wong CO, Thie J, Parling-Lynch KJ, Zakalik D, Margolis JH, Gaskill M, et al. Glucose-normalized standardized uptake value from 18F-FDG PET in classifying lymphomas. *J Nucl Med* 2005;46:1659–63.
- [38] Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C, et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997;38:1186–91.
- [39] Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJJ, et al. Monitoring response to therapy in cancer using [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000;27:731–43.
- [40] Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:1–7.
- [41] Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med* 1996;37:950–5.
- [42] Sadato N, Tsuchida T, Nakaumra S, Waki A, Uematsu H, Takahashi N, et al. Non-invasive estimation of the net influx constant using the standardized uptake value for quantification of FDG uptake of tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:559–64.
- [43] Sundaram SK, Freedman MT, Carasquillo JA, Carson JM, Whatley M, Libutti SK, et al. Simplified kinetic analysis of tumor 18F-FDG uptake: a dynamic approach. *J Nucl Med* 2004;45:1328–33.
- [44] Graham MM, Peterson LM, Hayward RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol* 2000;27:647–55.
- [45] Herrero P, Sharp T, Dence C, Haraden BM, Gropler RJ. Comparison of 1-¹¹C-glucose and 18F-FDG for quantifying myocardial glucose use with PET. *J Nucl Med* 2002;43:1530–41.
- [46] Hautzel H, Müller-Gärtner HW. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. *J Nucl Med* 1997;38:1384–6.