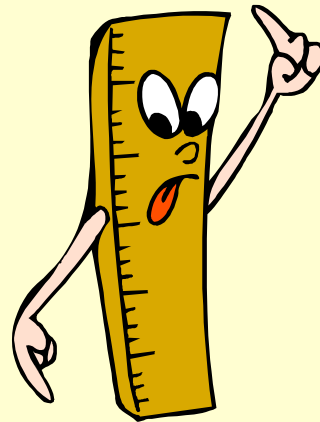


Index classiques de quantification en routine clinique TEP



Irène Buvat
Imagerie Moléculaire In Vivo (IMIV)
CEA – Service Hospitalier Frédéric Joliot
Orsay, France
irene.buvat@u-psud.fr
<http://www.guillemet.org/irene>

Objectifs

- Connaître les index « classiques » mesurés à partir d'images TEP et leurs définitions
- Comprendre le potentiel, l'utilité mais aussi les limites de chaque index
- Identifier les conditions à observer pour effectuer les mesures les plus fiables et reproductibles possibles

Trois familles d'index :
les valeurs de fixation normalisées (SUV)
les volumes métaboliquement actifs
la glycolyse totale de la lésion

Le SUV : définition et principe

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / "poids du patient (g)" de l'examen}}$$

Si 1/ le traceur se distribuait uniformément dans l'organisme
2/ la densité du patient valait 1 (1g = 1mL)

SUV = 1 dans tt l'organisme



SUV > 1, hyperfixation



La conversion des images en SUV permet de « normaliser » les images et de les rendre comparables d'un sujet à l'autre, et d'un examen à l'autre, puisque **la valeur attendue est toujours 1, qq soit l'activité injectée et la corpulence du sujet**

Calcul pratique du SUV : les méthodes de mesure disponibles

- SUV_{max}
- SUV_{mean}
- SUV_{peak}
- $SUV_{40\%}$
- SUL
- et bien d'autres...

S'y retrouver dans les méandres des appellations...

Calcul pratique du SUV : les méthodes de mesure disponibles

- SUV_{max}
- SUV_{mean}
- SUV_{peak}
- $SUV_{40\%}$
- SUL
- et bien d'autres...

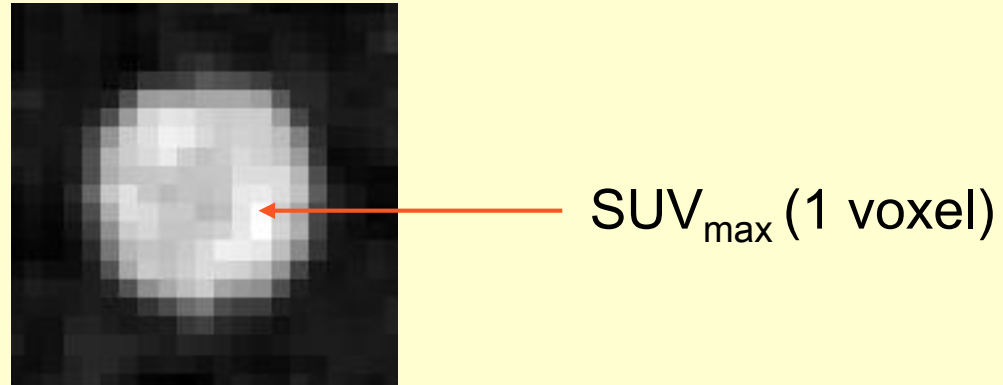
$$SUV = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) présente au moment de l'examen} / \text{“poids du patient (g)”}}$$

Calcul pratique du SUV : les méthodes de mesure disponibles

- SUV_{max}
- SUV_{mean}
- SUV_{peak}
- SUV_{40%}
- **SUL**
- et bien d'autres...

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / volume de distribution présente au moment de l'examen}}$$

Le plus connu : le SUV_{max}



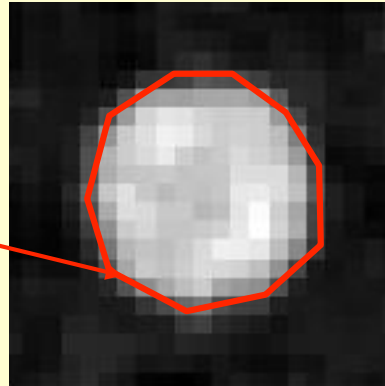
- non dépendant de l'utilisateur
- paramètre le moins sensible à l'EVP
- dépendant du protocole d'acquisition (nombre d'itérations, filtrage des images)
- « résumé » le métabolisme d'une tumeur à partir d'un voxel

Attention : quand les images sont filtrées, le SUV_{max} traduit davantage une moyenne dans une petite région qu'une valeur ponctuelle !

SUV_{max} sur une image très filtrée \sim SUV_{mean} sur une image non filtrée

Le SUV_{mean}

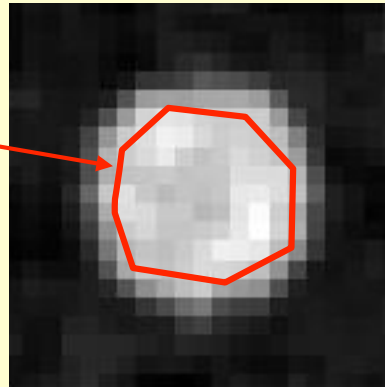
SUV_{mean} (SUV moyen dans une région tracée par l'utilisateur)



- reflète l'activité métabolique moyenne dans la tumeur
- dépend du contour
- affecté par le volume partiel en particulier dans les petites tumeurs
- ne rend pas compte des hétérogénéités de fixation

Des cas particuliers de SUV_{mean}

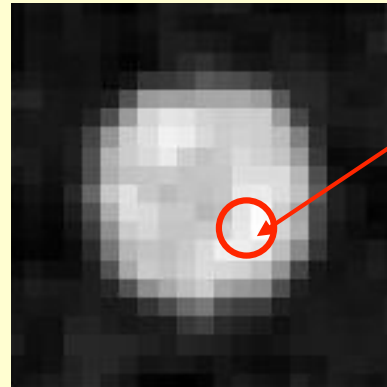
$SUV_{40\%}$ (SUV moyen dans une région tracée par seuil automatique, exprimé comme un pourcentage de la valeur max)



- c'est un cas particulier de SUV_{mean} , supprimant le caractère opérateur-dépendant
- le choix d'un seuil élevé réduit l'impact de l'EVP et rapproche du SUV_{max}
- le seuil de X% est arbitraire
- il n'existe pas de seuil universel (et certainement pas 42% !)
- ne rend pas compte des hétérogénéités de fixation

Il existe autant de SUV_{mean} que de manières de délimiter la tumeur !

Le SUV_{peak}



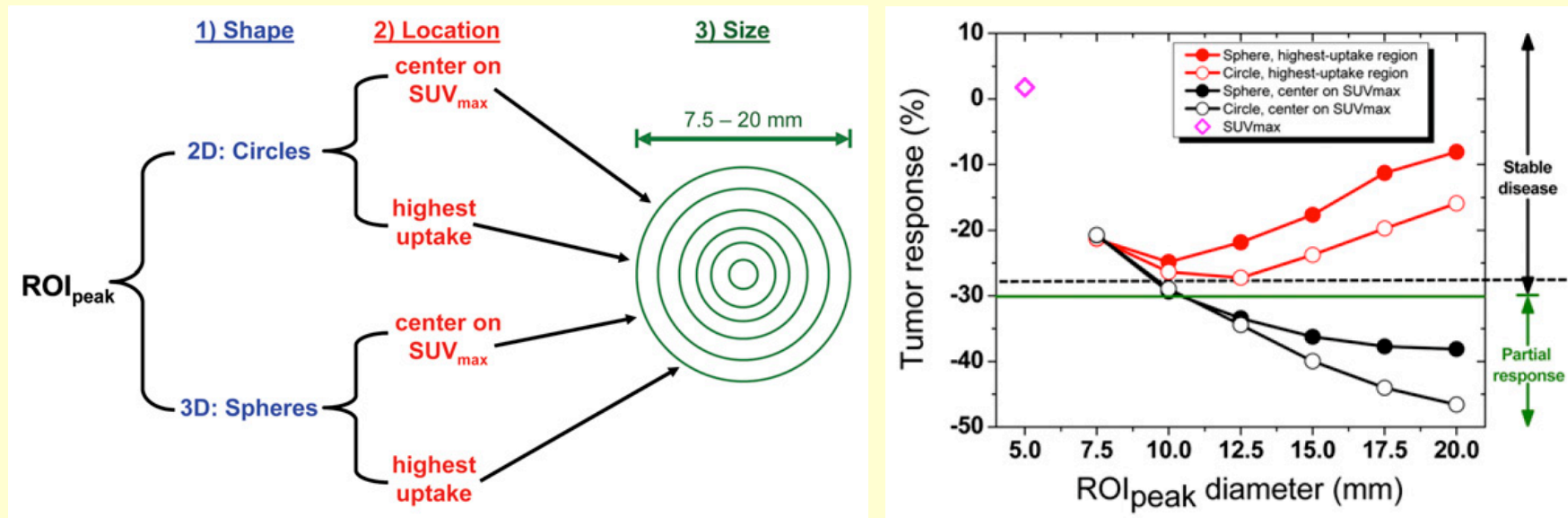
SUV_{peak} (tjrs le même nombre de voxels qq soit la tumeur, volume de 1 mL)

- reproductible si défini de façon non ambiguë.
- « bon » compromis entre SUV_{max} et SUV_{mean}
- la région est arbitraire
- ne rend pas compte des hétérogénéités de fixation

Attention : il existe plusieurs définitions de SUV_{peak} en fonction de la région considérée !

Le SUV_{peak}

- Les résultats dépendent évidemment de la définition :



- Par exemple (F18-FLT) : variation du SUV_{peak} dans la tumeur de -46% à +49% par rapport à la moyenne
- La taille de la ROI utilisée est le paramètre le plus critique
- La définition affecte aussi les valeurs des évolutions (en pourcentage) vues entre 2 examens, et possiblement la classification de la tumeur

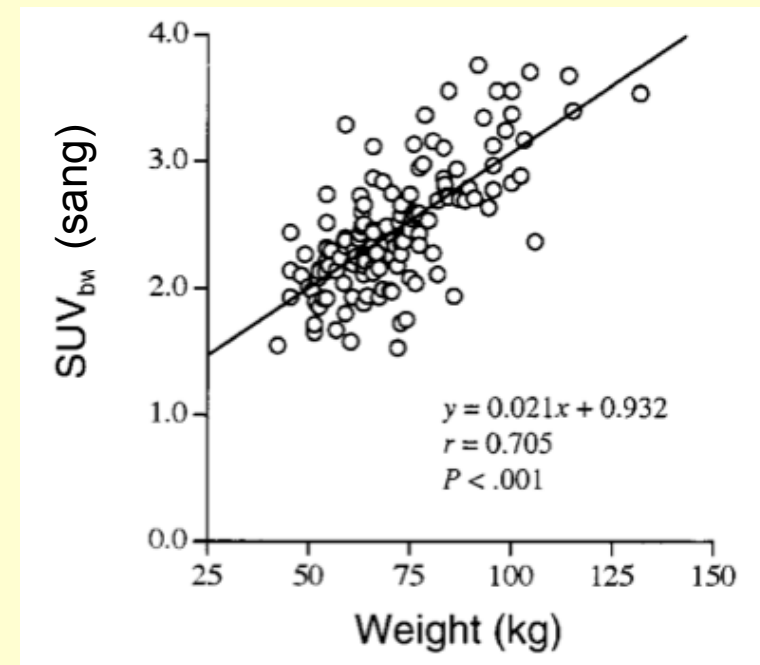
Vanderhoek et al, J Nucl Med 2012

Les autres normalisations du SUV

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / volume de distribution présente au moment de l'examen}}$$

Volume de distribution = poids du patient si sa masse volumique est de 1kg / litre.

Cette approximation est d'autant plus fautive que le patient est corpulent (tissu adipeux moins avide en FDG que le muscle), d'où l'idée d'introduire d'autres estimées du volume de distribution.



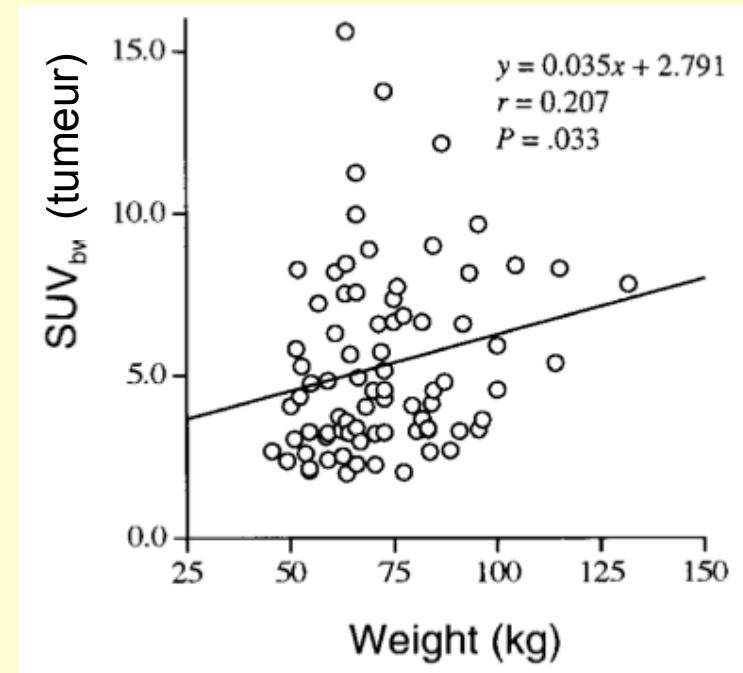
Sungarawa et al, Radiology 1999

Les autres normalisations du SUV

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / volume de distribution présente au moment de l'examen}}$$

Volume de distribution = poids du patient si sa masse volumique est de 1kg / litre.

Cette approximation est d'autant plus fautive que le patient est corpulent (tissu adipeux moins avide en FDG que le muscle), d'où l'idée d'introduire d'autres estimées du volume de distribution.



Sungarawa et al, Radiology 1999

Les autres normalisations du SUV

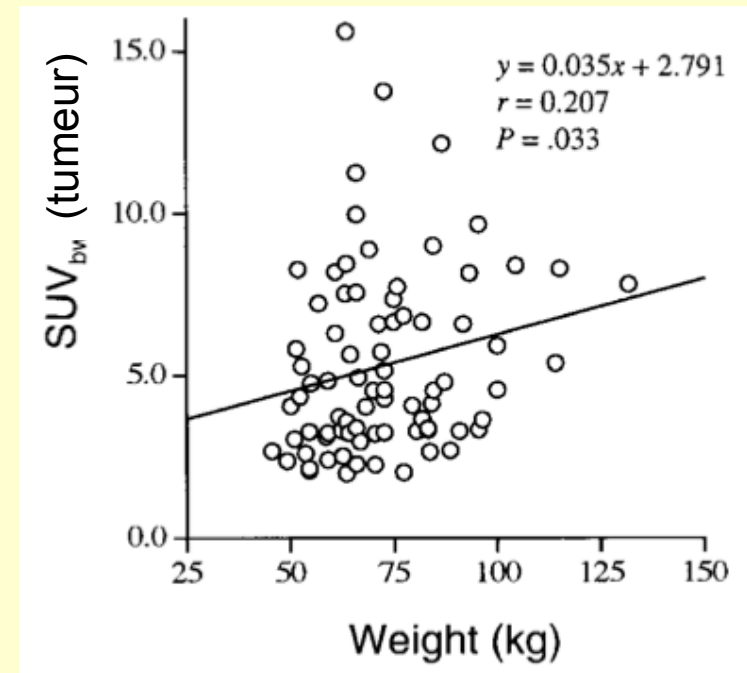
$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / volume de distribution présente au moment de l'examen}}$$

Volume de distribution = poids du patient si sa masse volumique est de 1kg / litre.

Cette approximation est d'autant plus fausse que le patient est corpulent (tissu adipeux moins avide en FDG que le muscle), d'où l'idée d'introduire d'autres estimées du volume de distribution.

2 alternatives « classiques » :

- La masse maigre
- La surface corporelle



Sungarawa et al, Radiology 1999

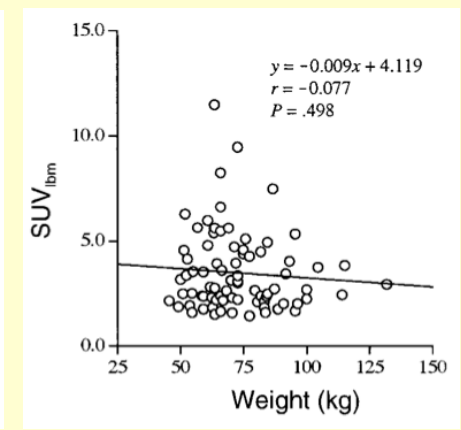
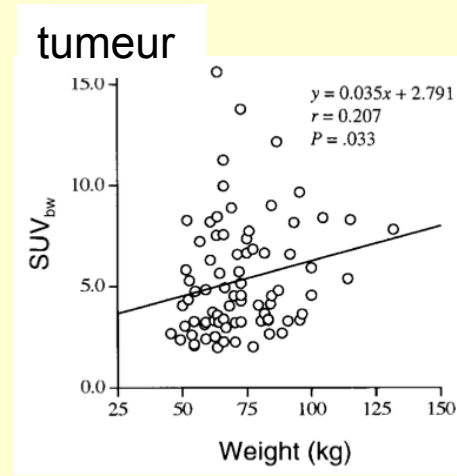
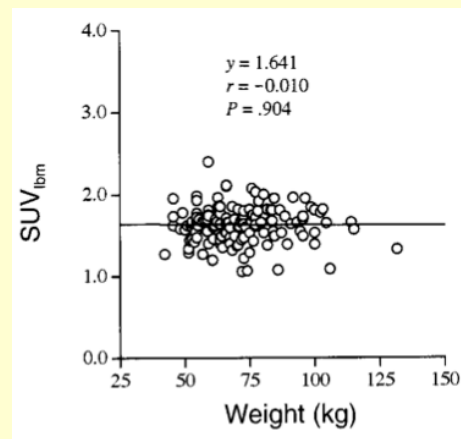
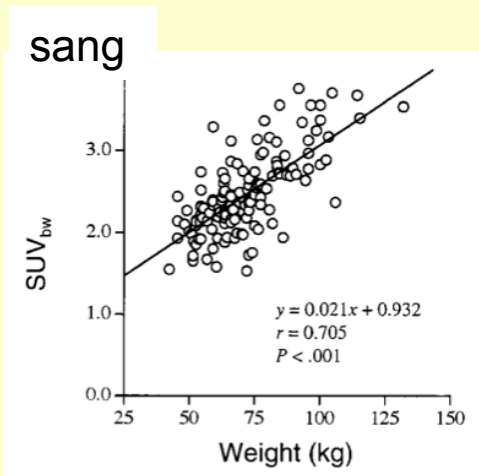
SUL : normalisation par la masse maigre

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / } \color{red}{\text{masse maigre}} \text{ présente au moment de l'examen}}$$

Attention, il existe d'autres formules pour estimer la masse maigre

Femmes : $\text{LBM (kg)} = 1,07 \times \text{poids (kg)} - 148 \times \frac{\text{poids}^2 \text{ (kg}^2\text{)}}{\text{taille}^2 \text{ (cm}^2\text{)}}$

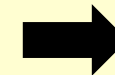
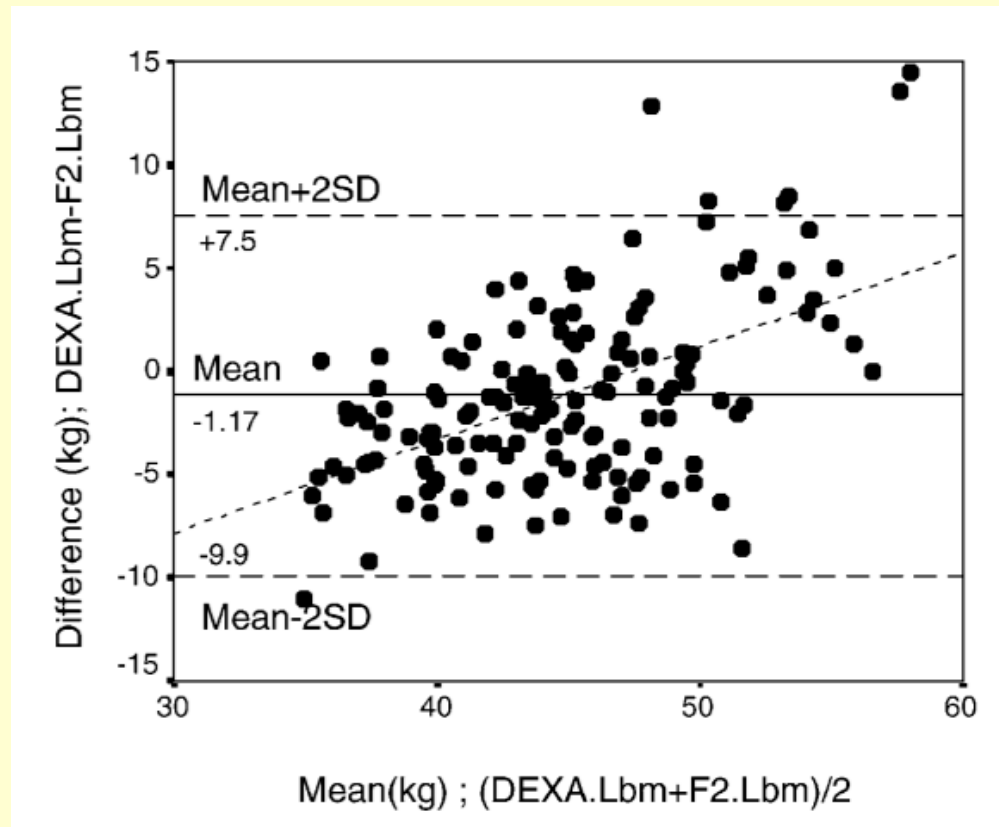
Hommes : $\text{LBM (kg)} = 1,10 \times \text{poids (kg)} - 120 \times \frac{\text{poids}^2 \text{ (kg}^2\text{)}}{\text{taille}^2 \text{ (cm}^2\text{)}}$



Sungarawa et al, Radiology 1999

SUL : normalisation par la masse maigre (2)

- L'estimation de la masse maigre par les formules précédentes est plus ou moins juste suivant les individus



Pour un SUV théorique de 2,5 chez un sujet de vrai LBM = 45 kg, cette variabilité peut conduire à des valeurs comprises entre 2,1 et 3,2

Erselcan et al, EJNM 2002

Attention, certaines formules de cet article sont erronées

DEXA = mesure de référence (absorption X à 2 énergies)

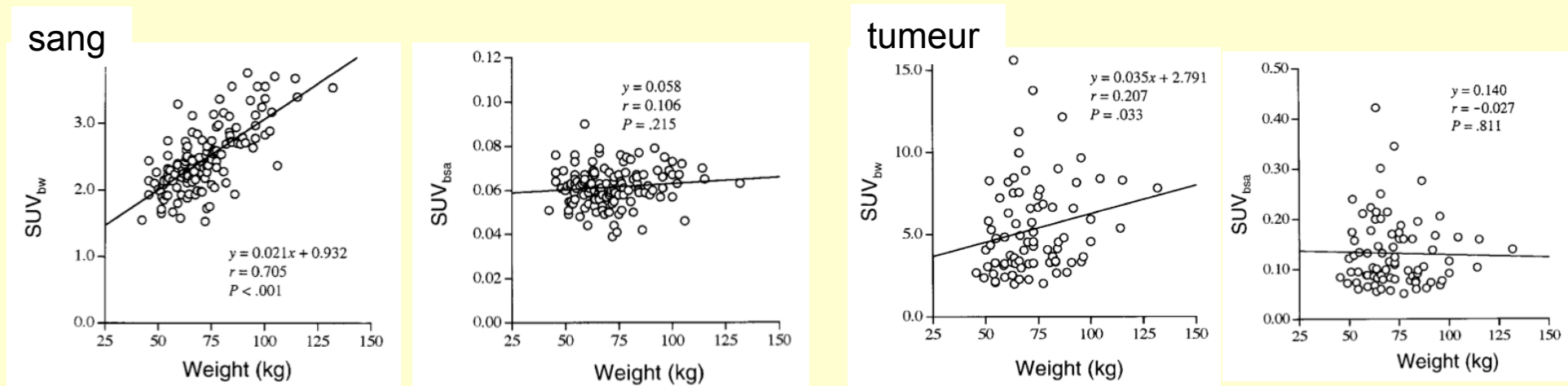
Idéalement, il faudrait mesurer la masse maigre chez chaque patient, par exemple à partir d'un CT corps entier ou partiel (*Chan et al, J Nucl Med 2012*)

SUV_{BSA} : normalisation par la surface corporelle

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) / surface corporelle présente au moment de l'examen}}$$

$$\text{BSA} = 0,00078 \times \text{poids (kg)}^{0,425} - \text{taille (cm)}^{0,725}$$

Formule de 1916 !



Sungarawa et al, Radiology 1999

En pratique, la plus grande valeur clinique des SUL ou SUV_{BSA} par rapport à SUV n'a pas été démontrée

Combinatoire

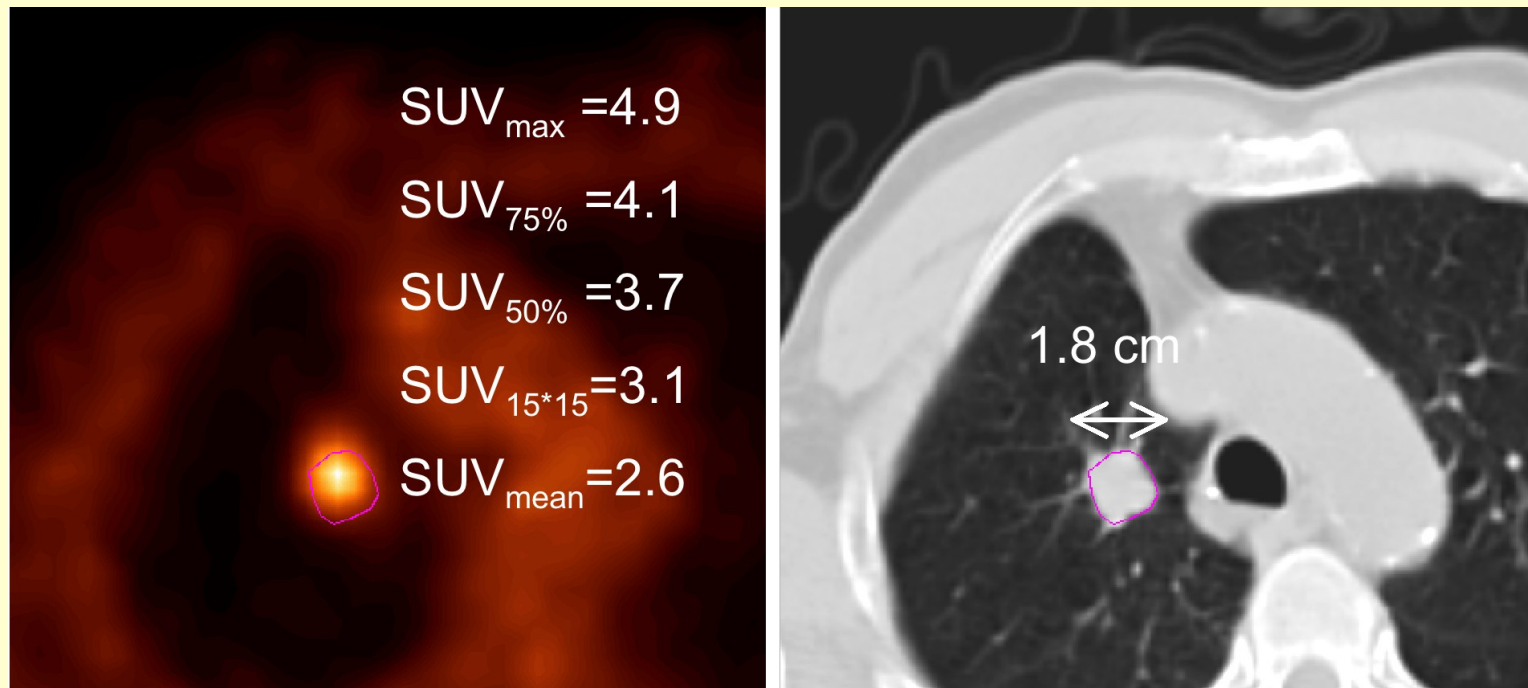
On peut définir autant que de SUL et de SUV_{BSA} que de SUV, suivant la façon dont on estime la concentration d'activité.

Les critères PERCIST sont définis :

- à partir du SUL sans spécifier la formule à utiliser pour déterminer la masse maigre
- en calculant le numérateur comme l'activité moyenne dans une sphère de 12 mm de diamètre (1mL), sans exclure des mesures complémentaires (moyenne et max)

**L'expression « critères PERCIST »
devrait être systématiquement définie**

Impact de la définition du SUV



Soret et al, J Nucl Med 2007

La définition utilisée affecte fortement la valeur estimée

Pourquoi l'usage du SUV n'est-il pas idéal ?

SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value?

John W. Keyes, Jr.

PET Center, Bowman Gray School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina

Key Words: standard uptake values; positron emission tomography; tracer quantitation

J Nucl Med 1995; 36:1836–1839

FACTORS AFFECTING SUV

The primary problem with the SUV is that it is subject to too many sources of variability which are not controlled or even taken into account in most reported studies. Table 1 lists several of the most important sources of error in the

Keyes J Nucl Med 1995

SUV: From Silly Useless Value to Smart Uptake Value

Visser et al, J Nucl Med 2010

Pourquoi l'usage du SUV n'est-il pas idéal ?

3 raisons principales :

- Un biomarqueur ne décrivant qu'approximativement le métabolisme du glucose
- Une grande variabilité des valeurs en fonction de la méthode d'estimation
- Un biomarqueur souvent très fortement biaisé par l'effet de volume partiel

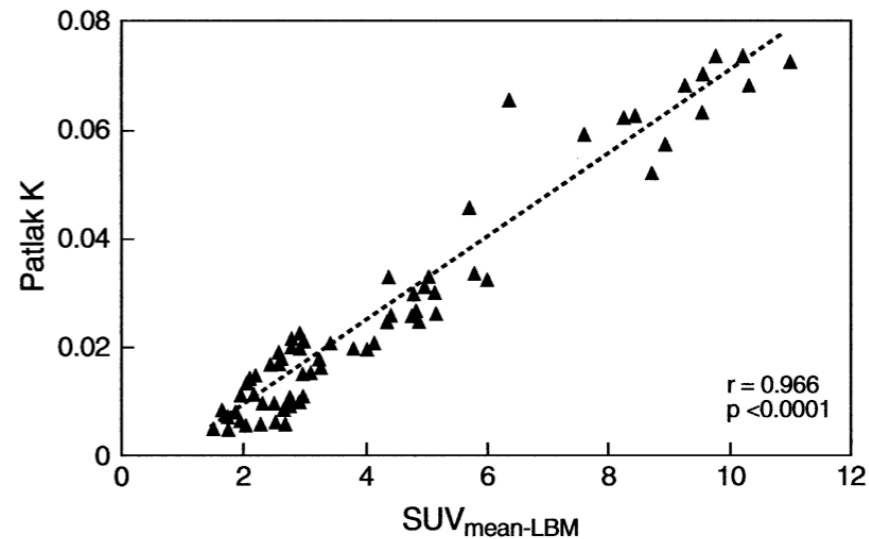
Signification du SUV : métabolisme du glucose ?

- SUV est une **estimée** du taux de métabolisme du glucose

$$\text{SUV } K_i = \frac{\text{fixation tumorale (t)} - \text{FDG non métabolisé}}{\int_0^t \text{AIF}(t) dt} \quad \begin{matrix} 6 \text{ à } 67\% \\ \sim \text{dose injectée / poids du patient} \end{matrix}$$

C'est le FDG métabolisé (proportionnel à K_i) qui est relié à l'activité métabolique des cellules tumorales

TEP 1



Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003

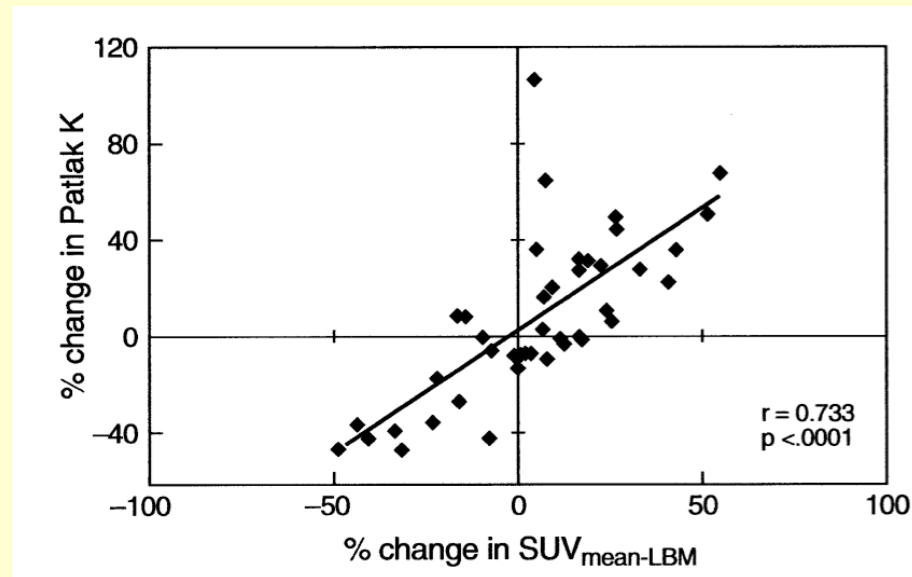
Signification du SUV : métabolisme du glucose ?

- SUV est une **estimée** du taux de métabolisme du glucose

$$\text{SUV } K_i = \frac{\text{fixation tumorale (t)} - \text{FDG non métabolisé}}{\int_0^t \text{AIF}(t) dt} \quad \begin{matrix} 6 \text{ à } 67\% \\ \sim \text{dose injectée / poids du patient} \end{matrix}$$

C'est le FDG métabolisé (proportionnel à K_i) qui est relié à l'activité métabolique des cellules tumorales

TEP 2 – TEP 1



La fraction de FDG non métabolisé change avec la thérapie : $9,1\% \pm 7,1$

Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003

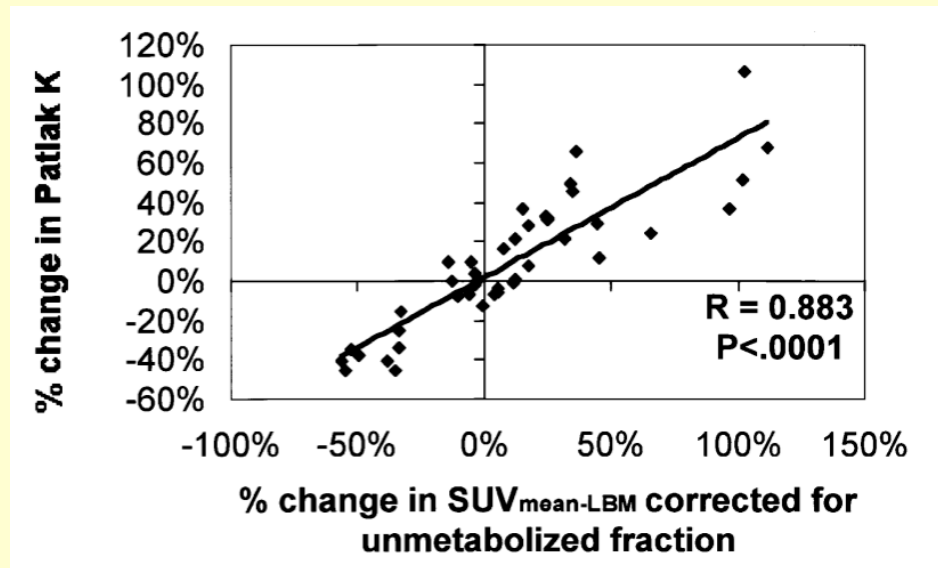
Signification du SUV : métabolisme du glucose ?

- SUV est une **estimée** du taux de métabolisme du glucose

$$\text{SUV } K_i = \frac{\text{fixation tumorale (t) - FDG non métabolisé}}{\int_0^t AIF(t) dt} \sim \text{dose injectée / poids du patient}$$

C'est le FDG métabolisé (proportionnel à K_i) qui est relié à l'activité métabolique des cellules tumorales

TEP 2 – TEP 1



Si on prend en compte ce changement, on estime mieux la réponse tumorale

Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003

Signification du SUV : métabolisme du glucose ?

- SUV est une **estimée** du taux de métabolisme du glucose

$$\text{SUV } K_i = \frac{\text{fixation tumorale (t) - FDG non métabolisé}}{\int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta}$$

C'est le FDG métabolisé (proportionnel à K_i) qui est relié à l'activité métabolique des cellules tumorales

TEP 2 – TEP 1

	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$ uncorrected	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$ corrected for unmetabolized fraction	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$ corrected for available dose	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$, both corrections
Correlation coefficient, r	0.733	0.884	0.849	0.975

Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003

Signification du SUV : métabolisme du glucose ?

Effet de l'index SUV

	$\% \Delta \text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$	$\% \Delta \text{SUV}_{\text{max-LBM}}$	$\% \Delta \text{SUV}_{\text{mean-WT}}$	$\% \Delta \text{SUV}_{\text{mean-BSA}}$
Correlation coefficient, r	0.732	0.718	0.737	0.745

Effet du FDG non métabolisé et de l'estimation du FDG disponible

	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$ uncorrected	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$ corrected for unmetabolized fraction	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$ corrected for available dose	$\text{SUV}_{\text{mean-LBM}}$, both corrections
Correlation coefficient, r	0.733	0.884	0.849	0.975

Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003

Le non correction du FDG non métabolisé et l'estimée approximative du FDG disponible introduisent plus de variabilité dans l'appréciation de la réponse tumorale que le choix du SUV

Signification du SUV : métabolisme du glucose ?

- Beaucoup de travaux pour mieux estimer le MRGlu, mais toujours trop compliqués pour la clinique (acquisition dynamique ou plusieurs échantillons temporels, prélèvement sanguin)

- Références à consulter :

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.

Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. J Nucl Med. 1996;37:950-955.

Graham MM, Peterson LM, Hayward RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. Nucl Med Biol. 2000;27:647-655.

Sundaram SK, Freedman NM, Carrasquillo JA, et al. Simplified kinetic analysis of tumor 18F-FDG uptake: a dynamic approach. J Nucl Med. 2004;45:1328-1333.

Hapdey S, Buvat I, Carson J, Carrasquillo J, Whatley M, Bacharach S. Searching for alternatives to full kinetic analysis in 18F-FDG PET: an extension of the Simplified Kinetic Analysis method. J. Nucl. Med. 2011, 52: 634-641.

Certaines de ces méthodes pourraient être revisitées et devenir opérationnelles en TEP/IRM

Pourquoi l'usage du SUV n'est-il pas idéal ?

3 raisons principales :

- Un biomarqueur ne décrivant qu'approximativement le métabolisme du glucose
- Une grande variabilité des valeurs en fonction de la méthode d'estimation
- Un biomarqueur souvent très fortement biaisé par l'effet de volume partiel

Variabilité du SUV

- Grande variabilité dans la préparation des patients, et dans les protocoles d'acquisition et de traitement des données

- activité injectée : 259-740 MBq (7-20 mCi)

Préparation du patient

- délai d'acquisition post-injection : 45-90 min

- durée d'acquisition : 2-7 min/position de lit

Acquisition des données

- algorithme de reconstruction : 2D OSEM, FORE+OSEM, 3D OSEM, RAMLA sans ou avec post-filtrage, modélisation de la PSF

Reconstruction des images

- index SUV : SUV_{max} (91%), SUV_{mean} (12%)

Définition du SUV

... mais aussi (effets généralement de moindre ampleur) :

- durée du jeûne

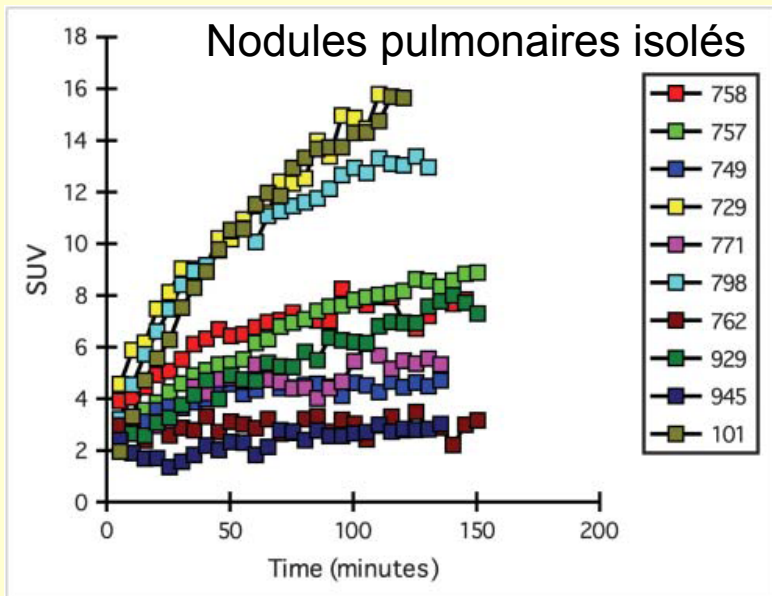
- contrôle / correction du taux de glucose sanguin

- taille des voxels

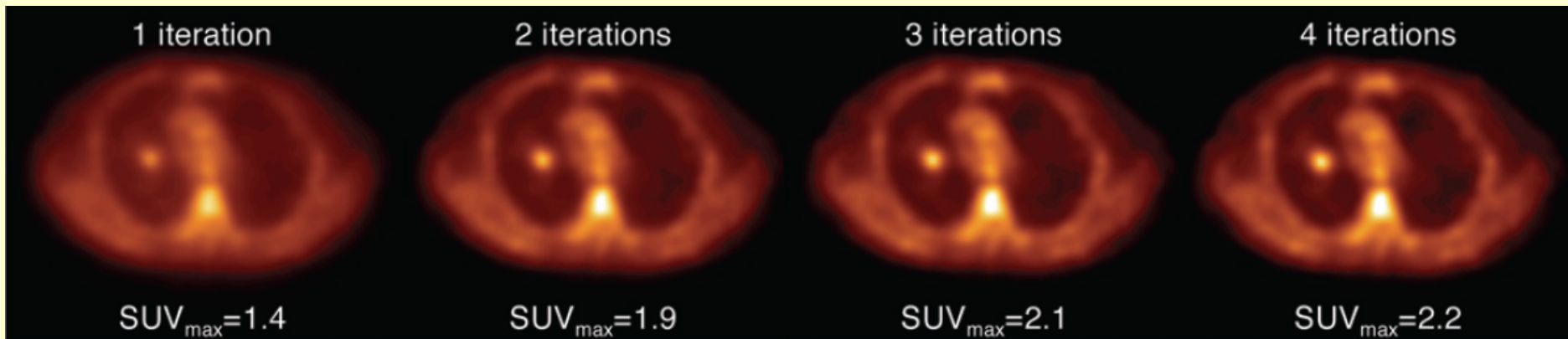
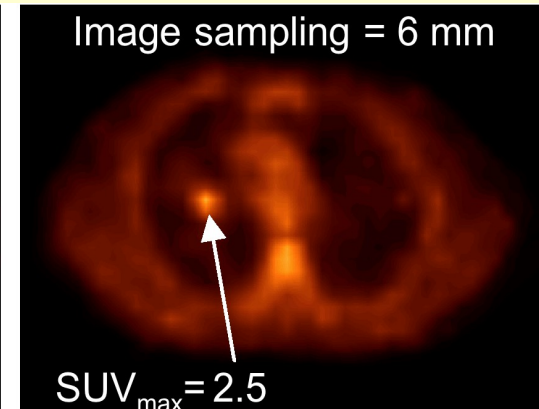
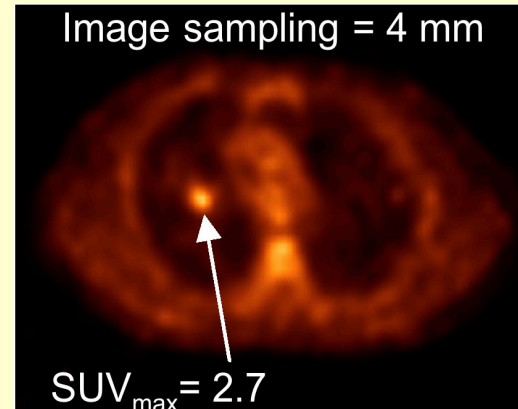
- ...

Graham et al J Nucl Med 2011, Beyer et al J Nucl Med 2011

Impact des variations de protocoles : quelques exemples



Shankar et al J Nucl Med 2006



OSEM - 8 sous-ensembles

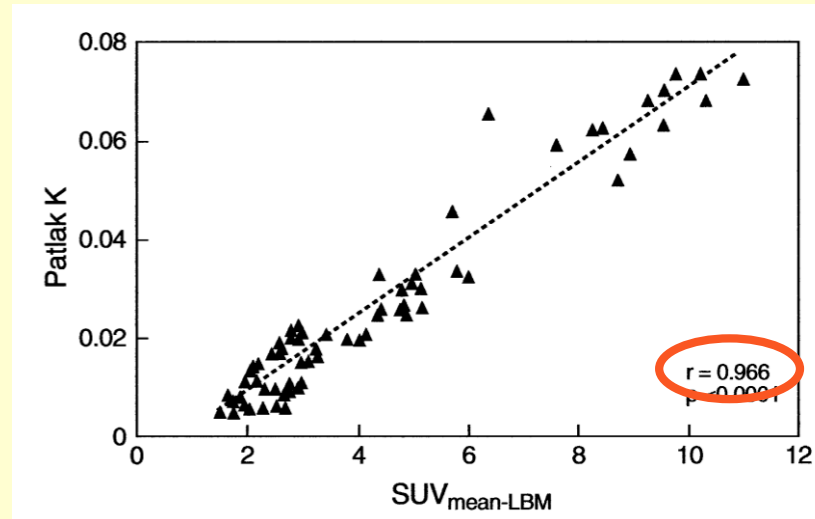
Soret et al J Nucl Med 2007

Les variabilités induites par des différentes de protocoles sont amplifiées (ajout en quadrature) quand on compare 2 TEP

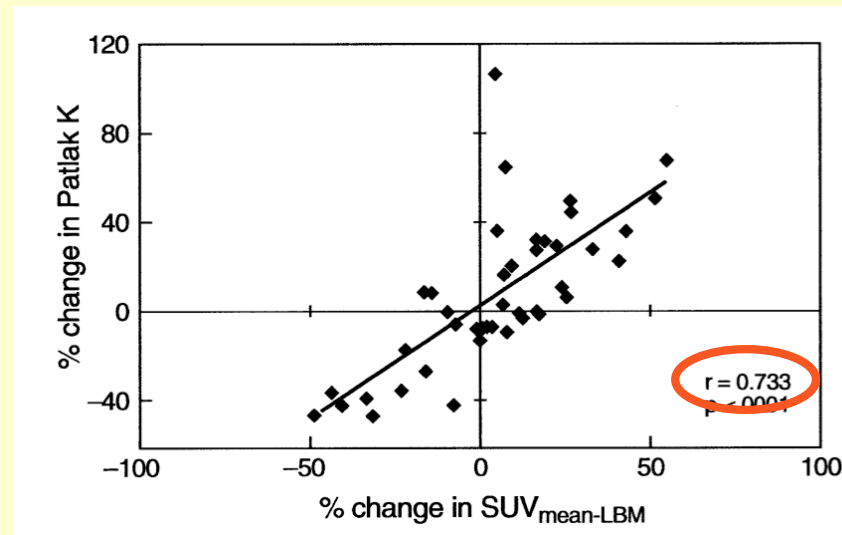
Amplification des variabilités quand on compare des examens

- Même effet que dans le cas du $SUV_{\text{mean-LBM}}$ pour estimer le K_i :

TEP 1



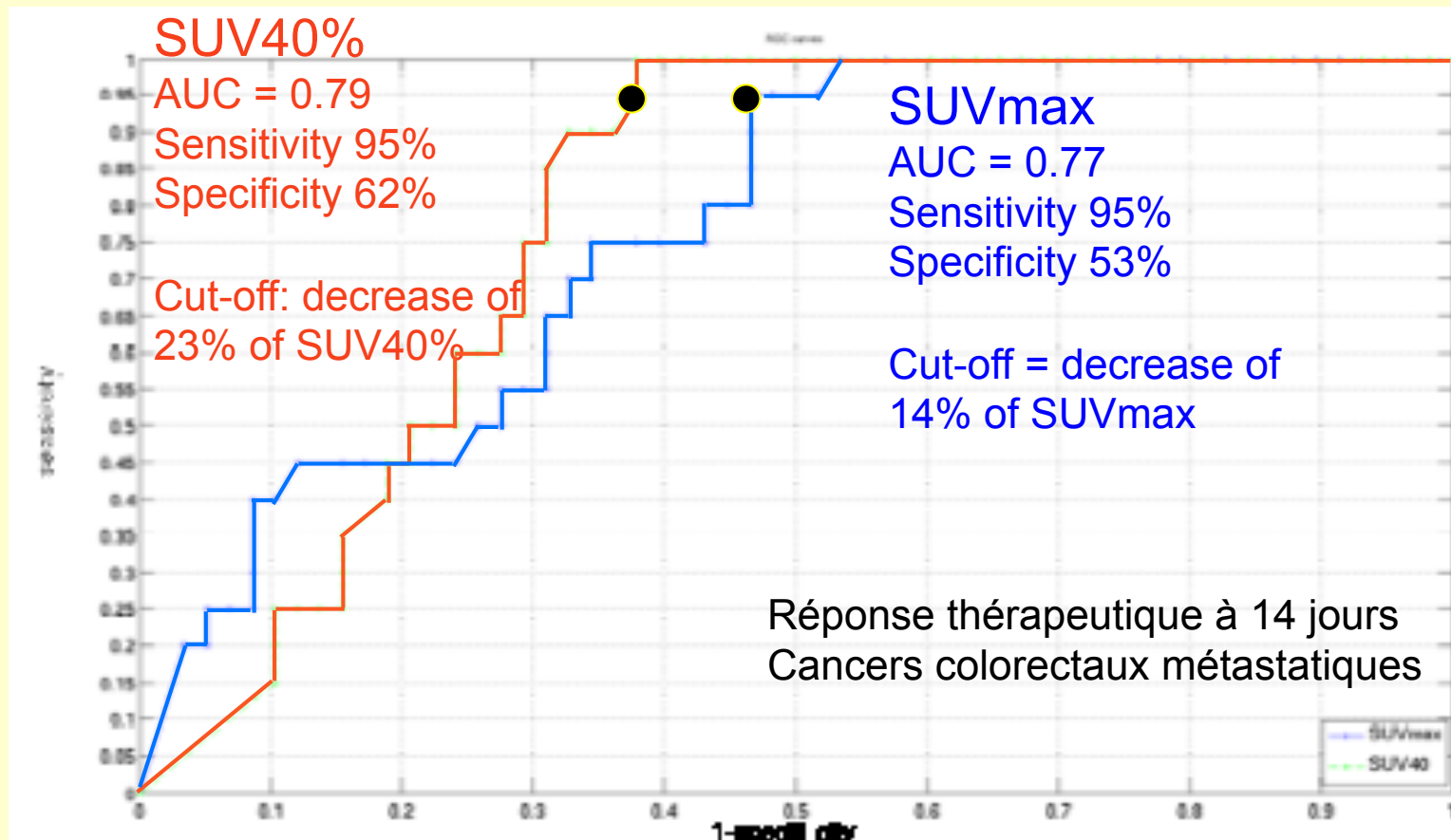
TEP 2 – TEP 1



Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003

Conséquence

- Les seuils de décision (réponse / non réponse) dépendent des choix de protocoles (délai post-injection, reconstruction, index, etc)



Buvat et al, EJNMMI 2013

Les critères de décision n'ont de sens que si les protocoles sont harmonisés

Réduire la variabilité des SUVs

Standardization of Quantitative Imaging: The Time Is Right, and ^{18}F -FDG PET/CT Is a Good Place to Start

Buckler and Boellaard *J Nucl Med* 2011

De nombreux efforts depuis 8 ans, allant vers la notion d'accréditation, **eg**:

- Consensus international *Shankar et al. Consensus Recommendations for the Use of ^{18}F -FDG PET as an Indicator of Therapeutic Response in Patients in National Cancer Institute Trials J Nucl Med* 2006
- The Netherland protocol *Boellaard et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010
- Recommendations japonaises *Daisaki et al. Standardization of image quality across multiple centers by optimization of acquisition and reconstruction parameters with interim FDG-PET/CT for evaluating diffuse large B cell lymphoma Ann Nucl Med* 2013
- Recommendations japonaises *Fukukita et al. Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: synopsis of Version 1.0. Ann Nucl Med* 2010
- Initiatives internationales *Makris et al Evaluation of strategies towards harmonization of FDG PET/CT studies in multicentre trials: comparison of scanner validation phantoms and data analysis procedures Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013
- etc

Réduire la variabilité des SUVs

- Virage important mais complexe :
 - l'harmonisation ne doit pas se faire au détriment de la performance
 - les performances évoluent plus rapidement que la définition des standards
- A l'échelle d'un centre ou d'une étude :
 - Adopter un protocole référencé
 - Le documenter précisément et instaurer des contrôles qualité
 - Le respecter strictement pour tous les examens longitudinaux

A acquisition	G lycémie	I ndex	R econstruction
Délai PI		SUV_{max}	Algorithme
Durée		SUV_{peak}	Paramètres
...		...	Taille des voxels
			...

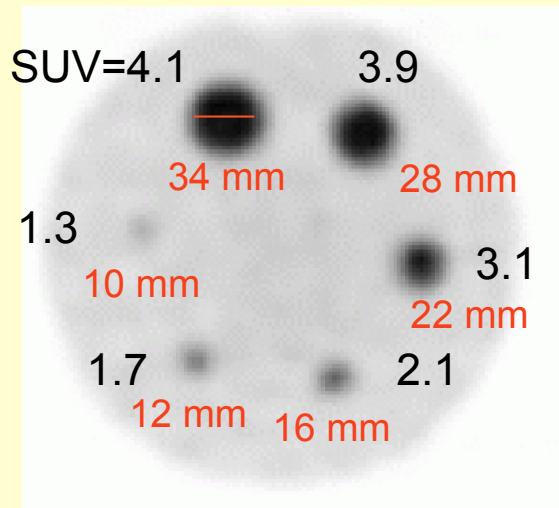
Pourquoi l'usage du SUV n'est-il pas idéal ?

3 raisons principales :

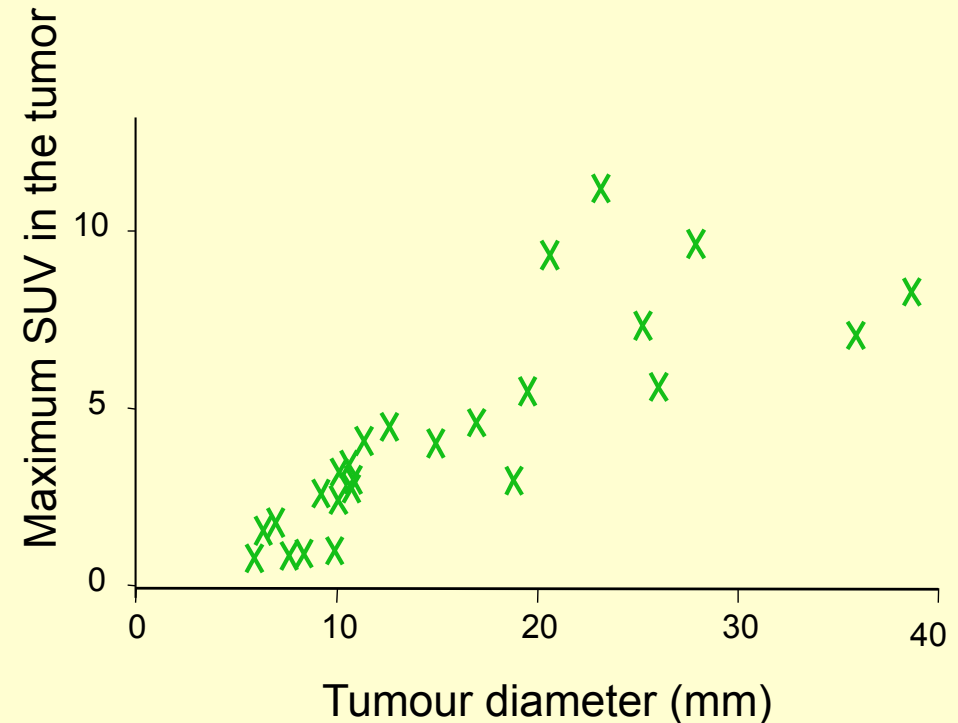
- Un biomarqueur ne décrivant qu'approximativement le métabolisme du glucose
- Une grande variabilité des valeurs en fonction de la méthode d'estimation
- Un biomarqueur souvent très fortement biaisé par l'effet de volume partiel

Biais majeur dans les tumeurs

Le SUV dépend de la taille de la tumeur



Même concentration
d'activité dans chaque
sphère



Le SUV reflète le plus souvent une information relative à la fois à l'activité métabolique de la tumeur et à son volume métaboliquement actif

Comment réduire les biais dus à l'effet de volume partiel ?

- Optimiser la résolution spatiale dans les images, en utilisant un nombre suffisant d'itérations et une compensation de la fonction de réponse ponctuelle
- Diminuer la taille des voxels
- Corriger de l'EVP (cf présentation Marine)

- Articles utiles :

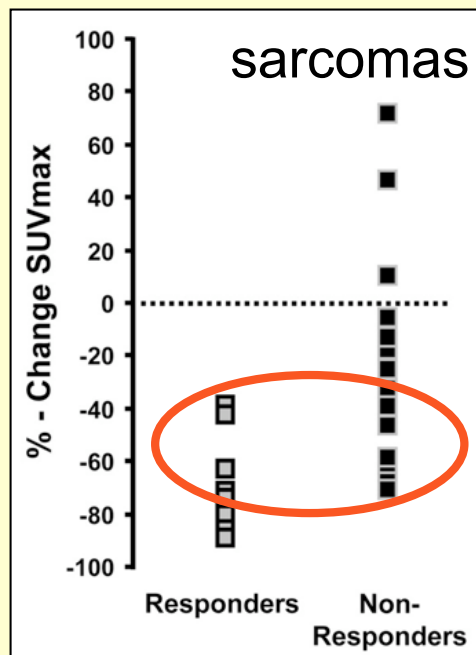
Soret et al. Partial volume effect in PET tumor imaging. J Nucl. Med. 48: 932-945, 2007.

Erlandsson et al. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. Phys. Med. Biol. 57: R119-R159, 2012.

Et en dépit de toutes ces limites, ça marche !

Le TEP au FDG est un examen extrêmement sensible : même une mesure approximative apporte des renseignements utiles

Cependant, il est raisonnable de penser que des mesures mieux comprises et plus précises pourraient encore améliorer l'utilité clinique du TEP au FDG

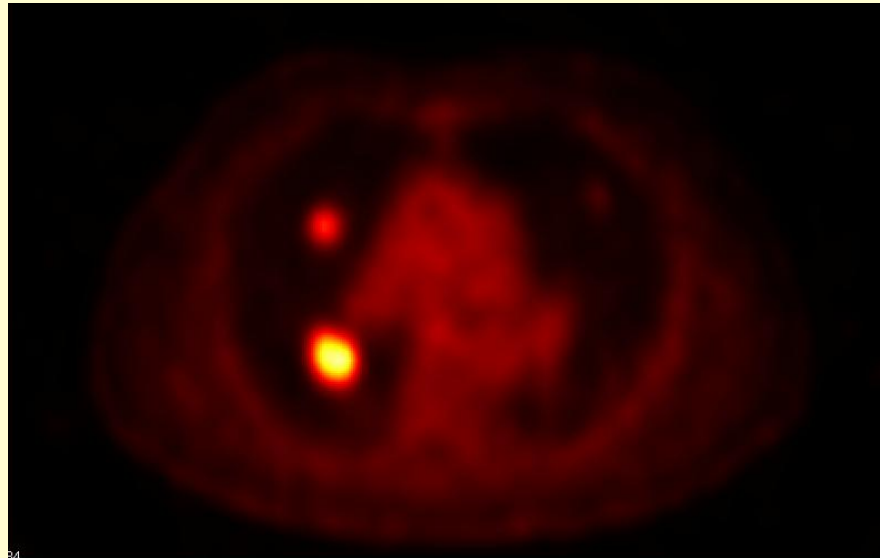


Le SUV n'est
ni une Silly Uptake Value
ni une Smart Uptake Value*
mais est une Simple Useful Value

* Visser et al J Nucl Med 2010

Les autres index classiques : le volume métabolique MV

- La résolution spatiale des images TEP est de l'ordre de 5-8 mm, il est donc difficile d'identifier précisément des « bords » (à supposer que ceux-ci existent)



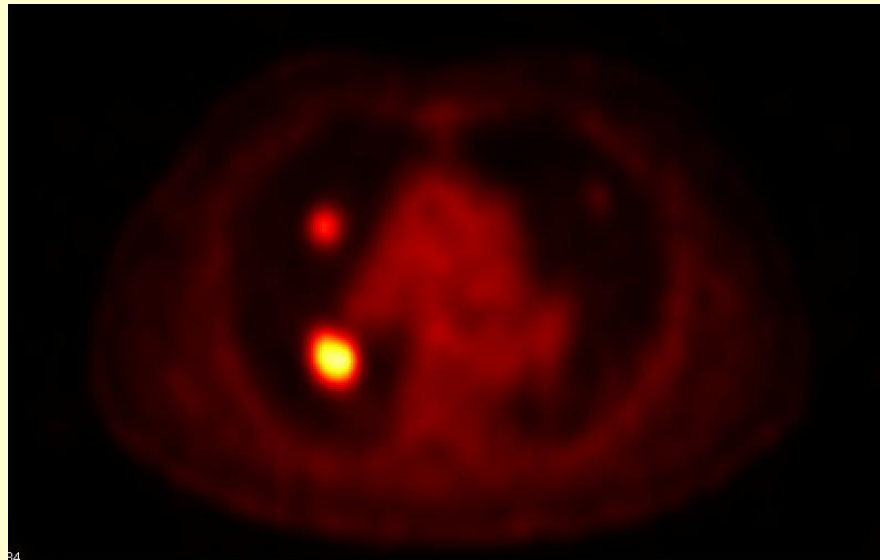
Comment correctement segmenter des images flous ?

Encore plus de méthodes que de méthodes de mesures du SUV !
(cf présentation John)

L'évolution du MV reflète parfois mieux la réponse tumorale que celle du SUV
(eg Soussan et al EJNMMI 2013)

Les autres index classiques : le glycolyse totale de la lésion

- $TLG = SUV_{mean} \times \text{volume métabolique}$



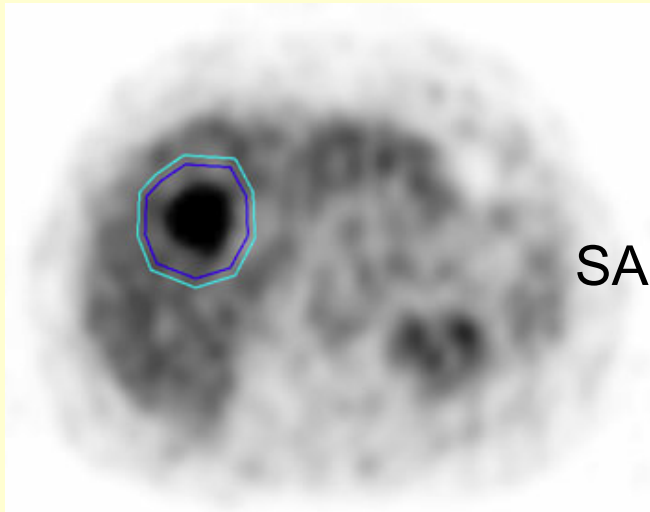
Sa variabilité pâtit de celle de l'estimée du SUV et de celle de l'estimée du volume métabolique (s'ajoutent en quadrature)

Cette forte variabilité réduit son intérêt dans les petites tumeurs (les plus difficiles à segmenter), notamment par rapport au SUV non corrigé de l'EVP qui reflète aussi les informations captation et volume métaboliquement actif avec une variabilité moindre

Les autres index classiques : le SAM

- SAM = Standardized Added Metabolic activity

Même dimension que le TLG



Estimée de l'activité non spécifique dans la région tumorale

$$\text{SAM} = \text{TLG1} - \text{MV1} \times \left[\frac{(\text{TLG2} - \text{TLG1})}{(\text{MV2} - \text{MV1})} \right]$$

Mertens et al EJNMMI 2013

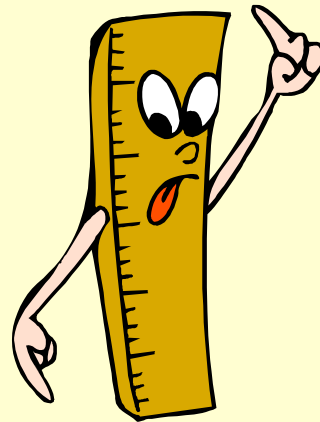
Motivation : estimer le TLG en étant moins sensible à la région tumorale tracée, et donc avec une variabilité similaire à celle des SUV

Utilisation limitée aux tumeurs situées dans un milieu de fixation homogène (foie)

Conclusions

- Le PET/CT au FDG est une méthode d'imagerie puissante et remarquable en oncologie, dotée d'une grande sensibilité
- L'utilisation du SUV domine, mais le SUV est un terme équivoque qui doit être systématiquement précisément défini (paramètres AGIR)
- Une bonne compréhension des définitions des index SUV, MV, TLG, SAM, de ce qu'ils décrivent et de leurs limites permet d'en tirer la quintessence
- Les SUV et autres paramètres nécessitent encore un niveau supérieure de normalisation entre centres (S²UV)
- Les efforts pour aller au delà d'une seule valeur de SUV caractérisant une tumeur sont en cours et aboutiront à une caractérisation plus complète du métabolisme des tumeurs

Index classiques de quantification en routine clinique TEP



Irène Buvat
Imagerie Moléculaire In Vivo (IMIV)
CEA – Service Hospitalier Frédéric Joliot
Orsay, France
irene.buvat@u-psud.fr

Diaporama disponible sur <http://www.guillemet.org/irene>