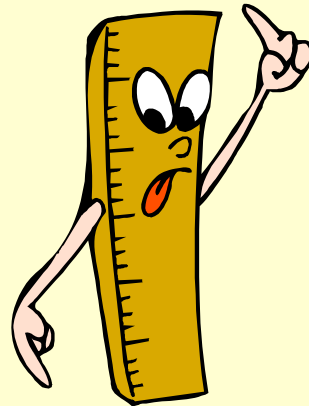


Outils de quantification pour l'imagerie TEP au FDG



Irène Buvat

Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie

UMR 8165 CNRS - Universités Paris 7 et Paris 11

Orsay, France

buvat@imnc.in2p3.fr

<http://www.guillemet.org/irene>

Plan de l'exposé

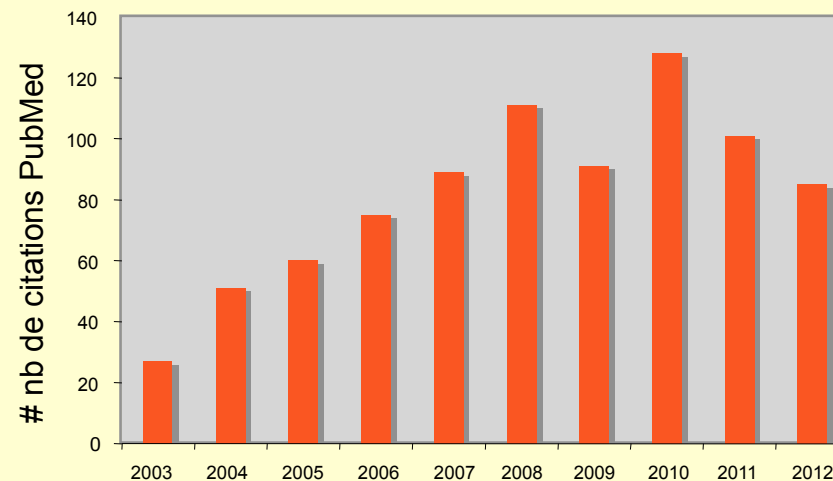
- Pourquoi faut-il s'intéresser aux outils de quantification ?
- SUV
- TEP et planification de traitement en radiothérapie

*Les références citées dans cette conférence sont
données à titre d'exemples et ne représentent
en aucun cas un état de l'art exhaustif*

Pourquoi faut-il maintenant s'intéresser à ces outils ?

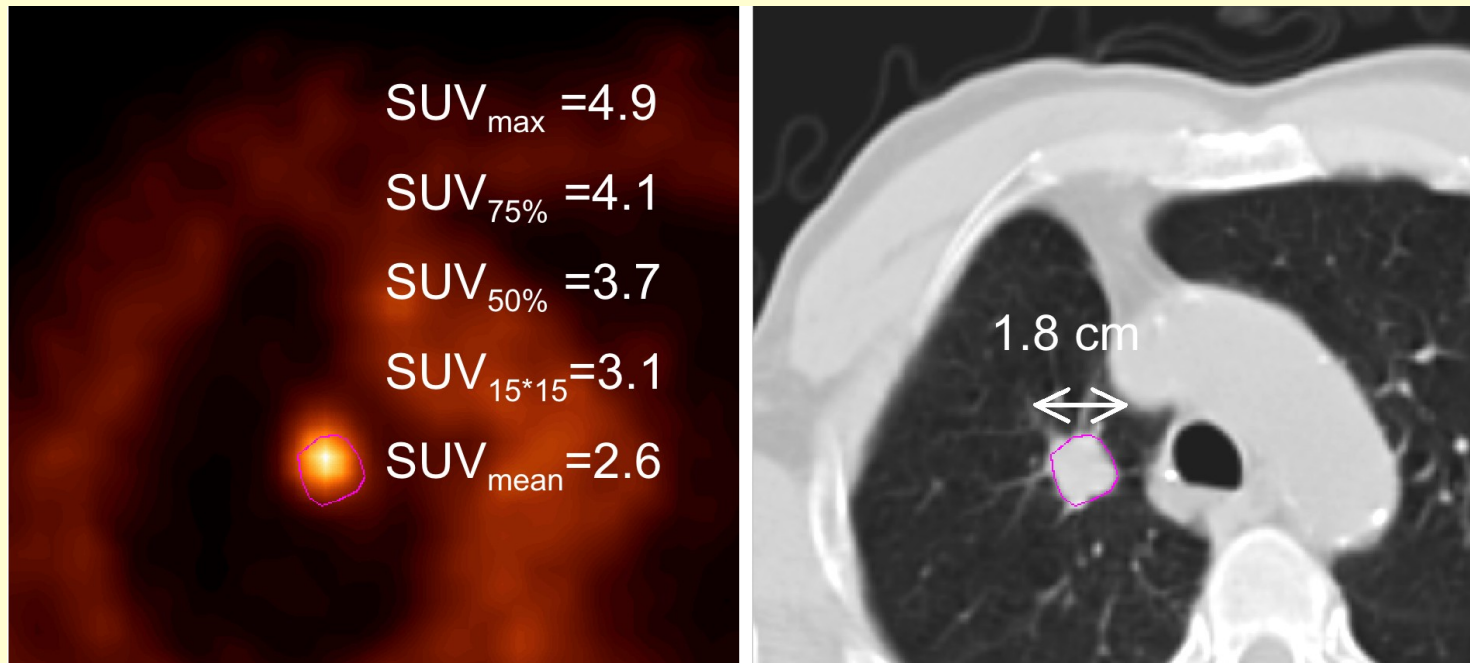
90% des sites incluent le SUV dans le compte-rendu d'examen (*Beyer et al, J Nucl Med 2011*)

La TEP est de plus en plus utilisée dans un contexte de planification des traitements en radiothérapie



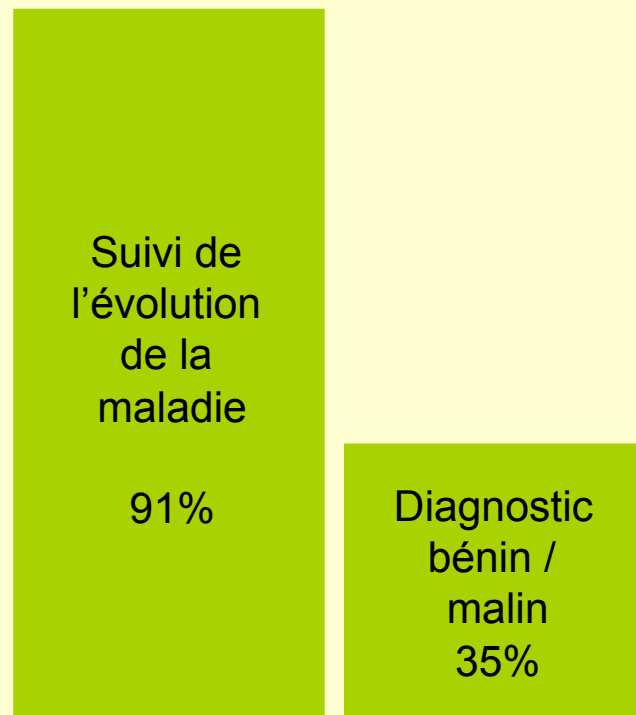
PET & treatment & planning & radiotherapy

SUV et variantes...



Soret et al, J Nucl Med 2007

Pourquoi faire figurer le SUV dans le compte-rendu d'examen ?

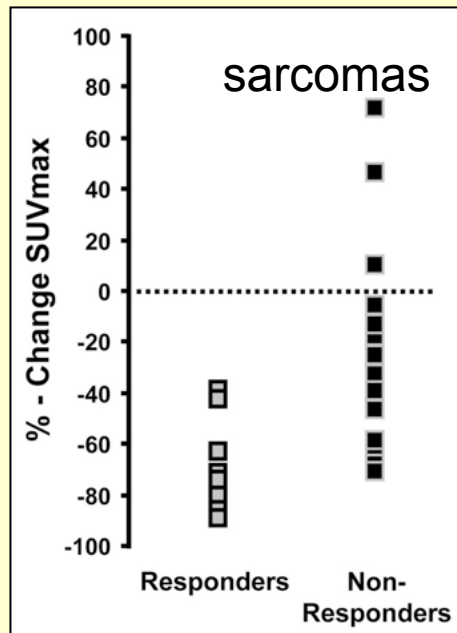


Beyer et al, J Nucl Med 2011

Est-ce utile ?

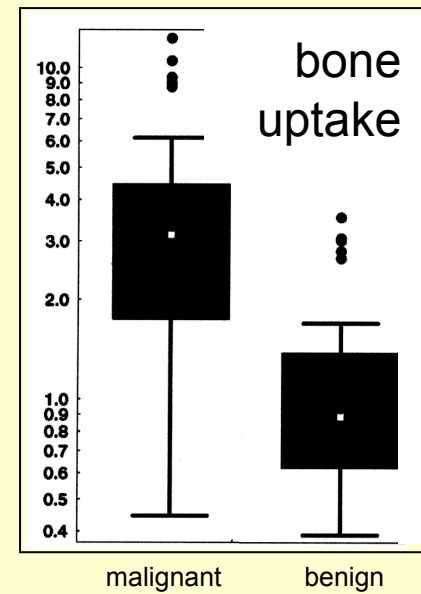
Oui

- L'évolution des valeurs de SUV est très souvent corrélée à la réponse histopathologique des tumeurs



Benz et al, J Nucl Med 2008

- La valeur de SUV facilite la distinction bénin / malin, et est corrélée au pronostic



Dimitrakopoulou-Strauss et al, J Nucl Med 2002

Pourquoi le SUV est-il si utile ?

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

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

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**

Pourquoi l'usage du SUV est-il controversé ?

L'intérêt de la mesure du SUV a été démontré dans de nombreuses études. Mais ...

The overall cumulative effect of individual factors on quantitative outcome can be large (50-100%)

Boellaard J Nucl Med 2009

Differences in SUV estimates greater than 100% can be caused only by differences in the way data are acquired and processed, which suggest that comparison of SUV between PET centers using different scanning and processing protocols is almost impossible.

Feuardent et al, IEEE Trans Nucl Sci 2005

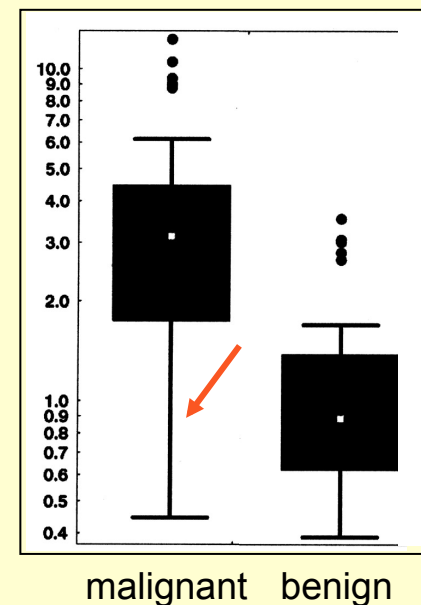
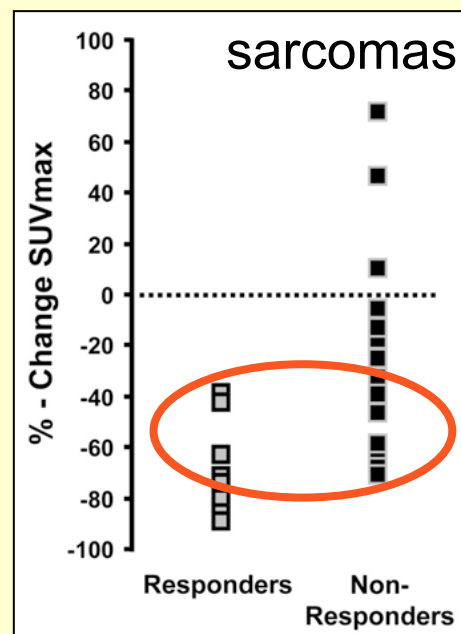
The SUV depended strongly on all studied parameters, and it can only be used for diagnostic purposes when data acquisition and processing are performed in a standardized way. This might be a problem for multicenter studies.

Boellaard et al, J Nucl Med 2004

Est-ce contradictoire ? Non

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

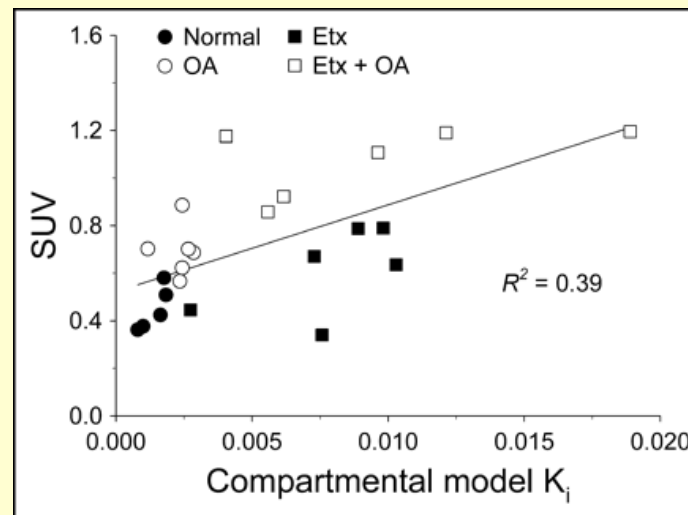
Cependant, il est raisonnable de penser que des mesures mieux comprises et plus précises pourraient encore améliorer l'utilité clinique du TEP au FDG



Compréhension théorique du SUV

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

$$\text{SUV } K_i = \frac{\text{fixation tumorale (t)} - \text{FDG non métabolisé}}{\int_0^t \text{AIF}(0) d0} \sim \text{dose injectée / poids du patient}$$



Chen et al, J Nucl Med 2004

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

Limite intrinsèque du SUV en TEP au FDG

De meilleures estimées du taux de métabolisme du glucose (K_i) pourraient donc conduire à une meilleure spécificité

En pratique, ce n'est pas si simple à mettre en évidence...
(e.g., travaux de Dimitrakopoulou-Strauss et al, J Nucl Med 2001, 2002, 2010)



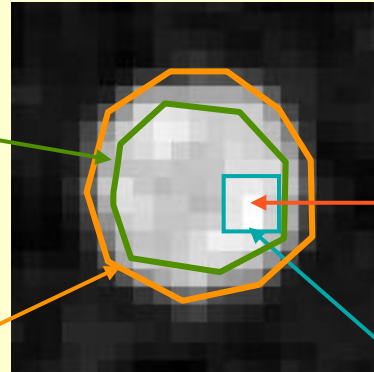
Analyse pratique du SUV : les méthodes de mesure disponibles

- SUVmax
- SUVmean
- SUVpeak
- SUV40%
- SUVfit
- SUL
- et bien d'autres...

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

Définitions

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



SUV_{max} (1 voxel)

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

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

SUV_{fit} : estimation simultanée du SUV (supposé constant dans la tumeur) et de son volume. Corrigé de l'effet de volume partiel.

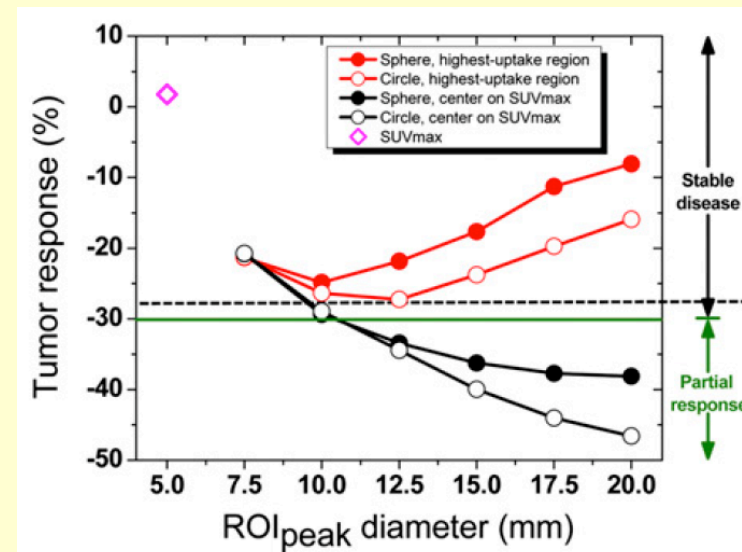
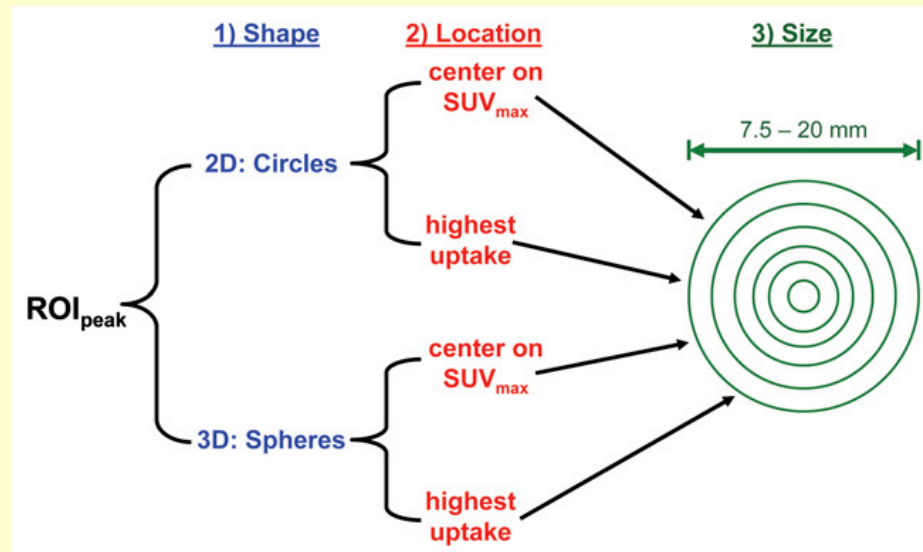
SUL : L pour lean : normalisation par la masse maigre (au lieu du poids)

...

Dénomination et définitions

Une même dénomination peut recouvrir plusieurs définitions

- SUV_{peak} : la région fixe dans lequel il est calculé varie suivant les utilisateurs
- 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

Lequel faut-il utiliser ?

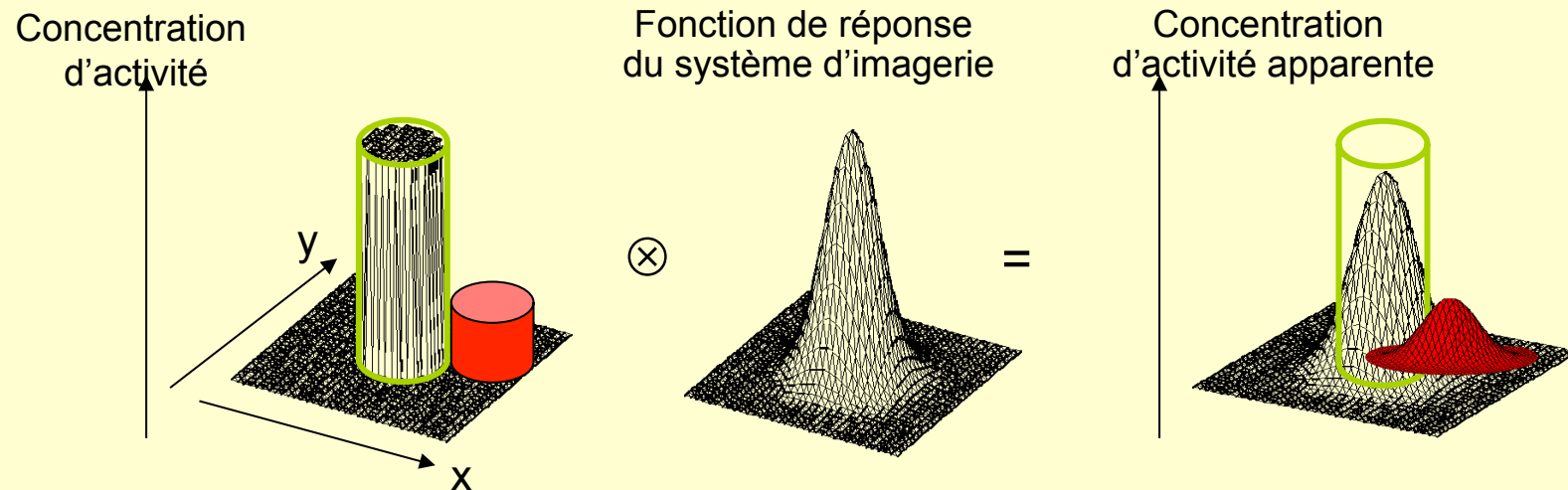
Aucun n'est idéal, chacun présente des avantages et des inconvénients

- SUV_{max} : non dépendant de l'utilisateur, paramètre le moins sensible à l'EVP, très dépendant du protocole d'acquisition (filtrage des images), décrit le métabolisme d'une tumeur à partir d'un voxel (restrictif !)
- SUV_{mean} : reflète l'activité métabolique d'une plus grande partie de la tumeur, dépendant de l'utilisateur, biaisé pour petites tumeurs (EVP)
- SUV_{peak} : peu dépendant de l'utilisateur, moins sensible à l'EVP que SUV_{mean}, compromis entre SUV_{mean} et SUV_{peak}, dépend de l'échantillonnage des images, biais variable suivant la taille de la tumeur
- SUV_{40%} : peu dépendant de l'utilisateur, ne fonctionne pas toujours (dépend de l'activité dans les structures voisines de la tumeur)
- SUV_{fit} : corrigé de l'EVP, estime simultanément tumeur et volume, hypothèse d'uniformité du SUV dans la tumeur
- SUL : permet de différencier muscles et graisses, estimation empirique de la masse maigre peu fiable (Erselcan et al EJNMMI 2006)
- ...

Comprendre l'effet de volume partiel (1)

- Formulation peu spécifique recouvrant 2 phénomènes :

1/ effet lié à la résolution spatiale limitée dans les images



L'activité tumorale déborde dans les régions voisines

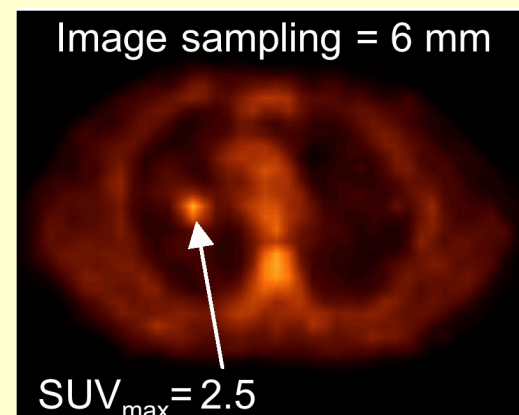
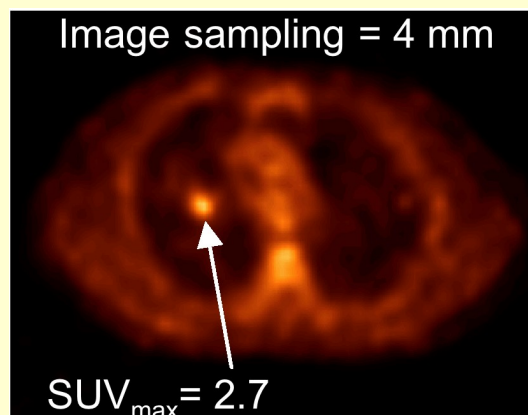
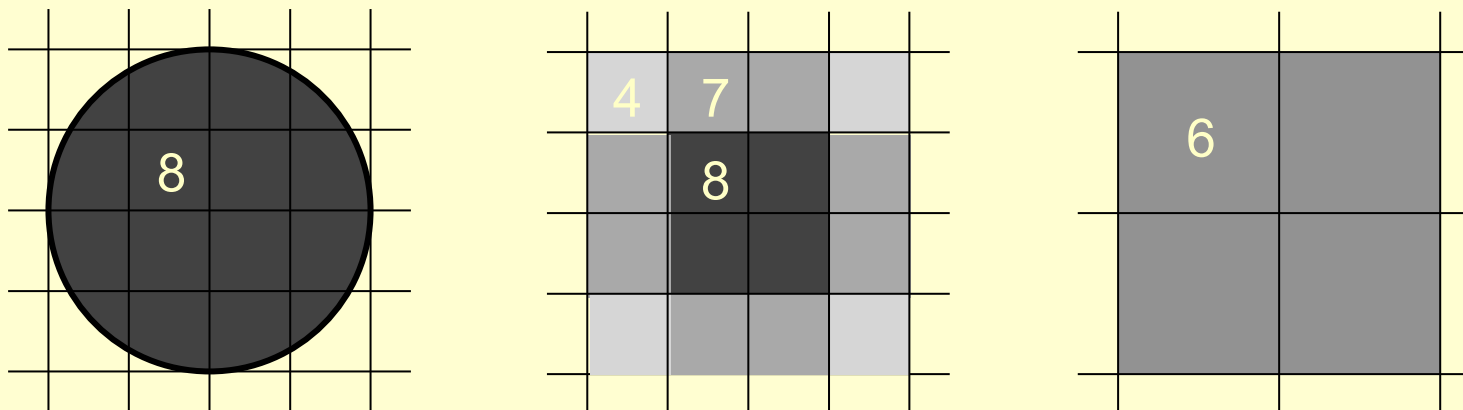
... et l'activité environnante déborde dans la tumeur

L'équilibre entre les deux contaminations dépend du contraste vrai
et de la résolution spatiale

Soret et al, J Nucl Med 2007

Comprendre l'effet de volume partiel (2)

2/ Effet d'échantillonnage : "tissue fraction effect"



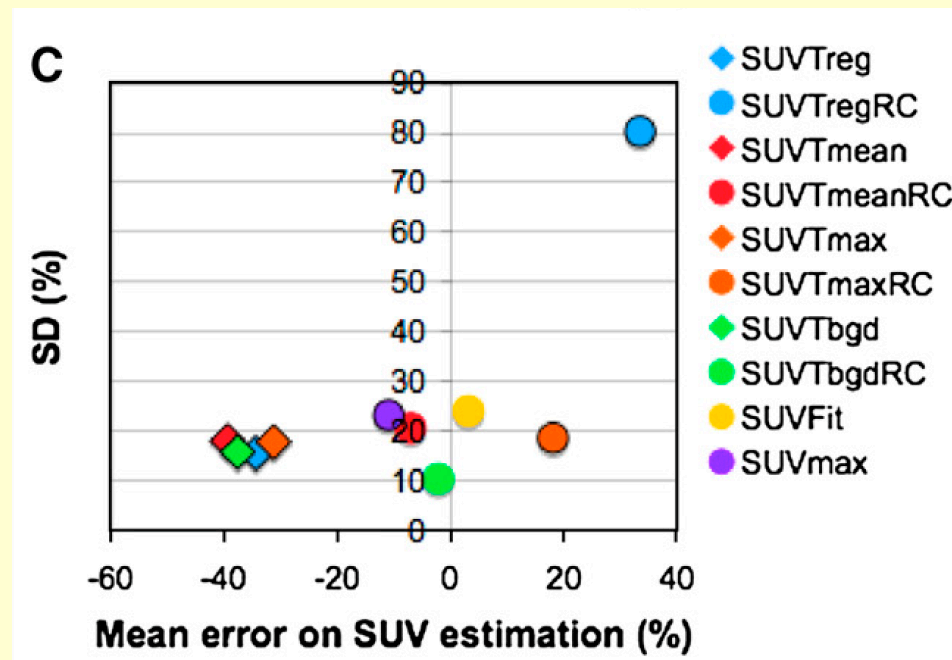
Cet effet dépend de la taille des voxels

Soret et al, J Nucl Med 2007

Comparaison des performances des différentes indices (1)

Résultats contrastés : l'index le plus pertinent dépend de la question posée

Question : quel index permet d'estimer le SUV de façon la moins biaisée (avec la plus faible erreur en moyenne) ?

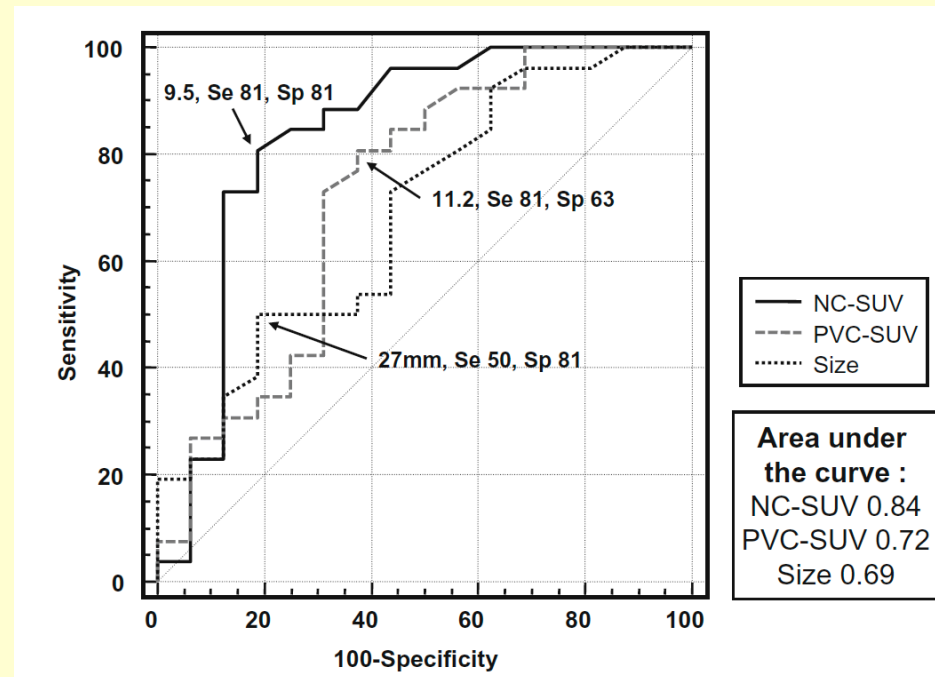


Les index corrigés de l'effet de volume partiel ou les moins affectés par l'EVP

Tylski et al, J Nucl Med 2010

Comparaison des performances des différentes indices (2)

Question : quel index est **le mieux adapté pour le diagnostic différentiel** entre LNH agressifs et indolents ?

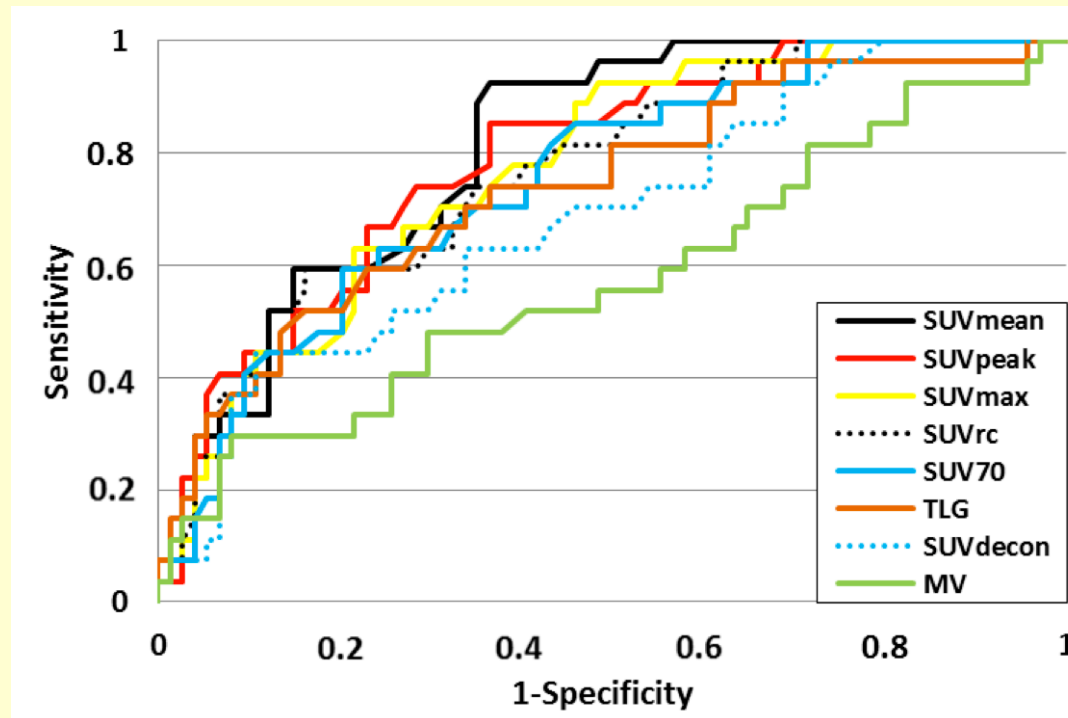


Les index non corrigés de l'effet de volume partiel car ils incluent une information sur le volume métaboliquement actif et sur l'activité métabolique des foyers

Tsujikama et al, Ann Nucl Med 2008

Comparaison des performances des différentes indices (3)

Question : quel index est le mieux adapté pour **caractériser précocement la réponse à une chimiothérapie** ?

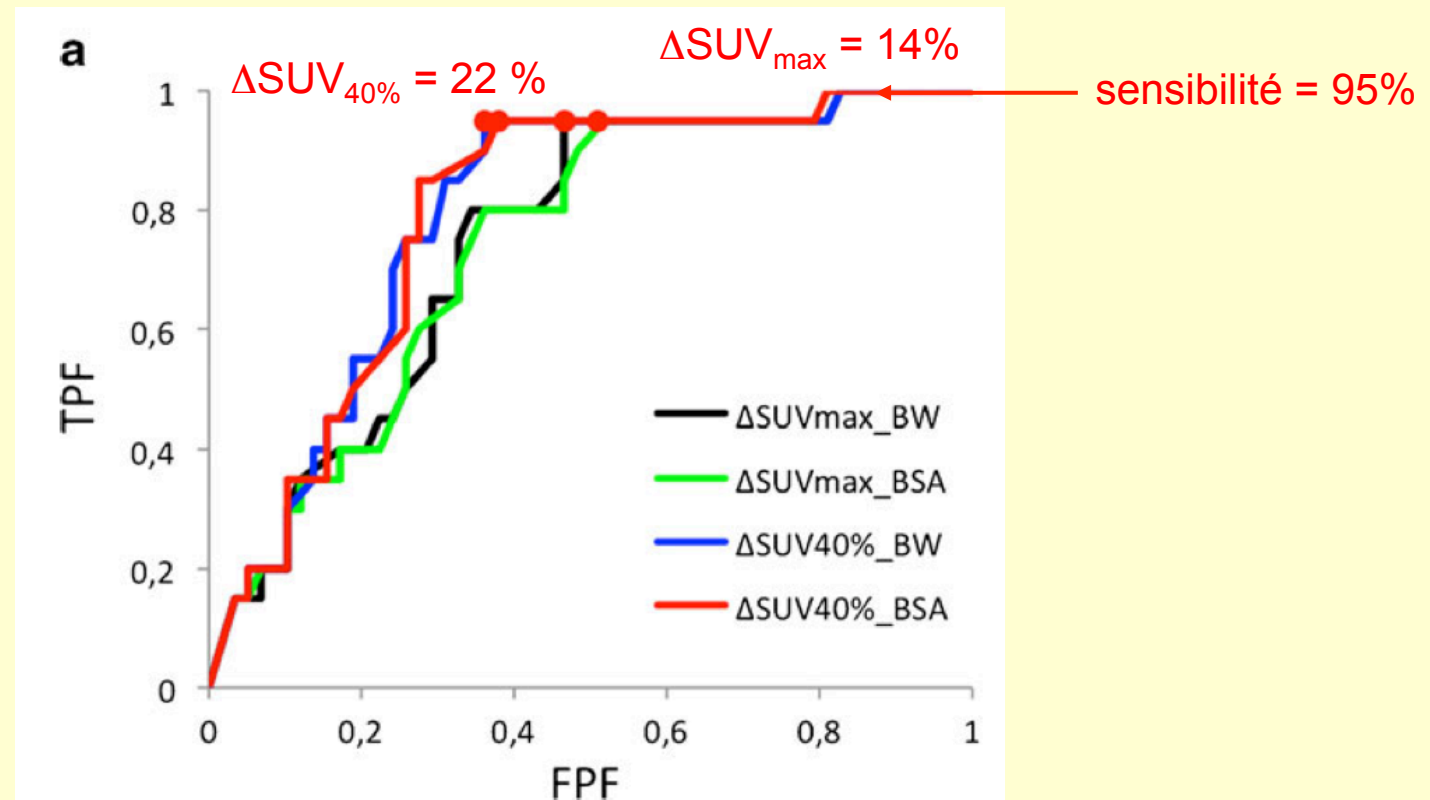


Les index non corrigés de l'effet de volume partiel car ils incluent une information sur l'évolution conjointe du volume métaboliquement actif et de l'activité métabolique des foyers

Maisonobe et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012

Quelle diminution de SUV pour conclure à une réponse ?

La diminution au delà de laquelle on peut conclure à une réponse dépend de l'index SUV mesuré. Attention, car cet effet n'est pas précisé dans les critères EORTC, qui proposent des seuils sans indiquer comment le SUV doit être mesuré.



Buvat et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012

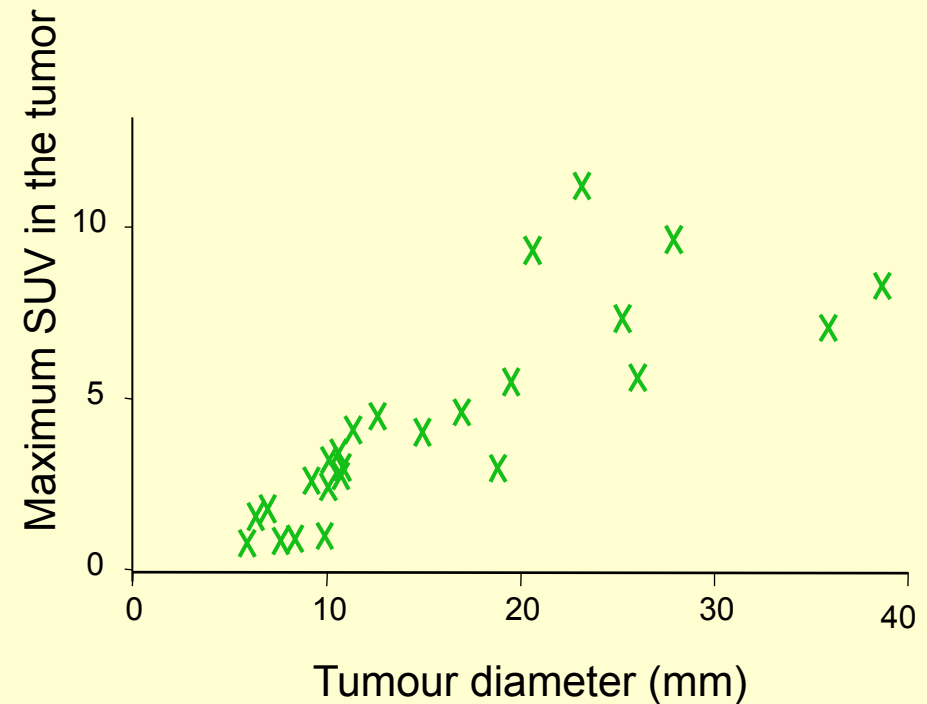
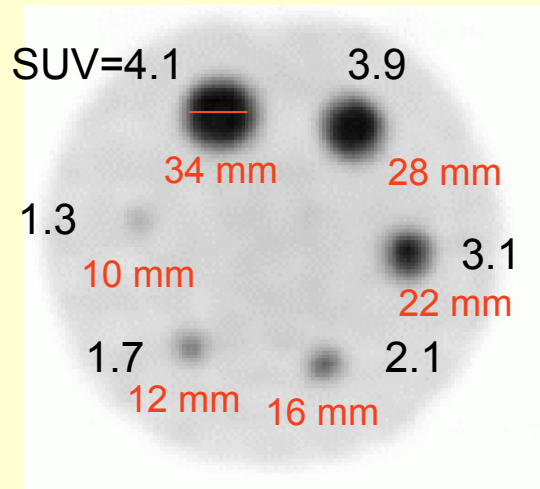
Des outils pour aller au delà des SUV actuels



1. Mieux comprendre les limites des SUVs
2. Réduire la variabilité de mesure des SUVs
3. Décrire les fixations tumorales de façon plus complète
4. Tendre vers une vraie estimation du MRglu

1. Bien comprendre les limites des SUVs

Limite principale : sensibilité à la taille de la tumeur



Cette relation ne signifie pas que les plus grosses tumeurs sont toujours plus agressives, mais qu'elles sont moins affectées par l'effet de volume partiel

2. Réduire la variabilité des SUVs (1)

- 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) patient preparation
 - temps d'acquisition post-injection : 45-90 min
 - durée d'acquisition : 2-7 min/position de lit data acquisition
 - algorithme de reconstruction : 2D OSEM, FORE+OSEM, 3D OSEM, RAMLA sans ou avec post-filtrage image reconstruction
 - index SUV : SUVmax (91%), SUVmean (12%) quantification
- ... 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

2. Réduire la variabilité des SUVs (1)

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 actuellement, allant vers la notion d'accréditation de protocoles, e.g.:

- EANM protocol guidelines *Boellaard et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010*
- Japanese guidelines *Fukukita et al Ann Nucl Med 2010*
- SNM action pour la définition de protocoles
- ...

Virage important mais complexe : la standardisation ne doit pas se faire au détriment de la performance (e.g., le temps post-injection est classiquement fixé à 60 min, mais on sait que ce délai sous-optimal)

3. Décrire plus complètement les fixations tumorales

- SUVmax : la masse tumorale est représenté par la valeur d'UN voxel. Est-ce bien raisonnable ? Si non, pourquoi est-ce que ça marche ?

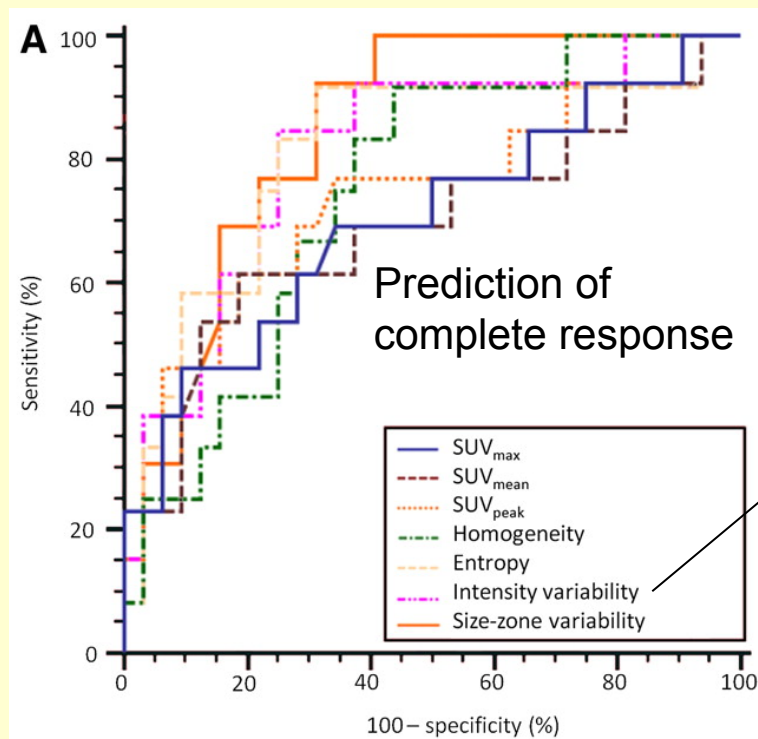


La reconstruction inclut un lissage : le SUVmax, même si il est calculé dans un voxel, peut être vu comme une valeur moyennée sur une petite région autour du voxel concerné

- Des outils d'analyse des fixations plus complets sont à venir : caractérisation de texture, d'hétérogénéité de fixation, imagerie paramétrique

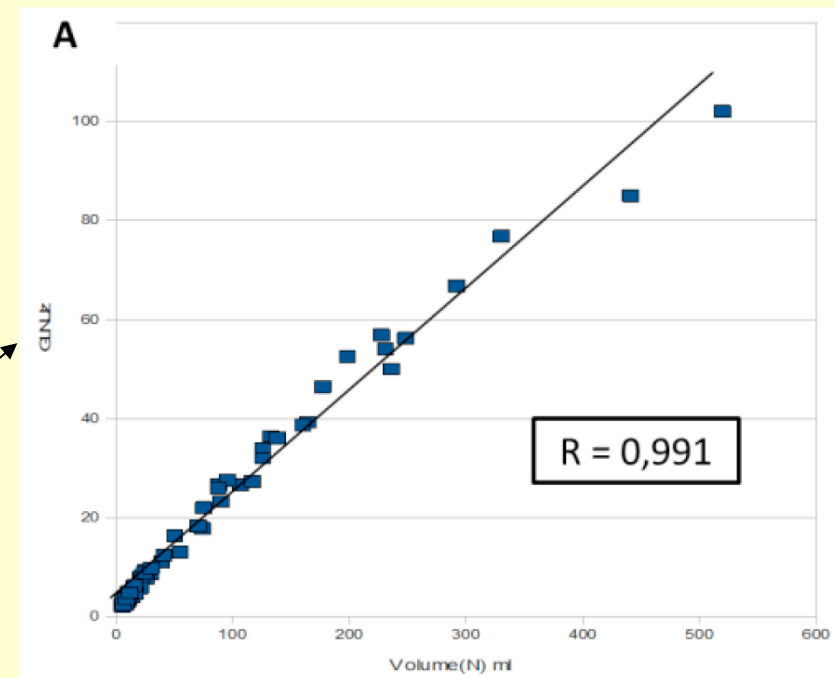
Exemple 1 : Caractérisation de l'hétérogénéité tumorale

- L'hétérogénéité de l'activité métabolique dans une tumeur peut être mesurée par des paramètres de texture, potentiellement prédictif de la réponse à une thérapie
- Etre très vigilant quant à ces résultats, car corrélation possiblement très élevée entre paramètres de texture et volume !!!



Cancer de l'œsophage traités par radiochimiothérapie

Tixier et al J Nucl Med 2011

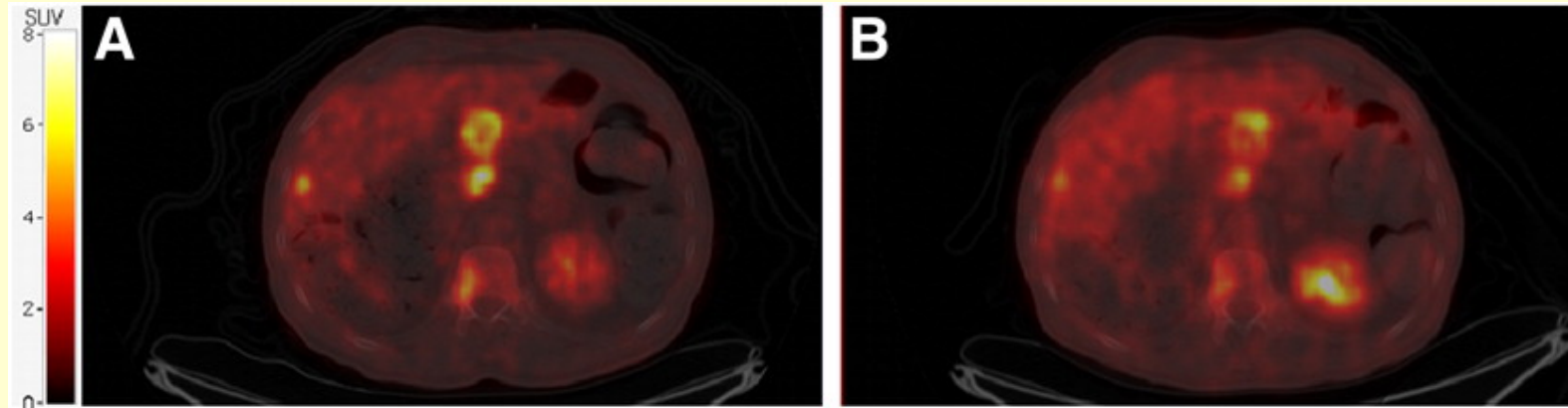


CCRM

Résultats thèse Maisonobe et al 2012

Exemple 2 : Imagerie paramétrique de la réponse tumorale

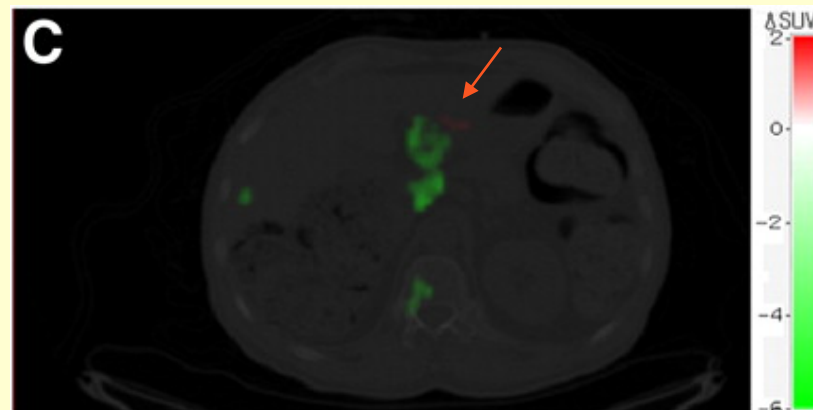
- Visualiser l'image de la réponse tumorale



Baseline t0

t0 + day 14

Patients atteints de cancers métastatiques traités par chimiothérapie



Necib et al J Nucl Med 2011

4. Vers une meilleure estimation de MRglu

- Beaucoup de travaux dans cette optique, mais aucune solution opérationnelle simple (ne nécessitant pas d'acquisition dynamique ni de prélèvement sanguin) en vue pour la clinique

- 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.

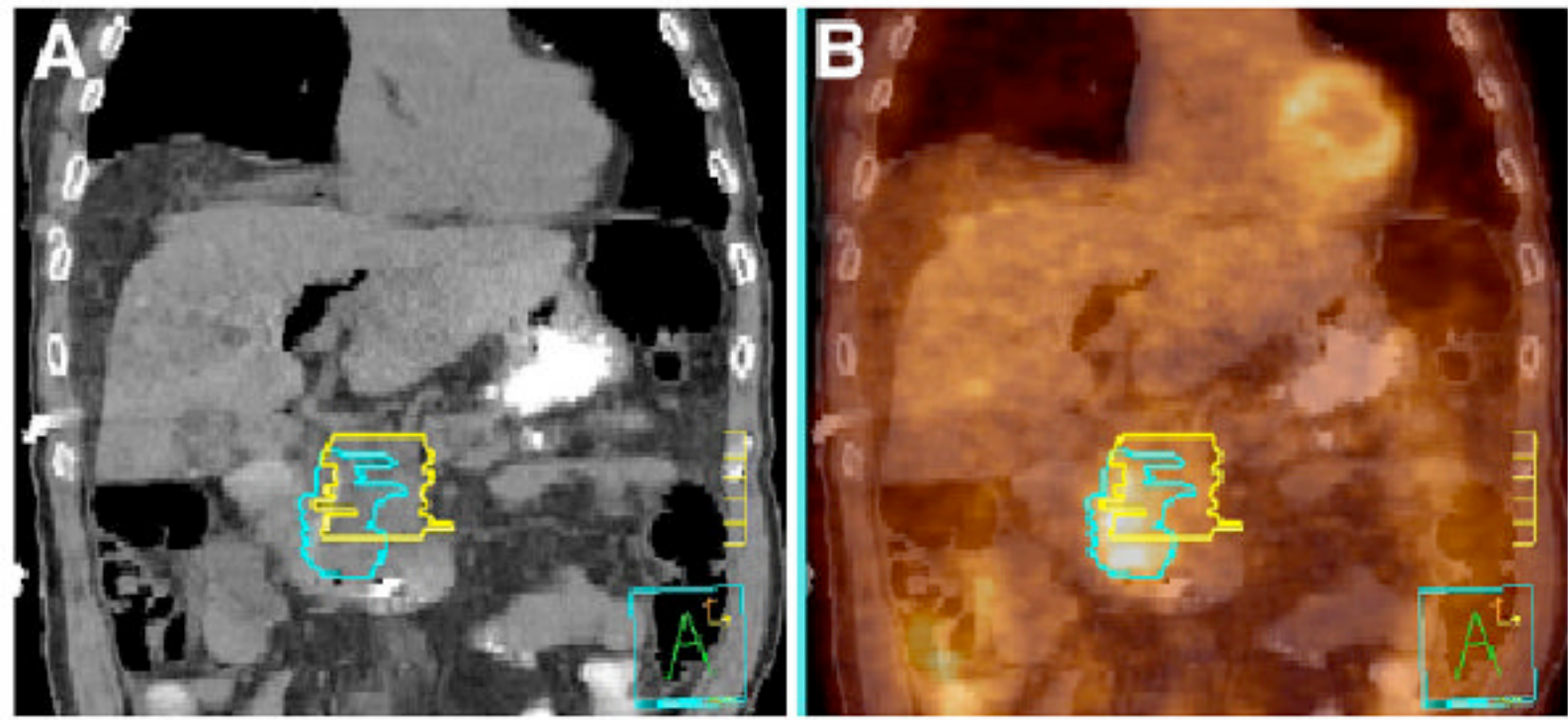
Hapdey S, Buvat I, Carson J, Carrasquillo J, Whatley M, Bacharach S. Searching for alternatives to full kinetic analysis in 18F-FDG PET: an extension of the Simplified Kinetic Analysis method. J. Nucl. Med. 2011, 52: 634-641.

Conclusions concernant le SUV

- Le PET/CT au FDG est une méthode d'imagerie puissante et remarquable en oncologie, dotée d'une grande sensibilité
- Un index simple, le SUV, permet une exploitation plus complète des examens que la seule analyse visuelle
- Le SUV n'est ni une Silly Uptake Value ni une Smart Uptake Value* mais est une Simple Useful Value
- Une bonne compréhension des limites du SUV permet d'en tirer la quintessence
- Les SUV 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

* Visser et al J Nucl Med 2010

TEP et planification de traitement en radiothérapie



Ford et al, J Nucl Med 2009

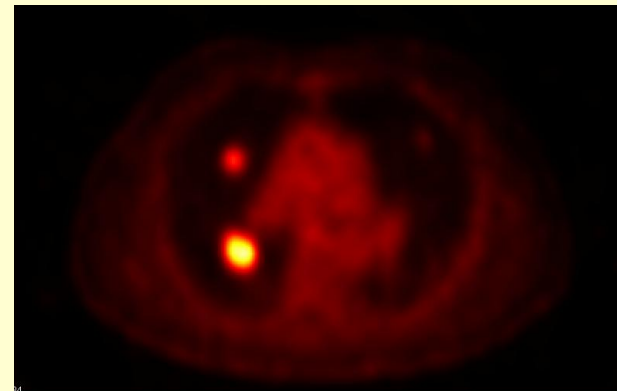
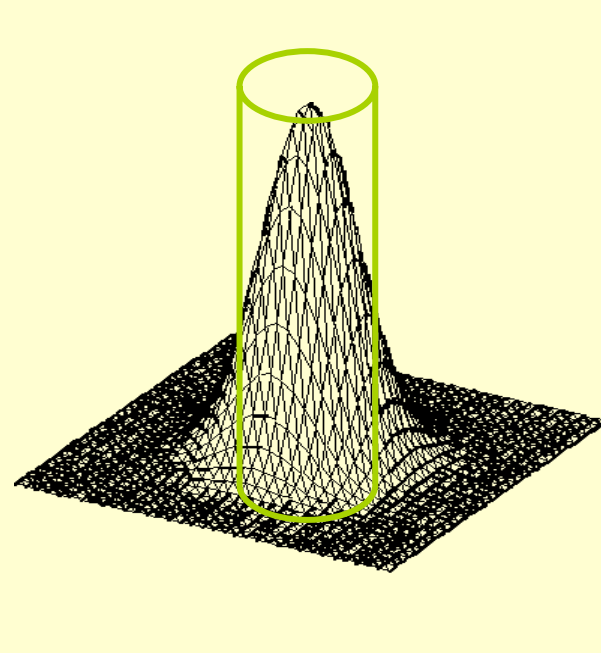
Mieux répondre à la question « quelle région traiter et avec quelle intensité ? »

- Modification du plan de traitement suite au bilan initial TNM effectué à partir du PET/CT, potentiellement différent de celui effectué à partir du CT seulement : la quantification n'est pas nécessairement requise
- Redéfinition du volume à irradier : notion de volume cible biologique : **quantification** nécessaire au sens de **définition des frontières du volume métaboliquement actif**
- Ajustement de l'intensité en radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) : **quantification nécessaire** : **frontières et distribution d'activité métabolique** à l'intérieure des frontières

Difficultés

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

Concentration
d'activité apparente



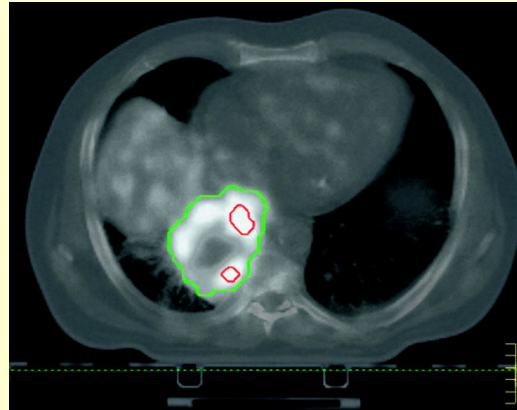
Comment identifier les contours ?

- Manuellement
- Automatiquement, par un seuil égal à une valeur de SUV fixe
- Automatiquement, par un seuil fonction de l'activité maximale dans la tumeur
- Automatiquement, par un seuil fonction de l'activité maximale dans la tumeur et de l'activité environnante
- Automatiquement, par un seuil ajusté itérativement après étalonnage
- Automatiquement, par des méthodes de détection de contours (gradient)
- SUVfit : ajustement des données à un modèle
- et bien d'autres... (méthodes d'apprentissage, contours actifs, etc...)

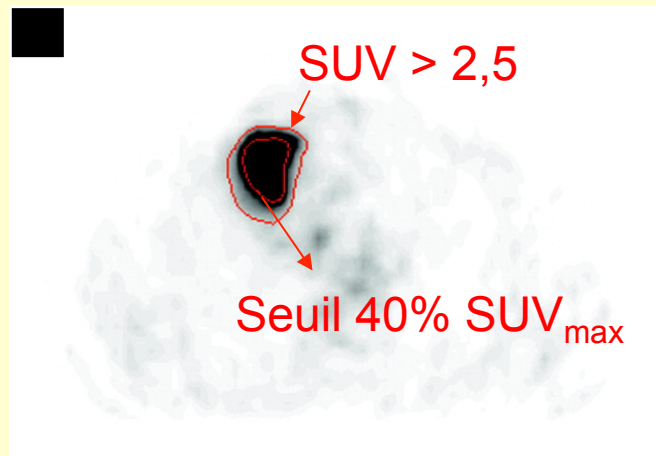
Zaidi et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010

Impact de la méthode de contourage (1)

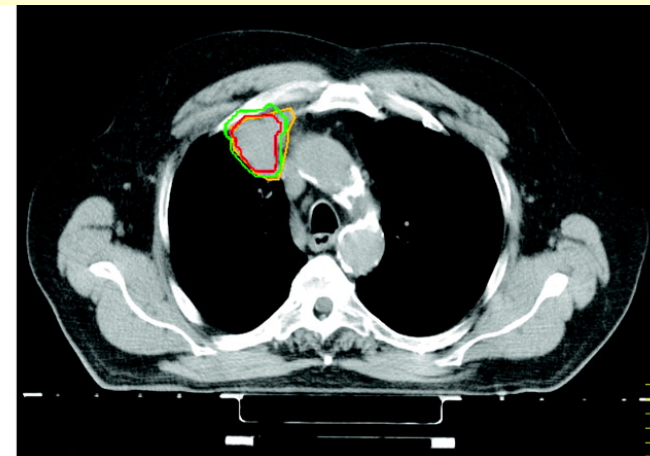
- Très grand



isocontour à 40% SUV_{max}
isocontour prenant en compte l'activité environnante



$SUV > 2,5$
Seuil 40% SUV_{max}

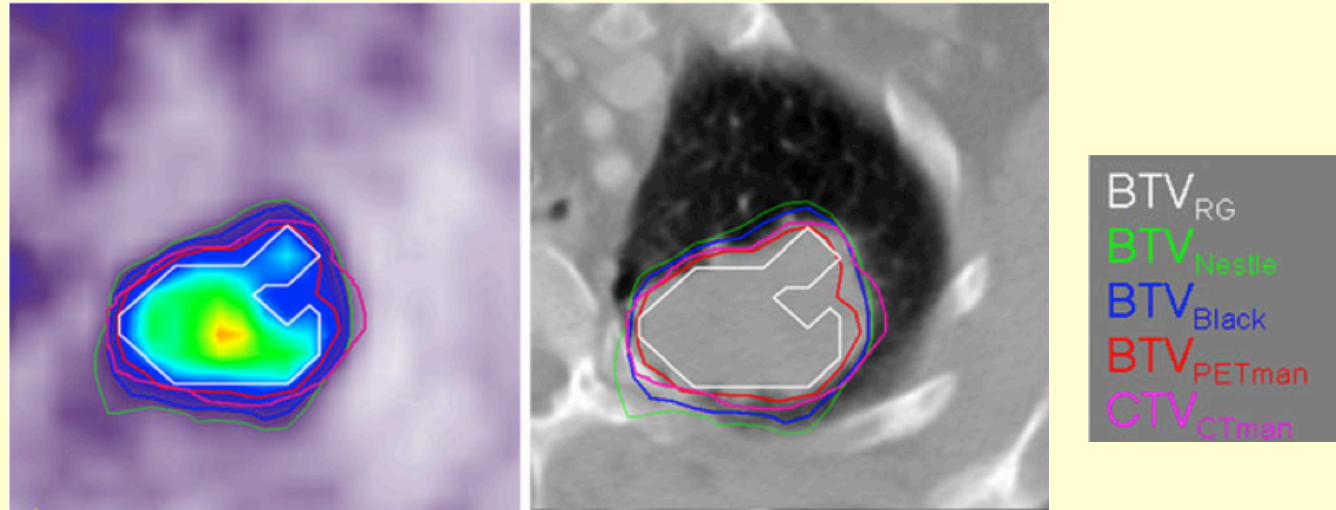


seuil 40% SUV_{max}
seuil prenant en compte l'activité environnante
contour TDM en jaune

Nestle et al, J Nucl Med 2005

Impact de la méthode de contourage (2)

- Des différences de contours visuellement modestes peuvent induire des différences de volume importantes

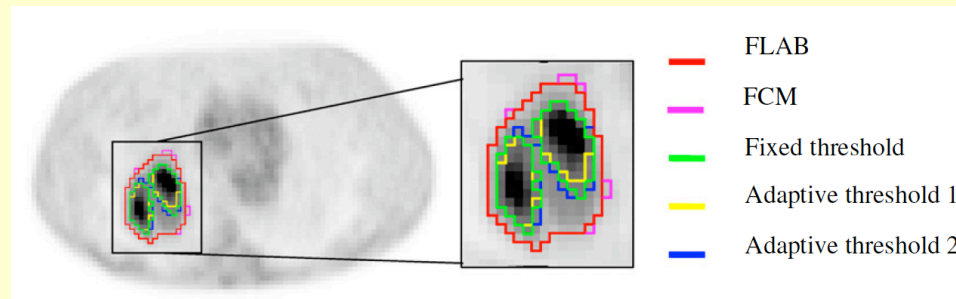


Segmentation method	Max. diameter (cm)	Volume (cc)	Overlap fraction w.r.t. SBR
CT _{man}	6.5	98	0.60
PET _{man}	7.5	80	0.70
RG	6	61	0.95
Nestle et al.	7	138	0.47
Black et al.	6.5	117	0.55
SBR	6.5	65	-

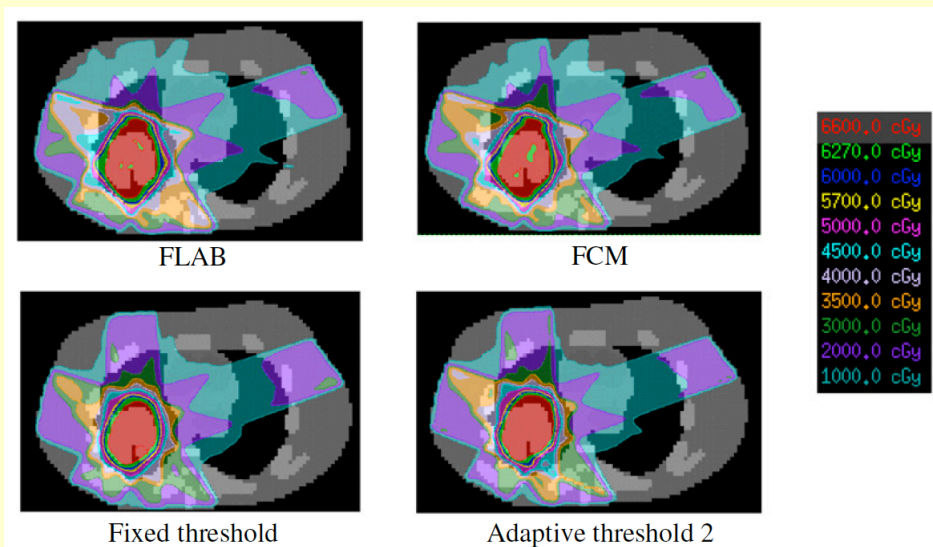
Zaidi et al, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010

Impact de la méthode de contourage (3)

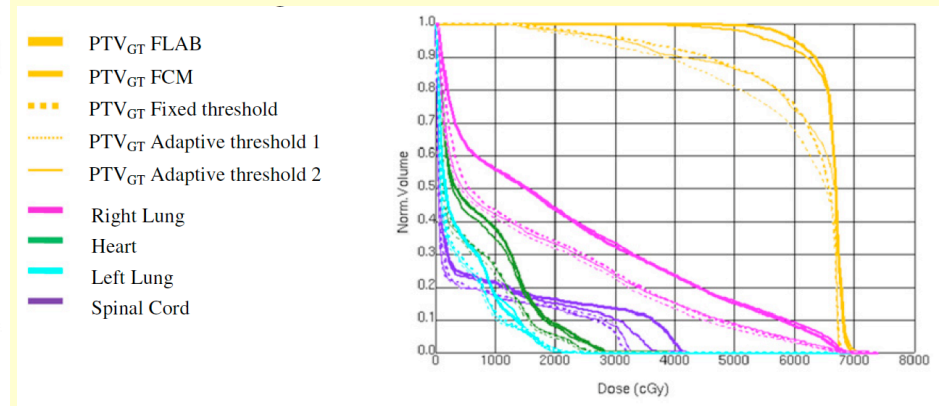
- Les différences de volume se répercutent sur les plans de traitement et la délivrance de la dose



Définition du volume cible



Isodoses



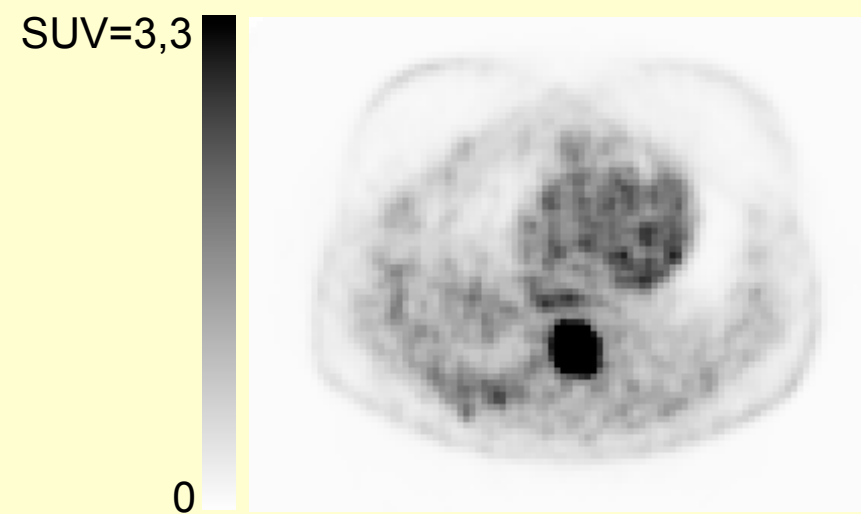
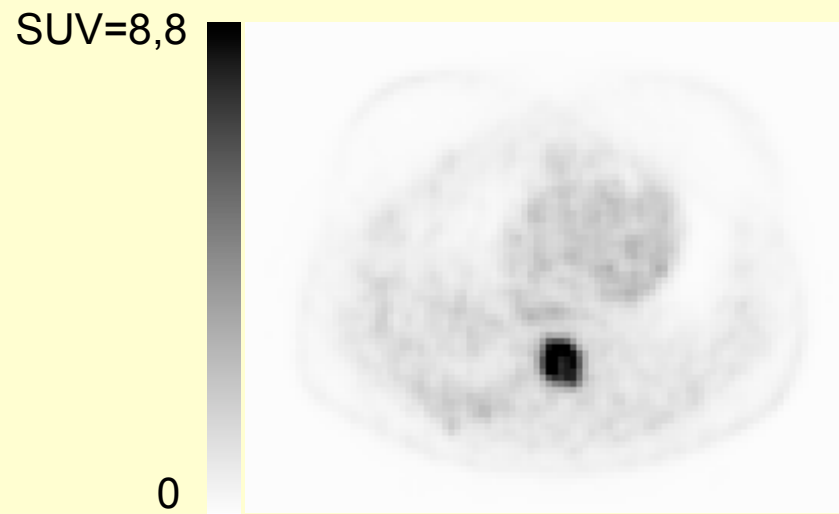
Histogrammes dose-volume

Le Maitre et al, Phys Med Biol 2012

Quelle méthode choisir ? (1)

Aucune n'est idéale, chacune présente des avantages et des inconvénients

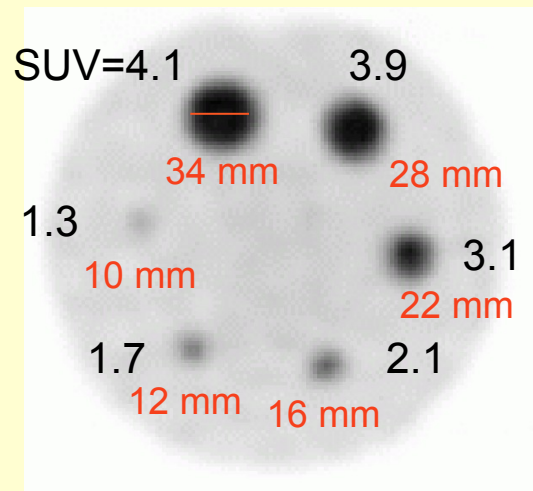
Seuillage manuel : **possible exploitation de la fusion d'image TEP/TDM**
Dépend de la saturation des échelles de couleur, fastidieux, non reproductible



Quelle méthode choisir ? (2)

Seuil fixe (e.g. SUV > 2,5) :

A proscrire compte tenu de la variabilité des SUV d'un centre à l'autre, et de l'effet de volume partiel qui rend le SUV apparent dépendant du volume

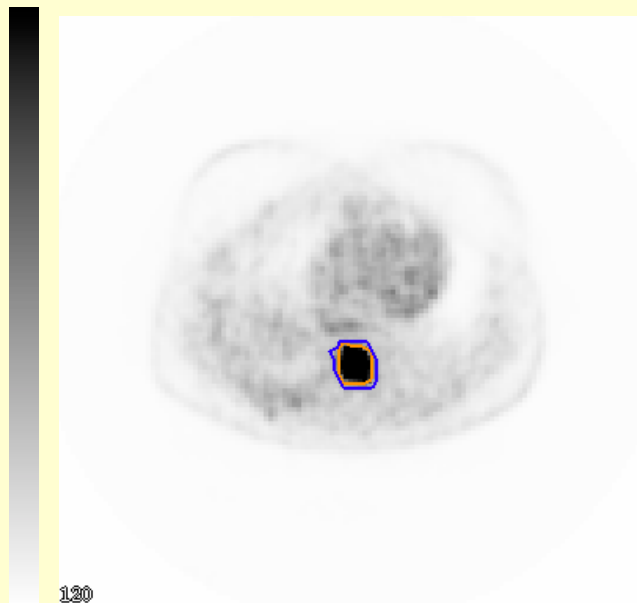


Quelle méthode choisir ? (3)

Seuil exprimé en fonction du SUVmax
(e.g. isocontour SUV > 40% x SUVmax) :

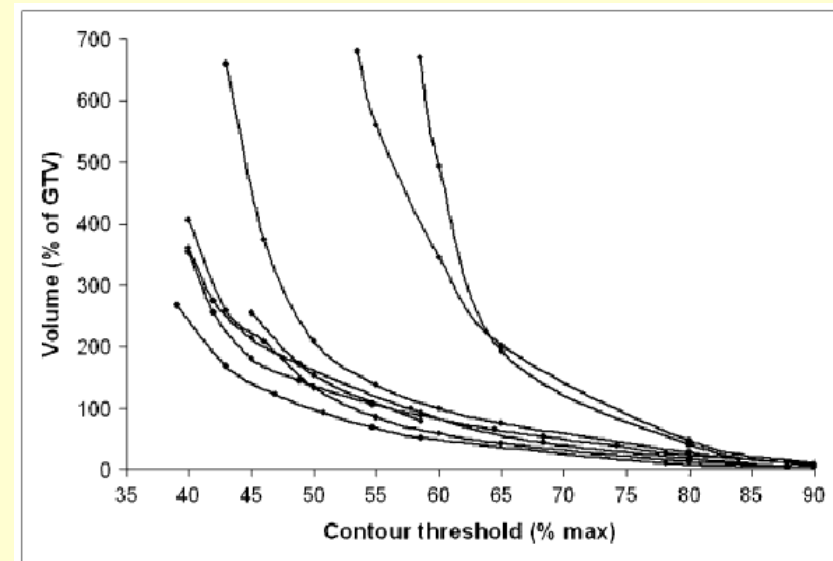
Automatique, assez reproductible

Le volume résultant dépend fortement du seuil



40% du SUV_{max} = 24,2 mL

50% du SUV_{max} = 14,6 mL

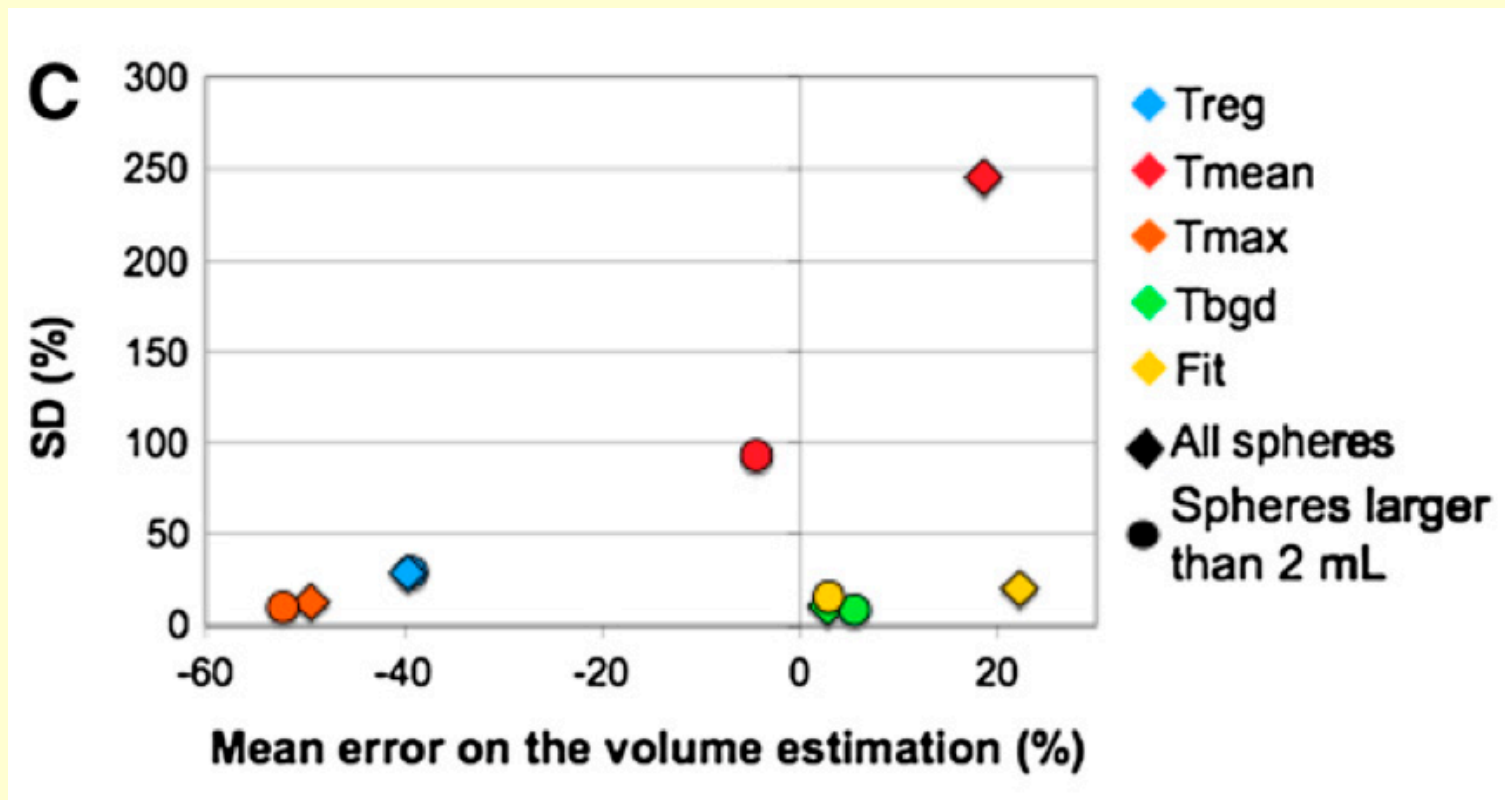


8 patients, volume tumoral
macroscopique de référence estimé à
partir du CT, cancer tête et cou

Ford et al, J Nucl Med 2009

Comparaison des performances des méthodes

Les meilleurs estimations de volume sont observées avec des méthodes relativement sophistiquées



Tylski et al, J Nucl Med 2010

Comparaison des performances des méthodes

Des études complémentaires, sur des données réelles, par différents groupes sont nécessaires

lung cancer [4]. As it was shown in this study using simulated realistic lesions, the FLAB model is able to successfully deal with nonuniform lesion shapes and variable activity concentrations in contrast with the threshold based or fuzzy C-means segmentation algorithms considered. On the other hand, the

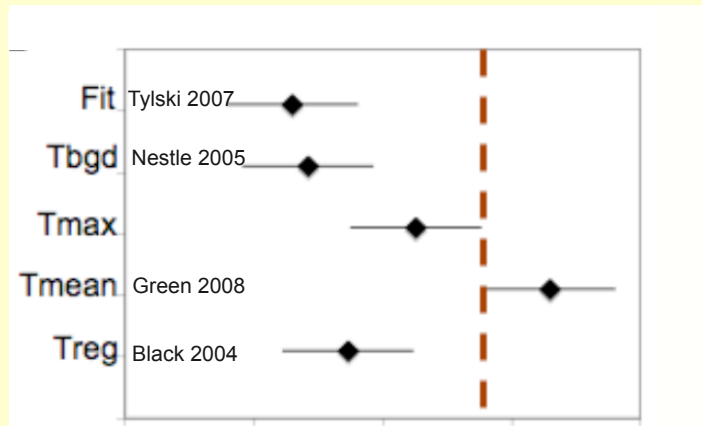
Hatt et al, IEEE Trans Med Imaging 2009

Results: On phantom data with a low SNR, our method gave better relative error (%) in volume measurement than SUV_{th} , FCM and FLAB which is significant ($p < 0.05$): 5.4 ± 4.4 vs. 22.7 ± 7.1 , 22.4 ± 4.4 and 33.8 ± 9.9 respectively), but not with HNR (9.5 ± 5.7 , $p = 0.11$). On the other hand, on high SNR images, relative errors using FCM and FLAB are significantly the best (9.6 ± 3.1 and 14.5 ± 3.8 vs. 79.1 ± 20.8 for BFT). On patient images, HNR, FCM and FLAB gave unusable volumes, while the delineation of the hypoxic volume with BFT and SUV_{th} agreed with the visual medical interpretation of hypoxia.

Lelandais et al, J Nucl Med meeting abstracts 2012

Possible explication aux résultats discordants ?

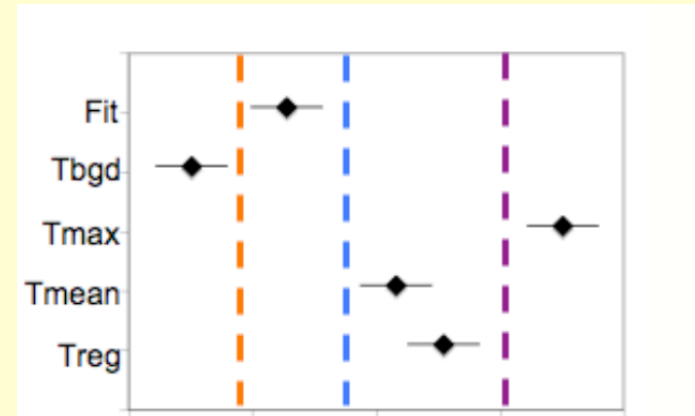
Les méthodes de segmentation dépendent **TOUTES** d'un ou plusieurs paramètre(s) qu'il convient d'ajuster en fonction de la machine et des protocoles d'acquisition et de reconstruction



← Erreurs d'estimation de volume les plus faibles

Erreurs les plus grandes →

Ajustement des paramètres puis évaluation sur les **mêmes** données fantômes (donc biais !)



← Erreurs d'estimation de volume les plus faibles

Erreurs les plus grandes →

Ajustement des paramètres sur un fantôme puis tests sur des données réalistes acquises avec les mêmes protocoles

Tylski et al, J Nucl Med 2010

Conclusions sur la segmentation des tumeurs en TEP

- La prise en compte du TEP pour la définition du plan de traitement modifie celui-ci dans une proportion non-négligeable de cas (par exemple, ~30% des cas pour des cancers NSCLC, *Pommier et al AJR 2010*). La modification peut être aussi bien une **augmentation** ou une **diminution de l'étendue des zones cibles**.
- **Le choix de l'algorithme de segmentation modifie les contours**, le volume, et le plan de traitement (eg, *Le Maitre et al, Phys Med Biol 2012*)
- Il existe de nombreux algorithmes de segmentation de tumeurs en TEP mais **il n'existe pas actuellement d'algorithme de segmentation idéal**
- Il est recommandé d'**évaluer précisément les algorithmes de segmentation disponibles** à partir d'acquisitions sur fantôme pour en caractériser les limites avant de les employer pour la planification des traitements

Pour aller plus loin, autres diaporamas ...

- *Comment évaluer les méthodes de détermination de volumes métaboliquement actifs en Tomographie par Emission de Positons (TEP) ?*
- *Délimitation de volumes métaboliquement actifs en Tomographie par Emission de Positons*

... et articles

- *I. Buvat. Les limites du SUV. Med. Nucl. 31:165-172, 2007.*
- *M. Soret, SL. Bacharach, I. Buvat. Partial volume effect in PET tumor imaging. J Nucl. Med. 48: 932-945, 2007.*
- *P. Tylski, S. Stute, N. Grotus, K. Doyeux, S. Hapdey, I. Gardin, B. Vanderlinden, I. Buvat. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and Standardized Uptake Value in FDG PET. J. Nucl. Med. 51: 268-276, 2010.*
- *H. Necib, C. Garcia, A. Wagner, B. Vanderlinden, P. Emonts, A. Hendlisz, P. Flamen, I. Buvat. Detection and characterization of tumor changes in FDG PET patient monitoring using parametric imaging. J. Nucl. Med. 52: 354-361, 2011.*
- *I. Buvat, H. Necib, C. Garcia, A. Wagner, B. Vanderlinden, P. Emonts, A. Hendlisz, P. Flamen. Lesion-based detection of early chemosensitivity using serial static FDG PET-CT in metastatic colorectal cancer. Eur J. Nucl Med. Mol. Imaging on-line, 2012.*
- *JA. Maisonobe, C. Garcia, H. Necib, B. Vanderlinden, A. Hendlisz, P. Flamen, I. Buvat. Comparison of PET metabolic indices for the early assessment of tumour response in metastatic colorectal cancer patients treated by polychemotherapy. Eur J. Nucl Med. Mol. Imaging in press, 2012.*