

Quantification en TEP : Verrous actuels, voies de recherche et perspectives

Irène Buvat

IMNC – UMR 8165 CNRS – Université Paris 11

Orsay, France

buvat@imnc.in2p3.fr

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

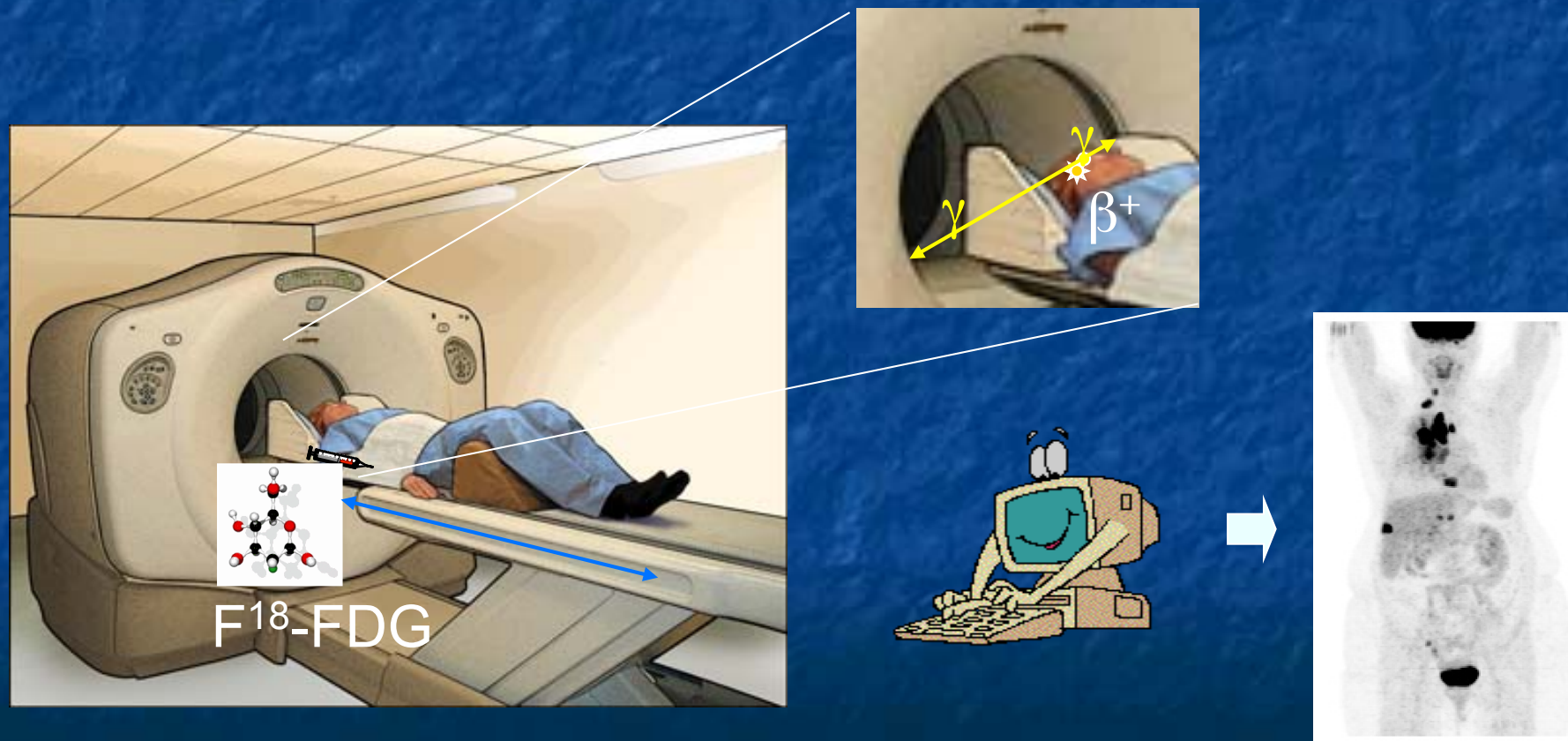
Plan

- Introduction : imagerie TEP et quantification
- Les verrous actuels
- Voies de recherche et illustrations
- Perspectives : le rôle potentiel des machines TEP-IRM

Contexte de l'usage de la TEP pour la cancérologie :
> 90% des examens TEP cliniques

L'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons

- Méthode d'imagerie fonctionnelle permettant de visualiser le métabolisme d'une substance, en particulier d'un analogue du glucose, le FDG (>90% des examens TEP cliniques)

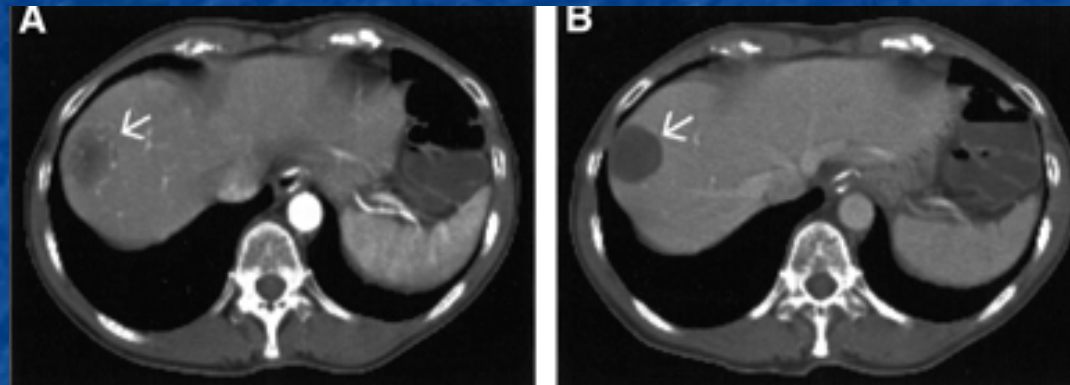


Intérêt de la TEP en cancérologie

- Motivation : les désordres métaboliques précèdent les altérations anatomiques

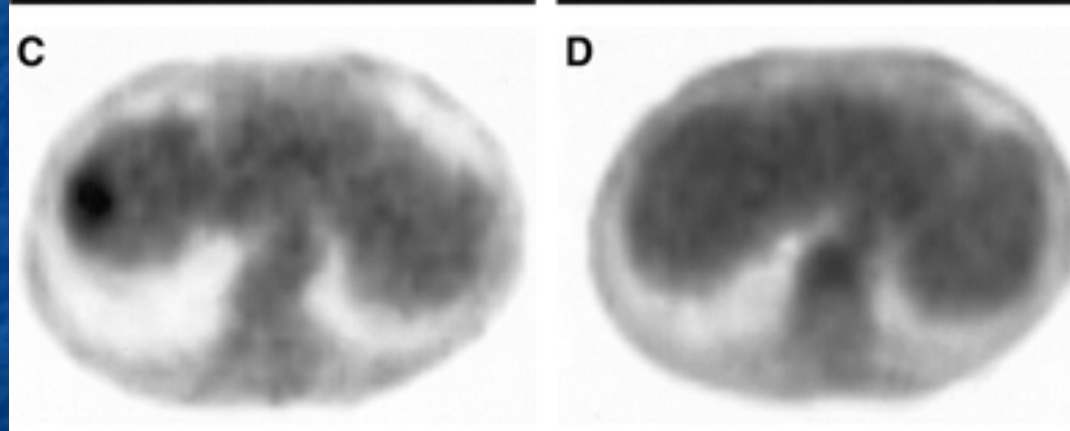
Métastase hépatique (GIST)

Images anatomiques
(TDM)



Absence
de réponse

Images fonctionnelles
(TEP)



Réponse
complète

1 mois après le début
du traitement (Imatinib)

Nombreux traceurs pour caractériser les tumeurs

F18-FDG : métabolisme du glucose

F18-FLT : prolifération cellulaire

F18-FMAU : prolifération cellulaire

F18-FET : acides aminés

F18-FMISO : hypoxie

F18 annexine : apoptose

F18-FES : récepteurs tumoraux

...

C11-Choline : métabolisme lipidique des tumeurs

...

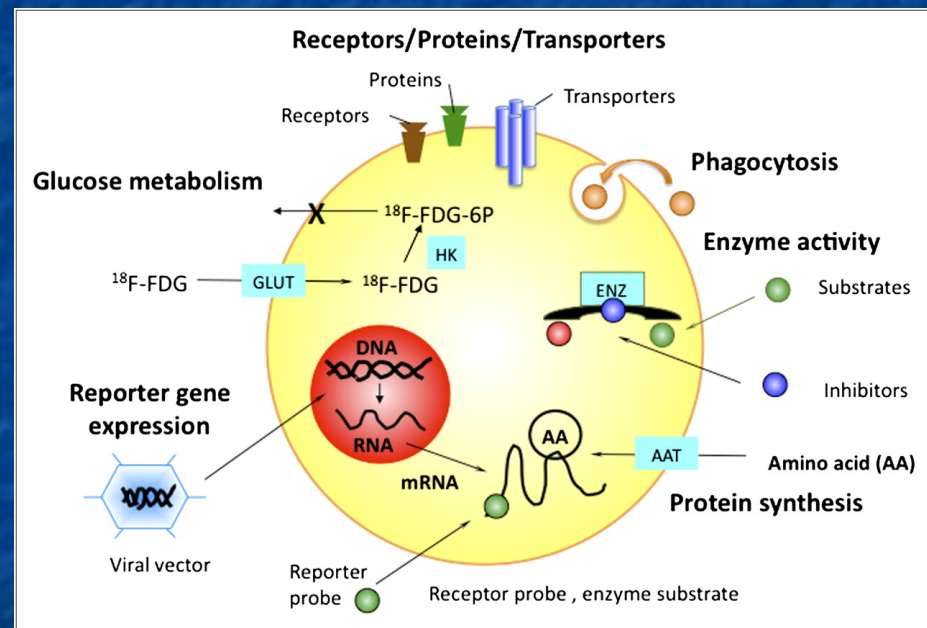
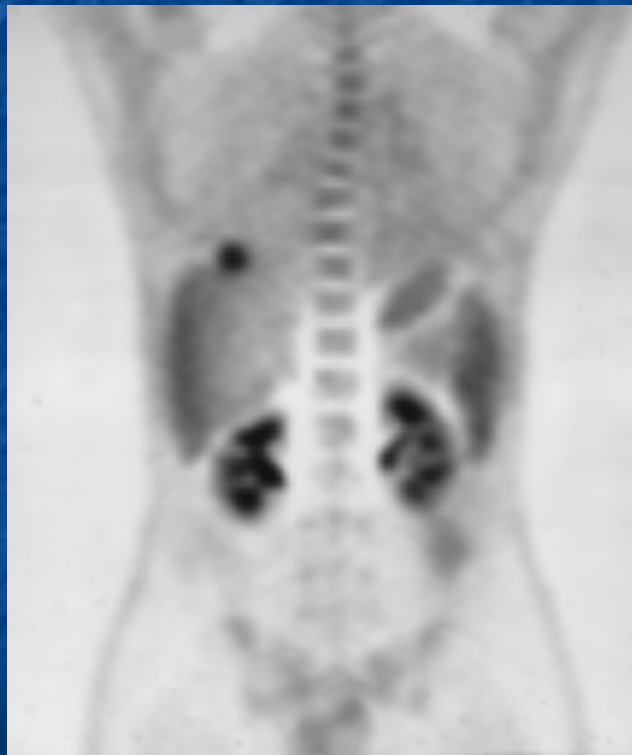
Cu64-VEGF₁₂₁ : expression du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF)

...

Comme en IRM, accès à une imagerie multiparamétrique, ici via l'utilisation de différents traceurs

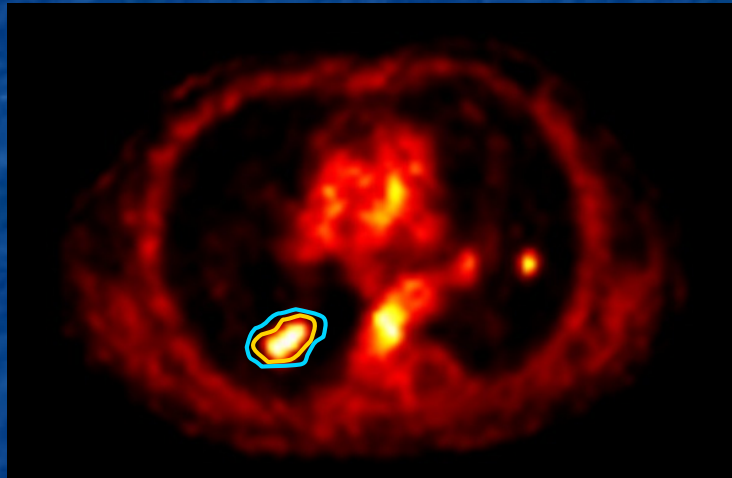
La quantification en imagerie TEP

- Quantification : Extraire des **paramètres** à partir des images renseignant sur le processus physiopathologique d'intérêt



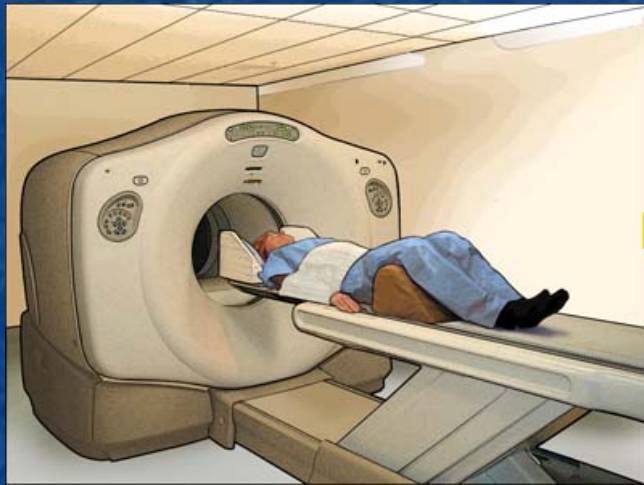
Enjeux de la quantification en imagerie TEP

- Mieux caractériser les anomalies métaboliques pour mieux les prendre en charge. En cancérologie : caractérisation des tumeurs et définition de volume cible biologique pour la radiothérapie

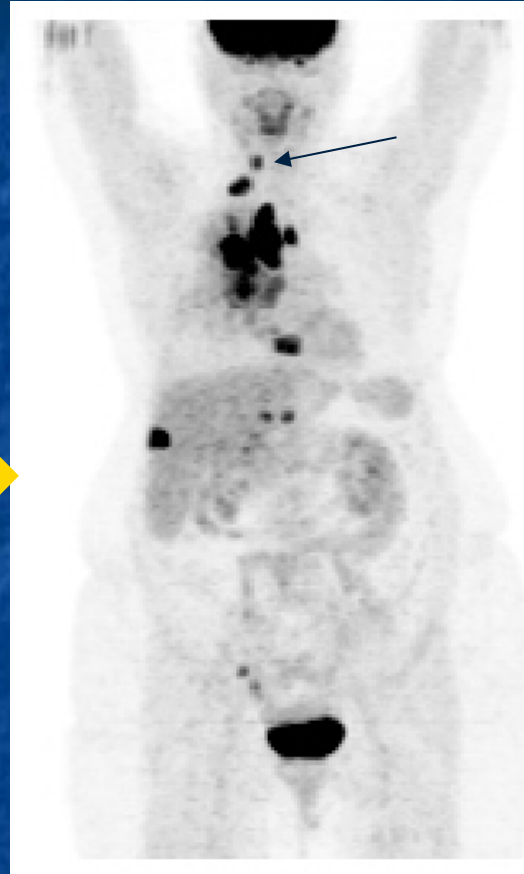


- Prédire l'efficacité d'un traitement
- Statuer sur l'évolution de la maladie en cours de traitement

Les deux étapes de la quantification en imagerie TEP

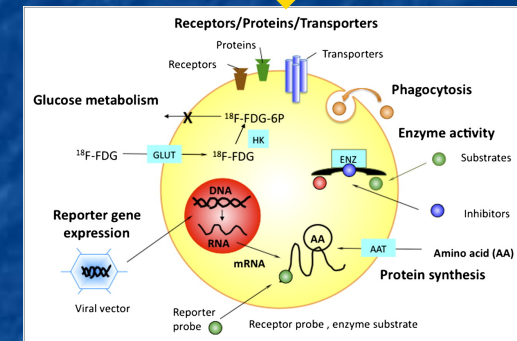


Signal détecté
(coïncidences)



Concentration du
radiotracteur (kBq/mL)

Imagerie statique
Imagerie dynamique

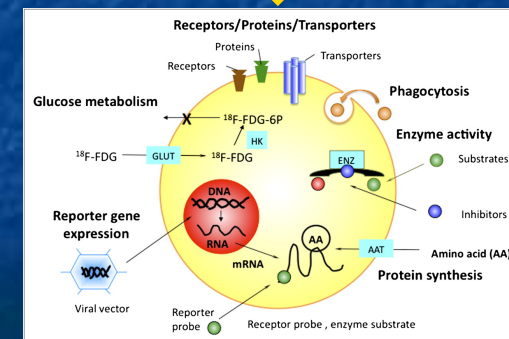
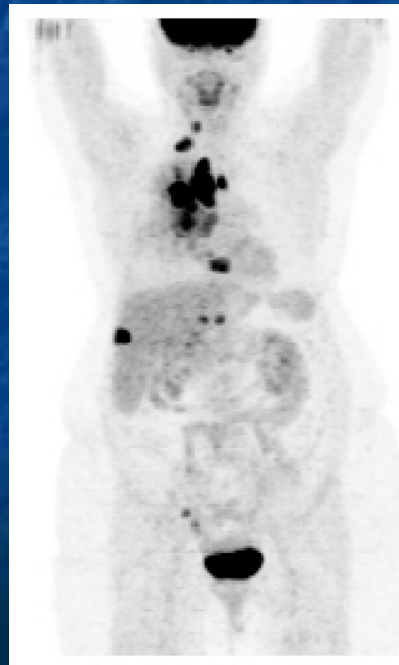


- Métabolisme du glucose (MRglu)
- Volume métaboliquement actif
- etc...

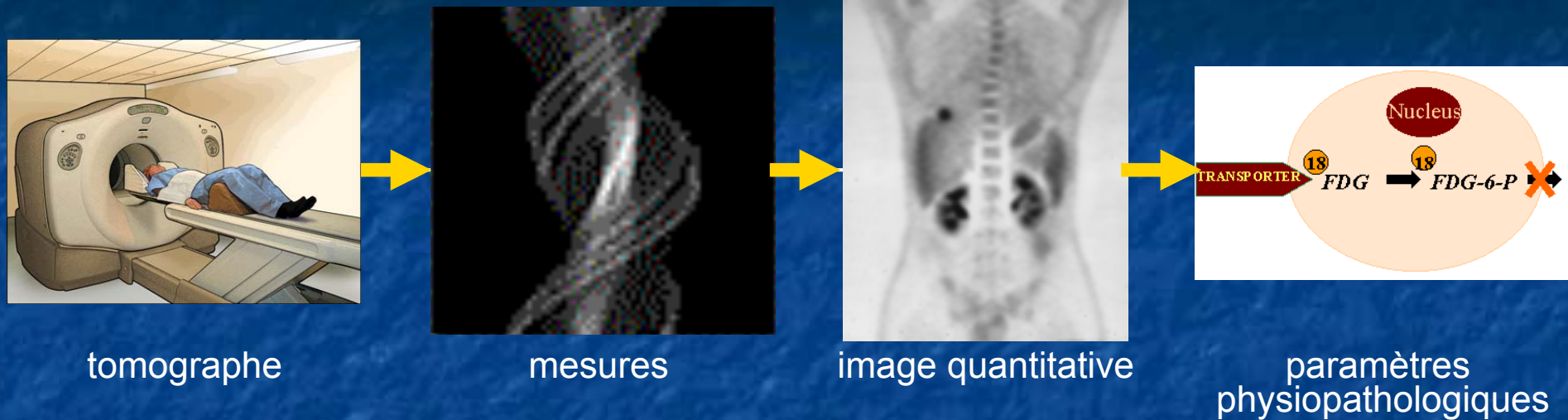
Les verrous

2 types :

- L'obtention d'images en kBq/ml fiables au niveau des voxels (ie haute résolution et haute sensibilité)
- L'exploitation de ces images pour l'estimation de paramètres physiopathologiques



Notre approche pour contribuer à la levée de ces verrous

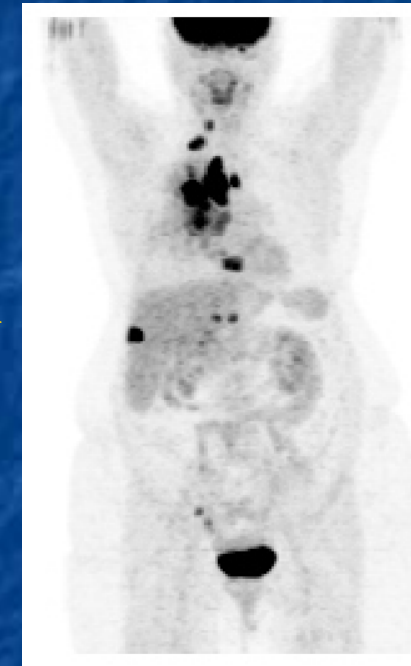
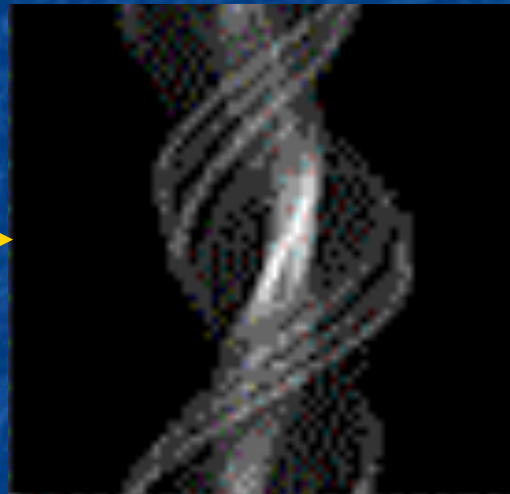


- ✓ 1. **Simulation** d'examens TEP hyperréalistes pour une compréhension détaillée des processus physiques interférant avec le processus d'imagerie
- ✗ 2. **Reconstruction des images TEP quantitatives**, dans lesquelles l'intensité du signal est proportionnelle à la concentration
- ✓ 3. **Caractérisation objective des processus physiologiques** (métabolisme tumoral, inflammation) à partir d'images TEP/TDM

Simulations

Motivations

Simuler le processus d'imagerie, c'est modéliser le problème direct



Une connaissance précise du modèle direct est indispensable pour identifier une solution fiable au problème inverse, c'est à dire à l'estimation de la distribution d'activité qui a donné lieu aux mesures, compte tenu des phénomènes (physiques, physiologiques) interférant avec le processus de formation des images

Bref état de l'art

Il existe actuellement plusieurs codes de simulation Monte Carlo permettant la simulation d'examens TEP

Les plus « classiques » sont

- SIMSET (TEP et TEMP) : Robert Harrison + Paul Kinahan Seattle, 1993

- SORTEO (TEP seulement) : Anthonin Reilhac, CERMEP, ANSTO

- GATE (TEMP, TEP, TDM, imagerie optique, radiothérapie, hadronthérapie) : développement initié en 2001 avec l'Université de Lausanne (Christian Morel), l'Université de Ghent, et le Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont Ferrand.

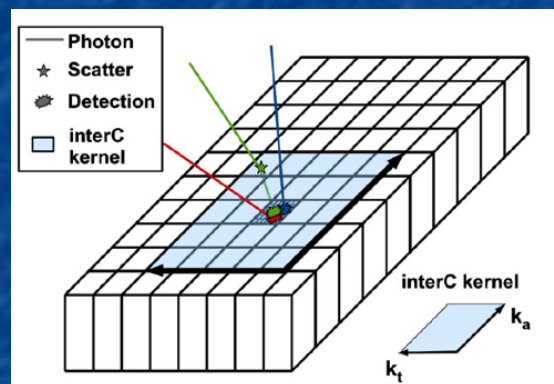
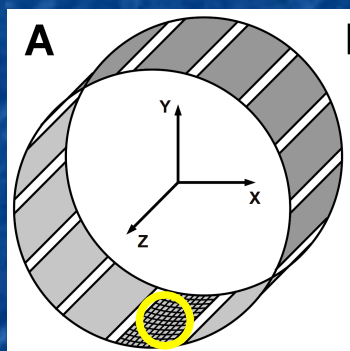
GATE est actuellement développé par la collaboration OpenGATE, 1^{ère} release en 2004, 16 releases depuis (GATE V6.2).

Nos travaux s'appuient très largement sur le développement et l'usage de GATE pour comprendre le problème direct, et améliorer la quantification

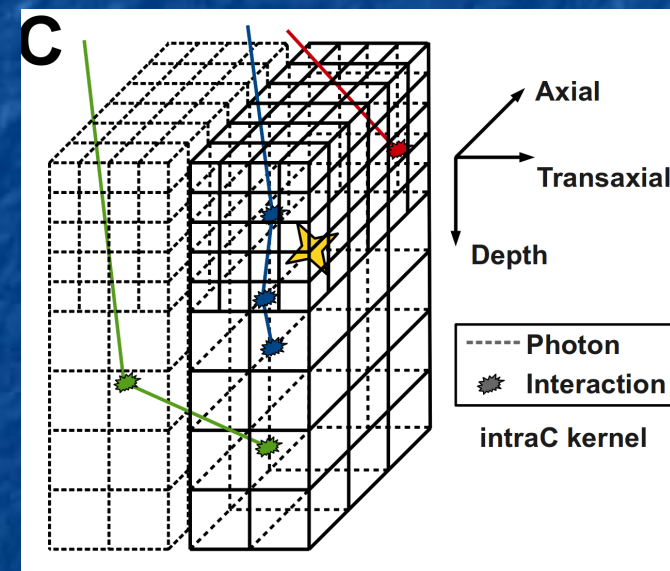
Jan et al Phys Med Biol 2004, Jan et al Phys Med Biol 2011

Exemple

Analyse précise du processus d'interaction des photons gamma dans le détecteur pour déduire un modèle de réponse du détecteur intégré ensuite à la reconstruction tomographique



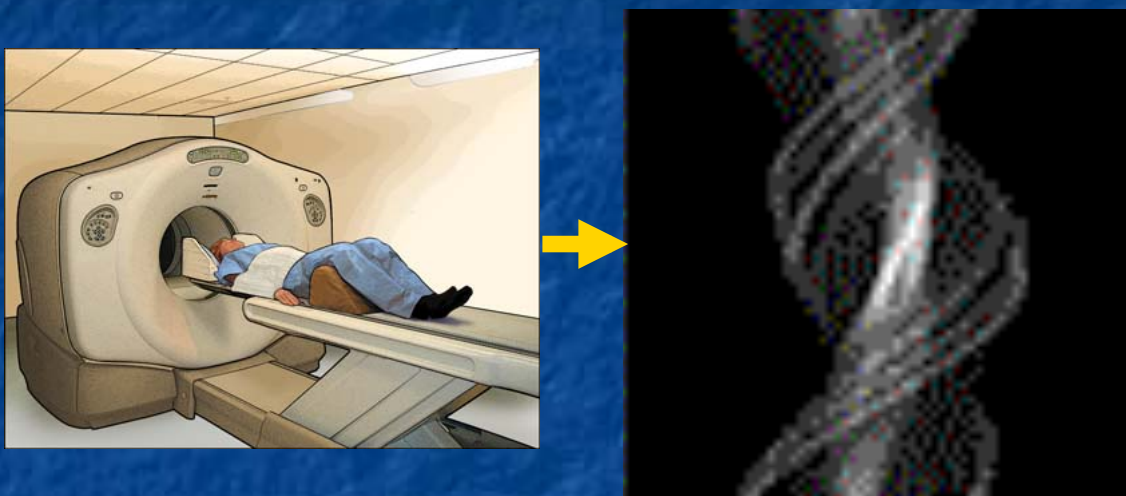
30 mm



Modèle précis de la réponse du détecteur intégrant la complexité des interactions susceptibles de se produire dans le détecteur

Impact sur la reconstruction des images

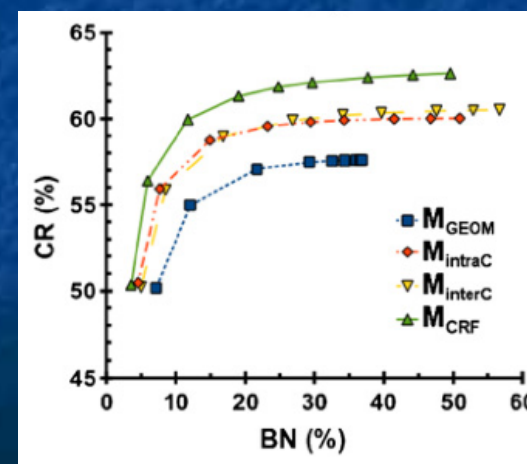
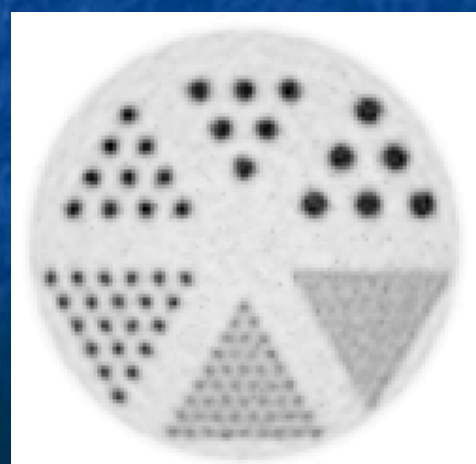
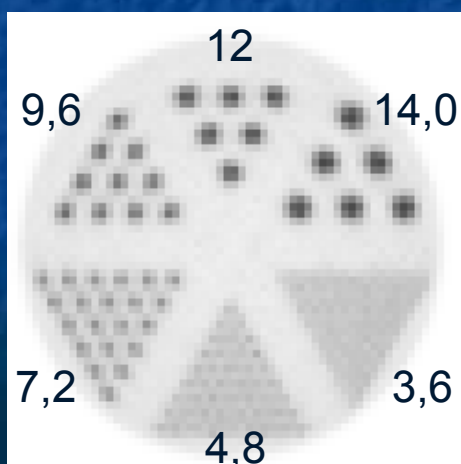
Introduction du modèle dans l'opérateur R modélisant le problème direct



$$p = R f$$

f

p



Défi : modéliser au plus juste le processus d'imagerie

2 motivations :

- Mieux on modélise le problème direct, plus juste sera la solution du problème inverse
- Plus le processus d'imagerie est fidèlement reproduit, plus les conclusions issues des études sur images simulées seront pertinentes

Développement de méthodes de simulation Monte Carlo permettant de modéliser des examens de façon très réaliste

Exemple 1

Modèle reposant sur le TEP/TDM du patient

cartographie
d'activité réelle
mal connue

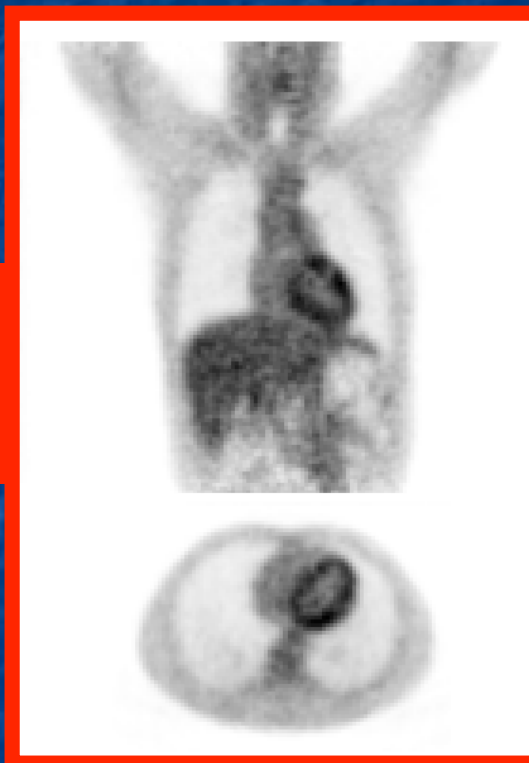


Image clinique réelle

cartographie
d'activité 3D + t
parfaitement
connue

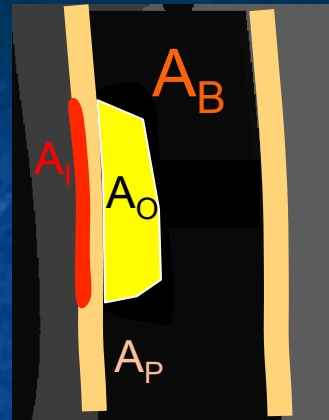
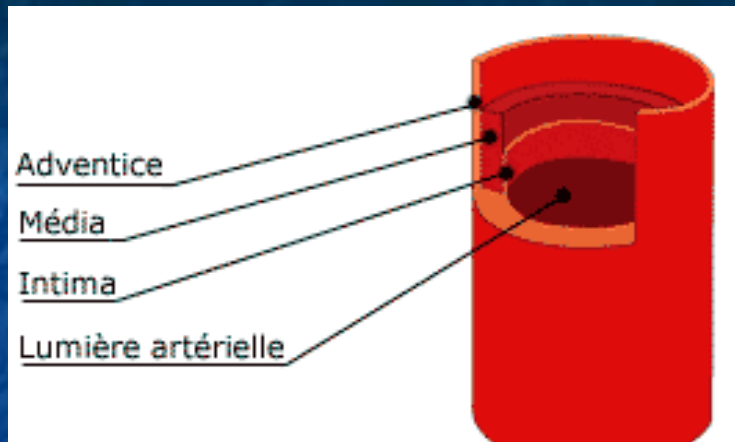


Image simulée

Idéal pour le développement et l'évaluation
de méthodes de quantification

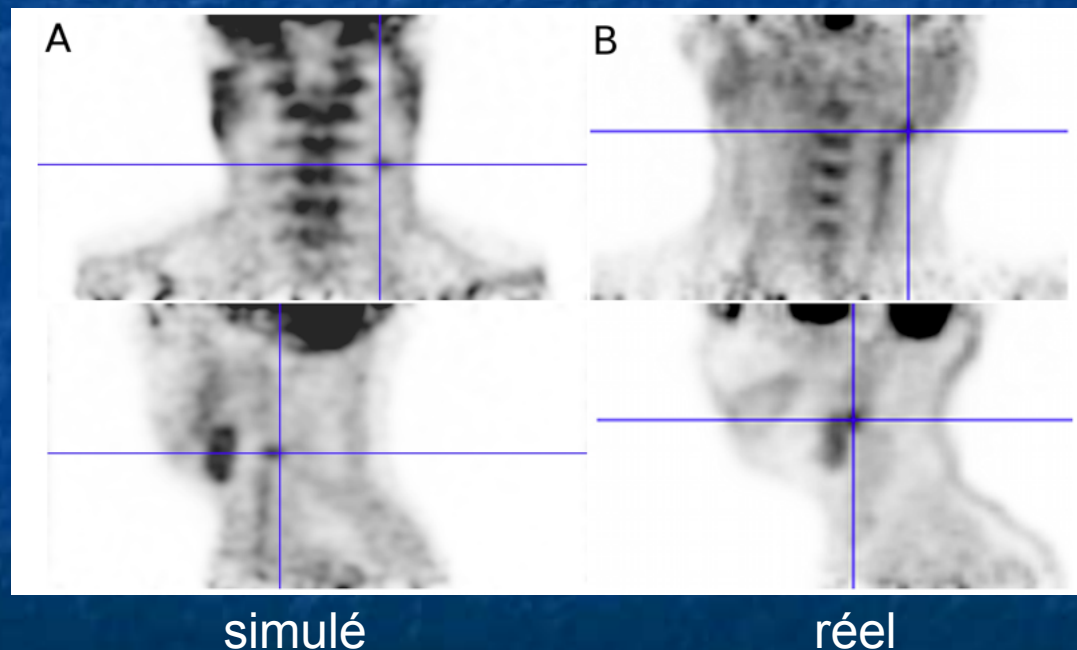
Stute et al Phys Med Biol 2011b, Stute et al IEEE Trans Nucl Sci 2012

Exemple 2 : imagerie TEP de lésions athéromateuses



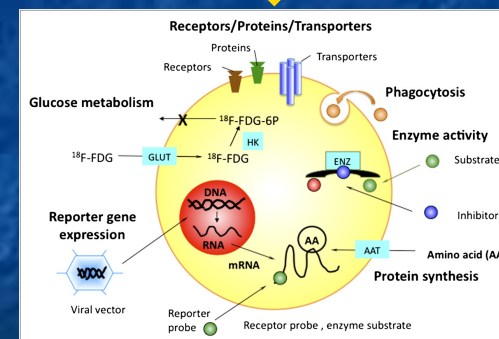
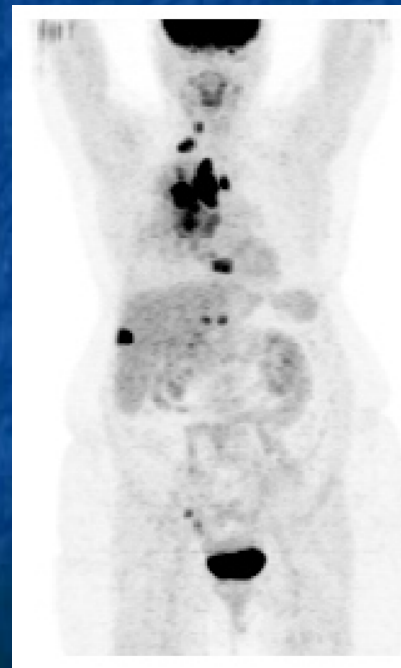
Simulation GATE :

- 8 min par pas de lit
- 90 min post-injection
- 320 MBq de FDG
- reconstruction AW-OSEM 3 itérations, 10 sous-ensembles



Huet et al SNM 2013 (soumis), Contrat IMOVA Medicen Guerbet

Caractérisation objective des anomalies métaboliques et lien avec le diagnostic / pronostic / réponse thérapeutique



Les grandes problématiques de quantification en TEP onco

- Segmentation de volume métaboliquement actif
- Choix de l'index caractérisant le mieux la tumeur pour la question posée
- Interprétation des variations observées dans le cas du suivi thérapeutique
- Lien entre index macroscopiques et phénomènes microscopiques

Etat de l'art : Quantification classique des examens TEP



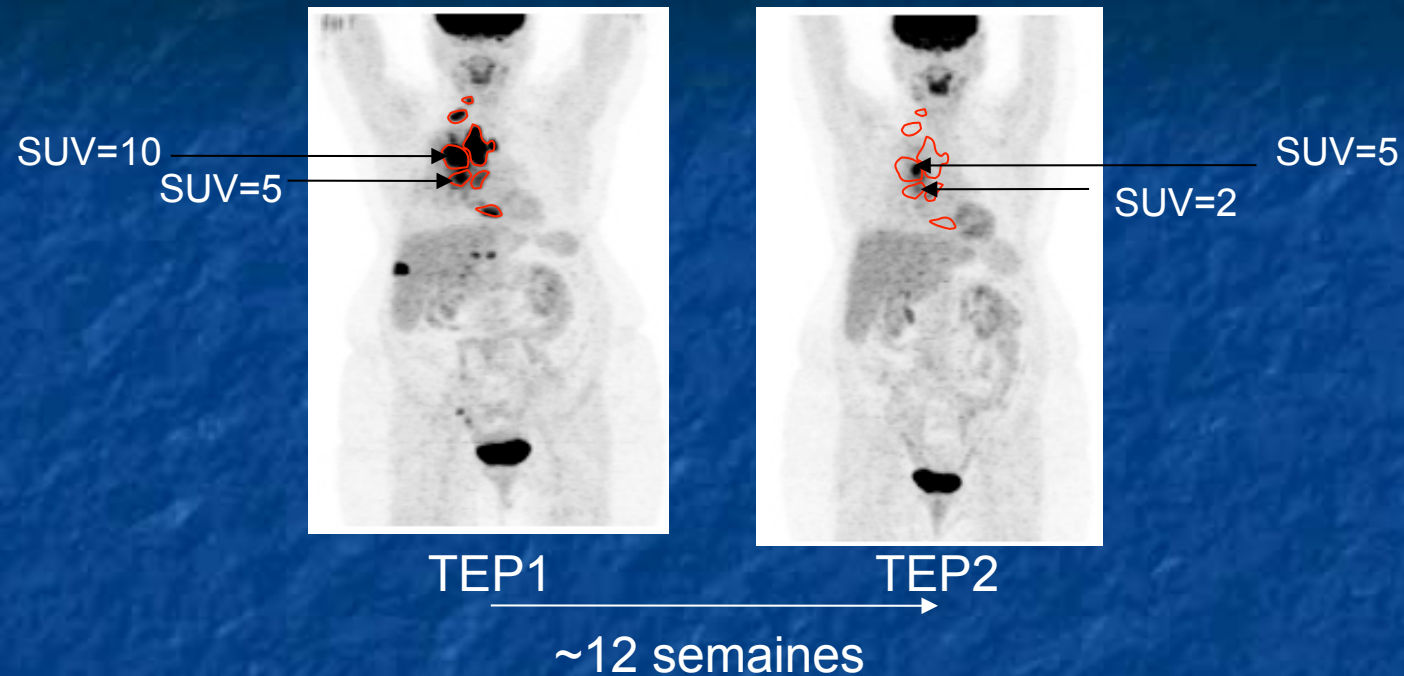
Concentration du radiotraceur (kBq/mL)

$$\text{SUV (Standardized Uptake Value)} = \frac{\text{Concentration du traceur}}{\text{Activité injectée / poids du patient}}$$

SUV ~ activité métabolique des cellules

Extrêmement grossier : 1 tumeur → 1 valeur unique

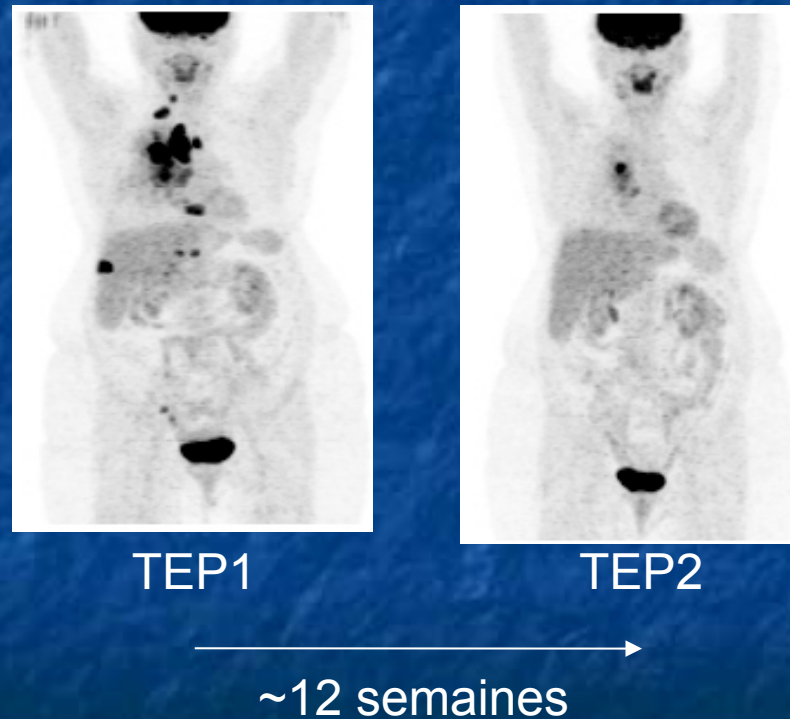
Comparaison de 2 examens en TEP: approche classique



- Nécessaire identification voire contourage des tumeurs
- Approche régionale : caractérisation de chaque tumeur par une seule valeur de SUV
- Comparaison à un seuil d'évolution empirique (EORTC, PERCIST)
- Laborieux en cas de nombreuses tumeurs

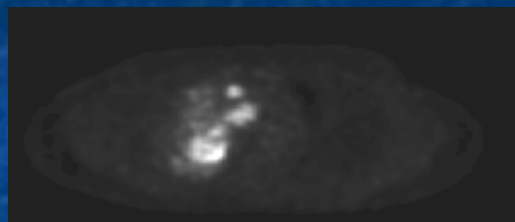
Approche d'imagerie paramétrique proposée

Objectif : Fournir une méthode de comparaison objective de 2 volumes TEP acquis à plusieurs semaines d'intervalle **au niveau du voxel**

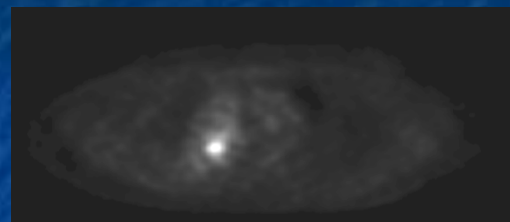


Principe général

1. Recalage rigide local utilisant les images TDM associées aux TEP

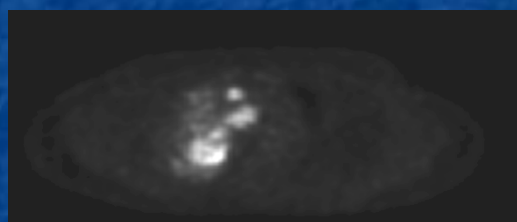


TEP1



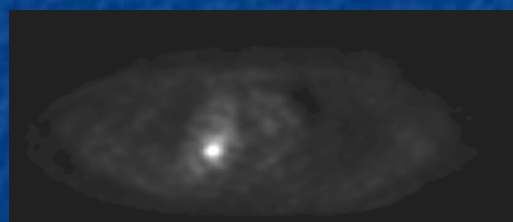
TEP2

2. « Soustraction » voxel à voxel des volumes d'images



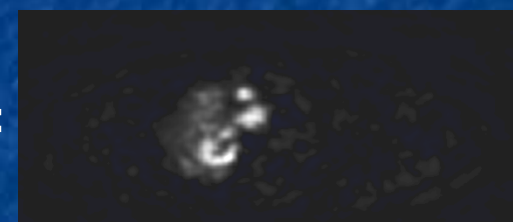
TEP1

$- T_{21}$



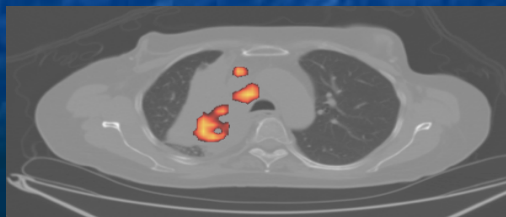
TEP2

$=$



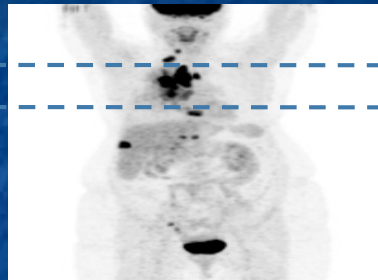
TEP1-TEP2'

3. Identification des voxels dans lesquels le SUV a évolué significativement d'un examen à l'autre par une analyse biparamétrique

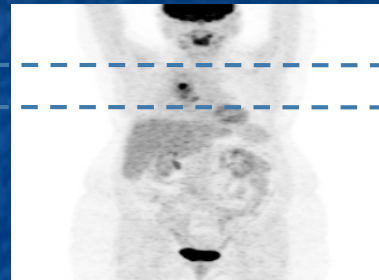


Méthode : 1ère étape

Sélection des volumes d'intérêt



TEP1



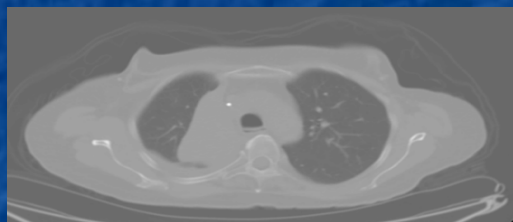
TEP2



TDM1

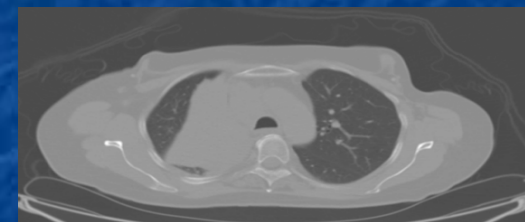
TDM2

Identification d'une transformation rigide à partir des images TDM



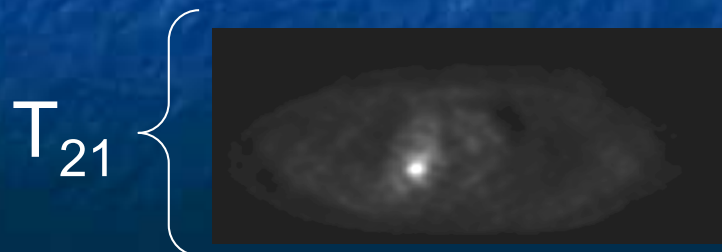
TDM2

T_{21}
(Block Matching)



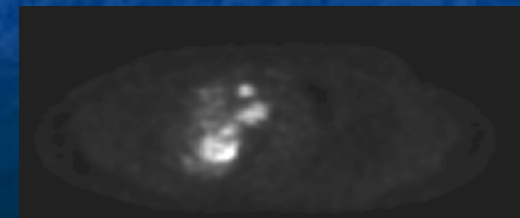
TDM1

Transformation des volumes TEP selon la transformation T_{21}



TEP2

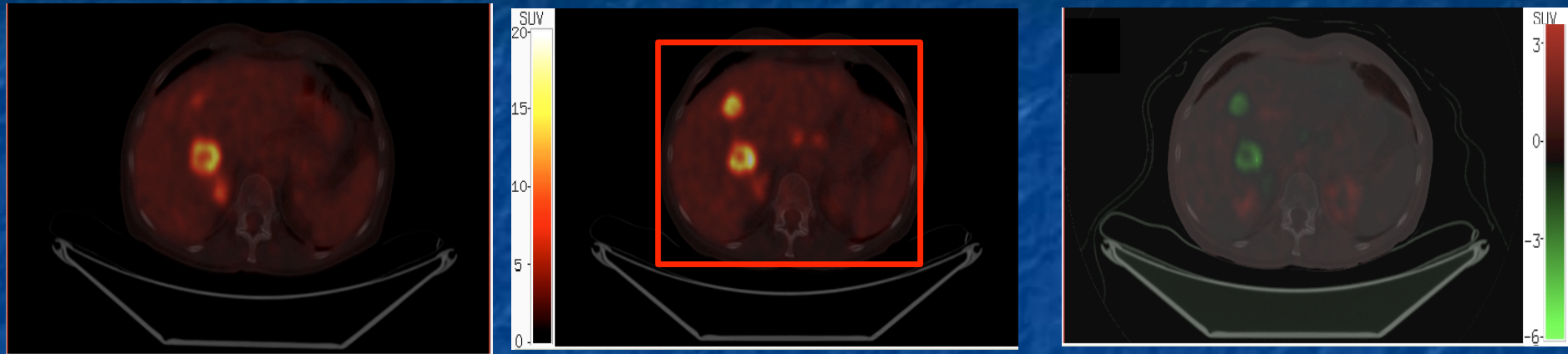
recalé avec



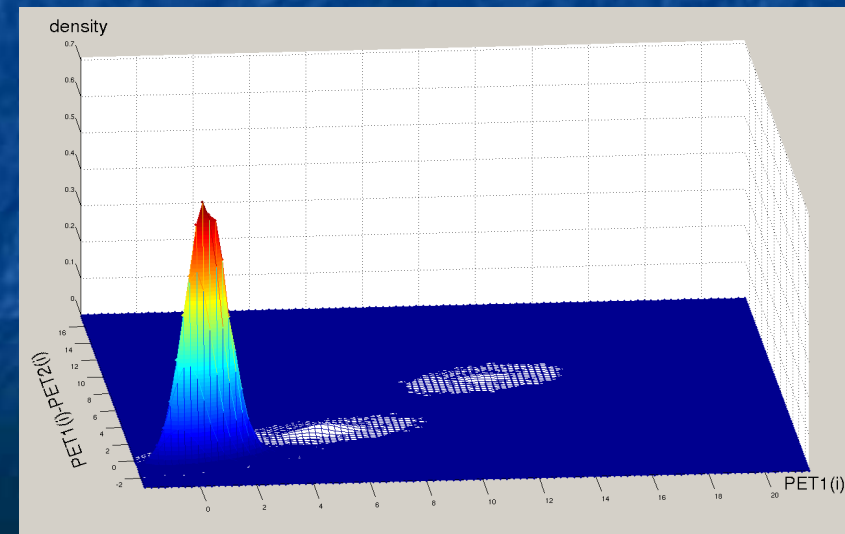
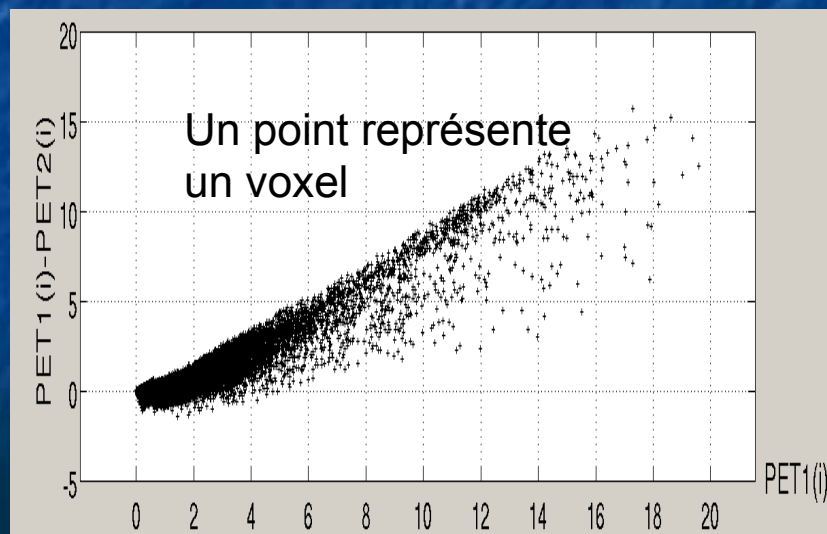
TEP1

Méthode : 2ème étape

Soustraction des 2 TEP recalés

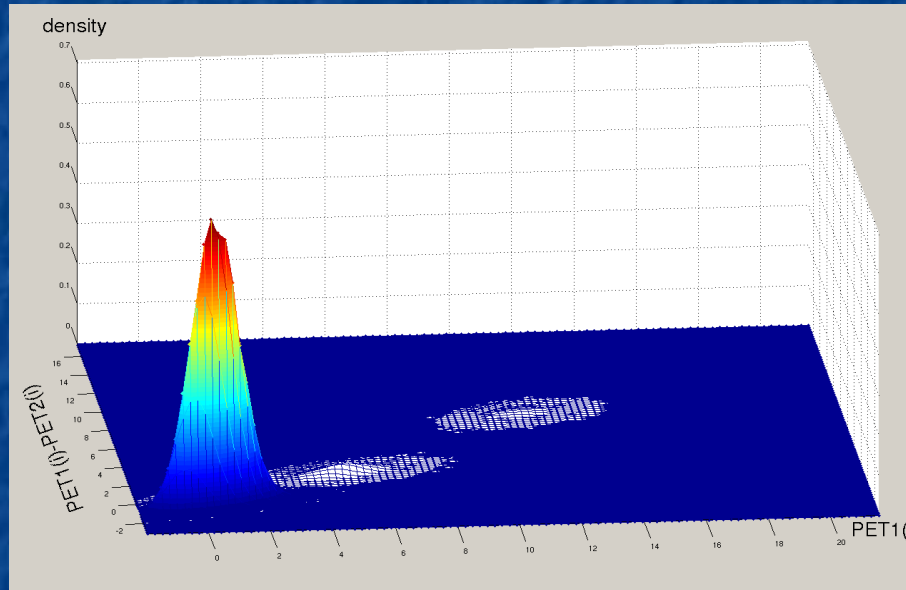


$$T_{21}\{TEP2/TDM2\} - TEP1/TDM1 = T_{21}\{TEP2\} - TEP1/TDM1$$



Méthode : 3ème étape

Identification des tumeurs ayant évolué par résolution d'un modèle de mélange gaussien



$$x_i \begin{bmatrix} \text{TEP1}(i) - \text{TEP2}(i) \\ \text{TEP1}(i) \end{bmatrix}$$

$$f(x_i | \theta) = \sum_{k=1}^K p_k \phi(x_i | \mu_k, \Sigma_k)$$

densité du mélange proportions du mélange densité gaussienne 2D

θ : vecteur de paramètres ($p_1, \dots, p_K, \mu_1, \dots, \mu_K, \Sigma_1, \dots, \Sigma_K$)

Méthode : résultat de la 3ème étape

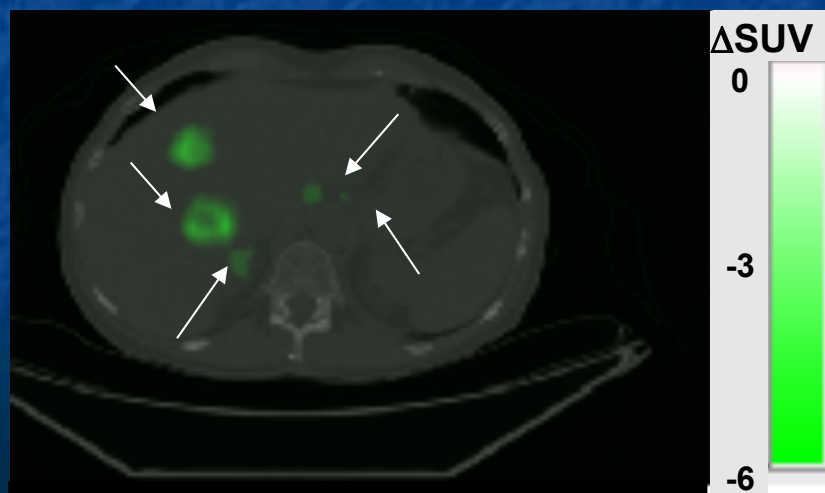
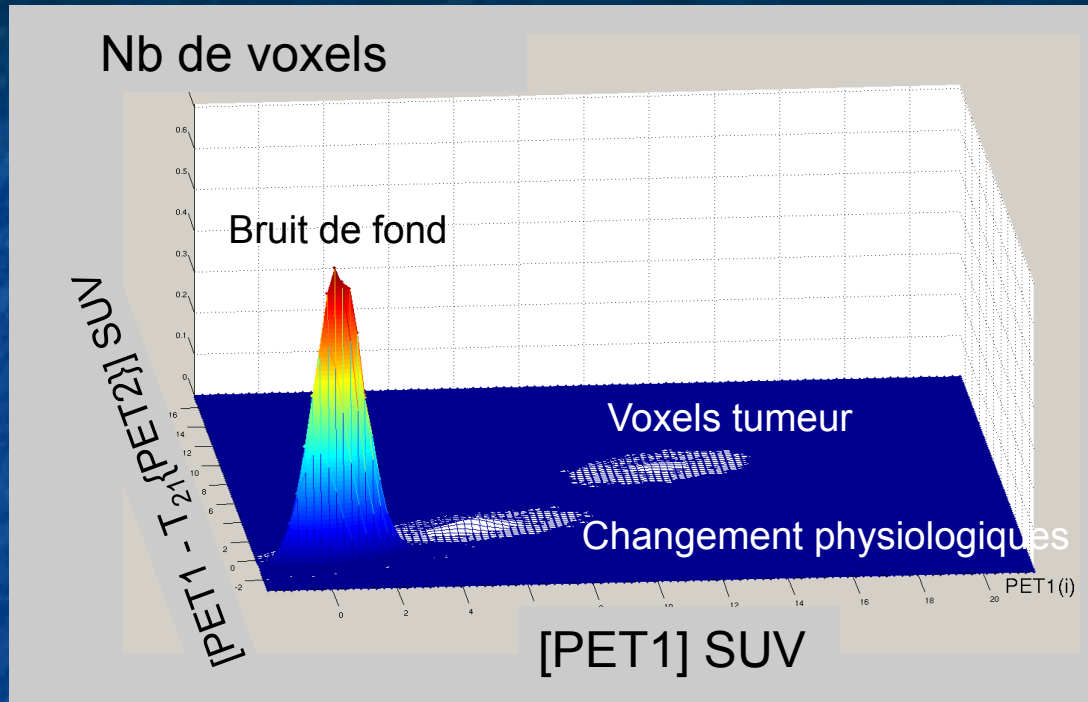
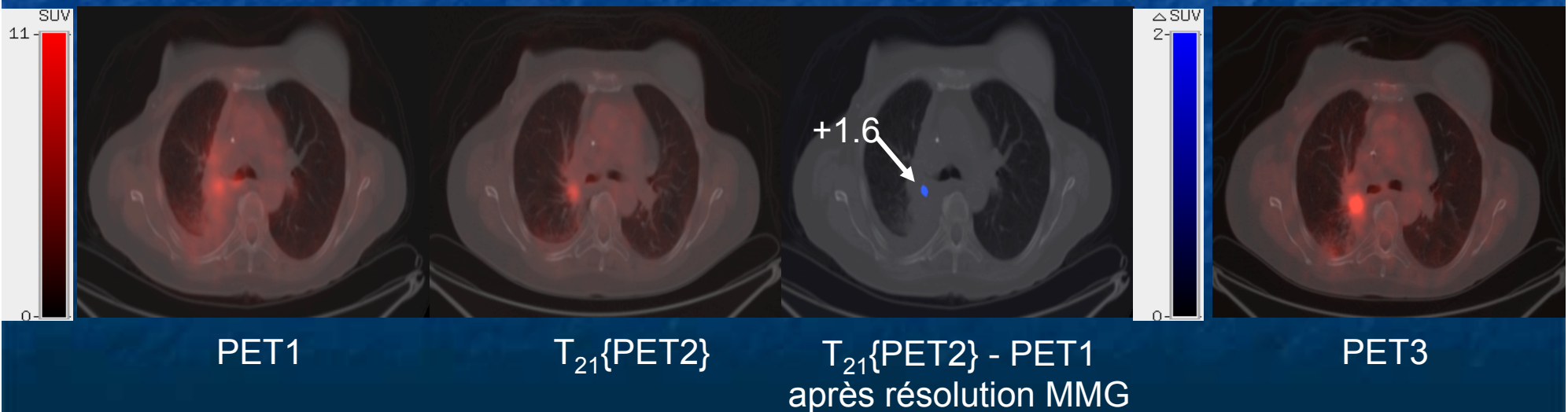
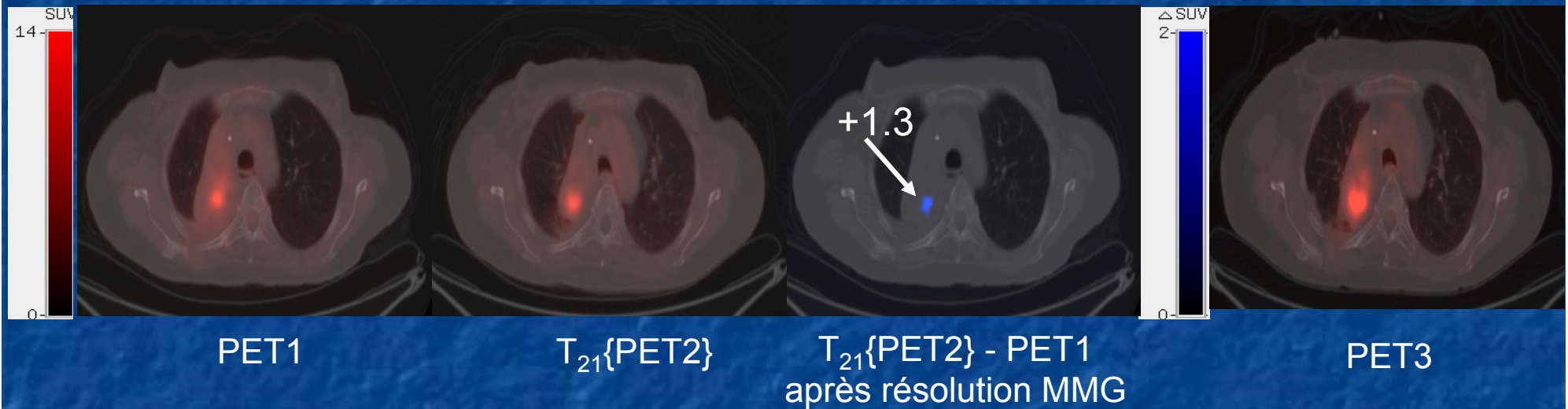


Image paramétrique
 ΔV : volume ayant changé
 Δ SUV: amplitude du changement

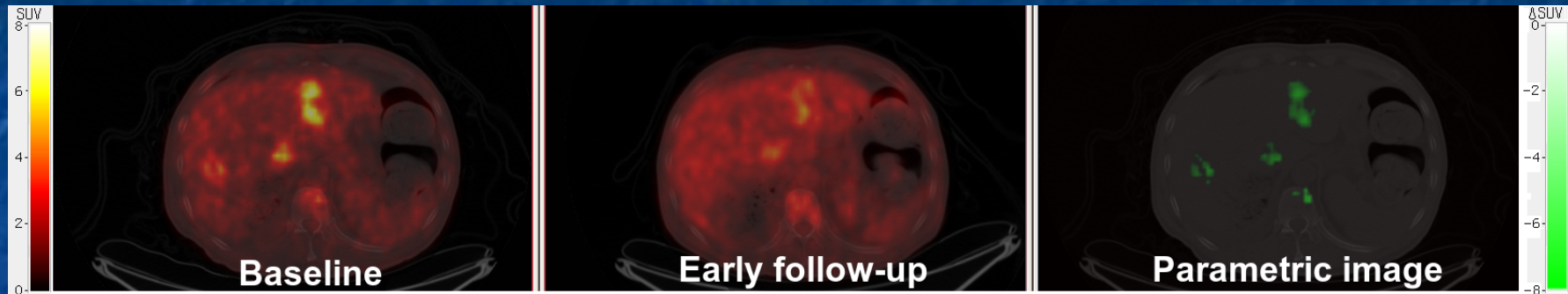
Exemple

Identification de faibles évolutions (cancer du poumon)



Validation clinique : 28 patients avec K colorectal métastatique

78 tumeurs avec TEP/TDM avant traitement et TEP/TDM @ 14 jours



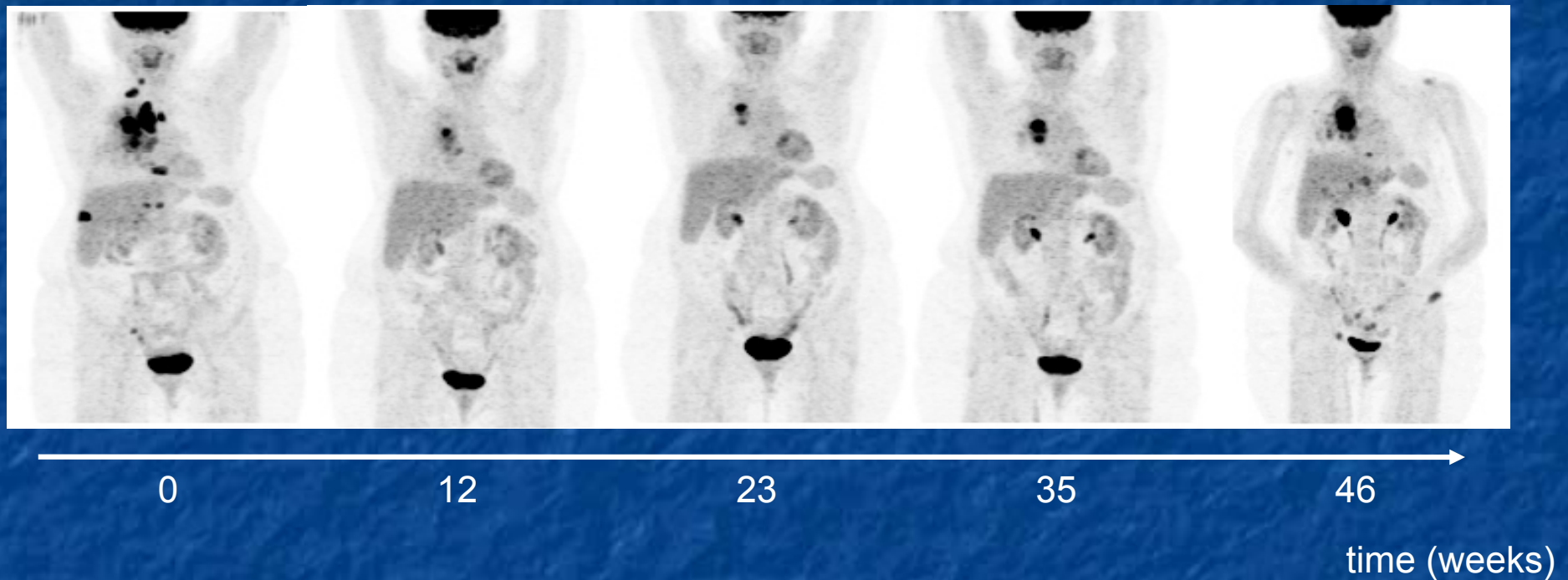
	VPN	VPP	Sensibilité*	Spécificité
EORTC	91%	38%	85%	52%
IP	100%	43%	100%	53%

* de détection de la réponse

- Ttes les tumeurs classées en progression par IP à 14 jours ont été confirmées comme telles par les critères RECIST après 6 à 8 semaines de traitement
- Parmi les 14 tumeurs identifiées comme progressives par RECIST, 12 ont été identifiées comme telles à 14 jours en utilisant l'IP et 1 seulement en utilisant les critères EORTC (SUVmax)

Comparaison de plus de deux examens

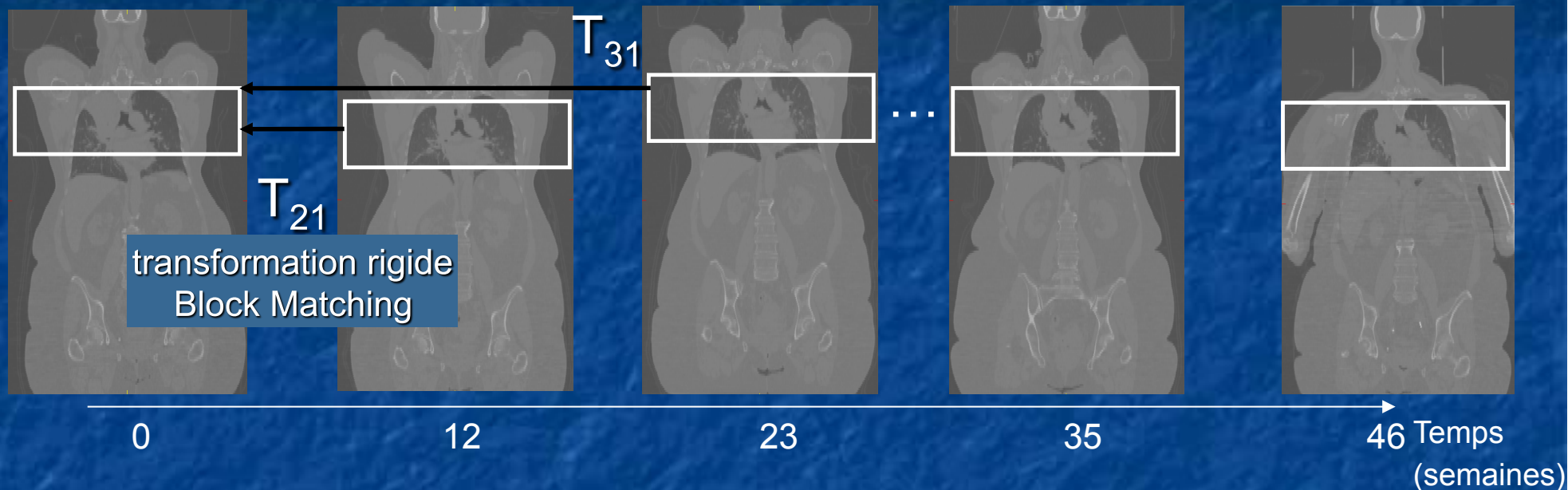
Suivi longitudinal



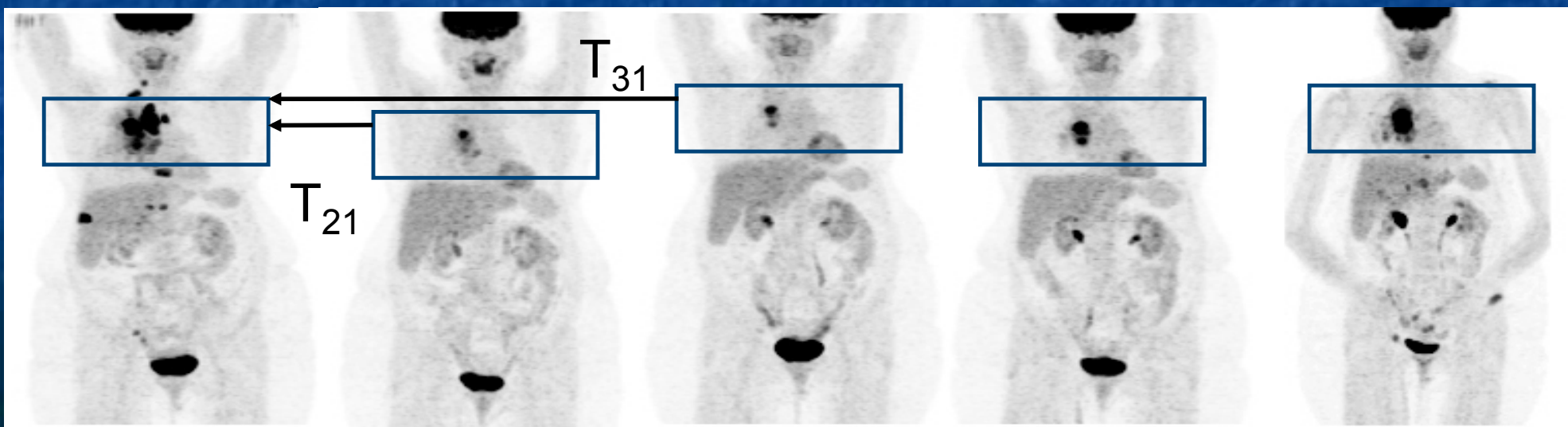
Problématique : caractériser les évolutions
Pas de méthodes classiques !

Imagerie paramétrique de l'évolution longitudinale

1ère étape : recalage des examens à partir des TDM



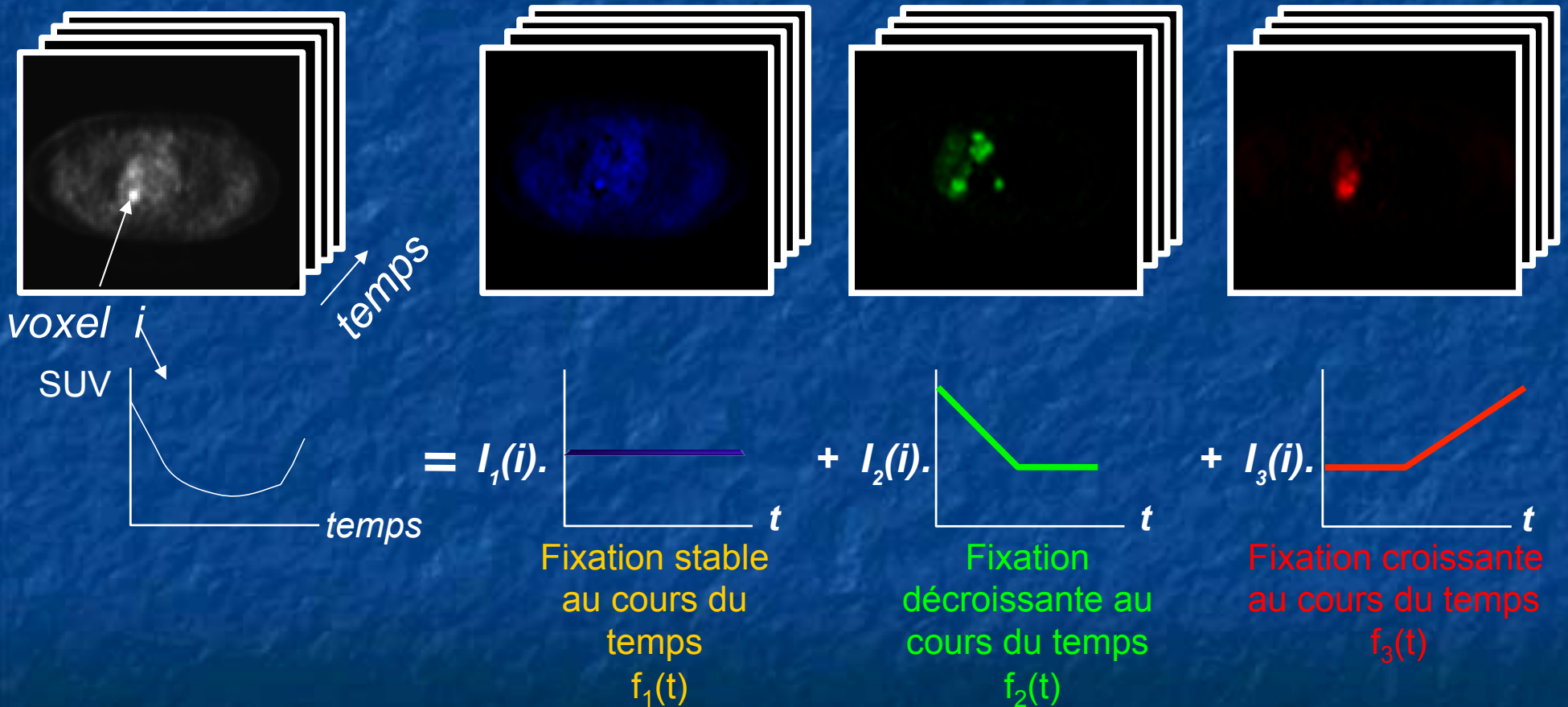
Application de la transformation sur les données TEP



Modèle : analyse factorielle de la série recalée

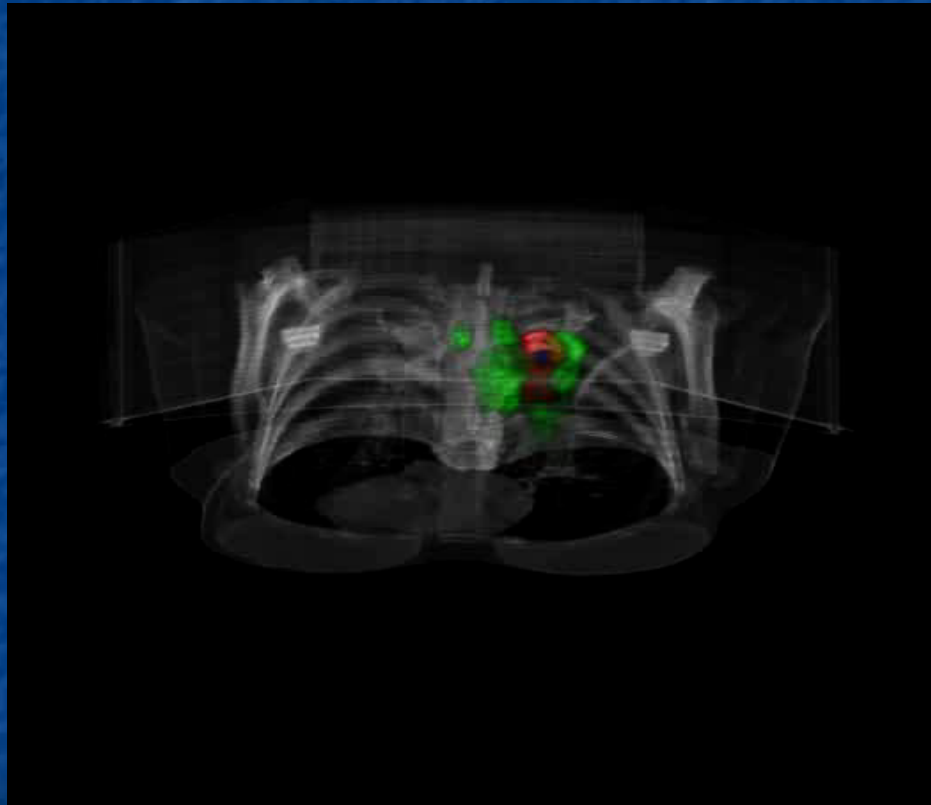
$$\text{activité}(i, t) = \sum_{k=1}^K l_k(i) \cdot f_k(t) + \varepsilon_k(t)$$

En unités SUV



Exemple de résultats

Analyse de 5 PET/CT scans pour un patient atteint d'un cancer pulmonaire

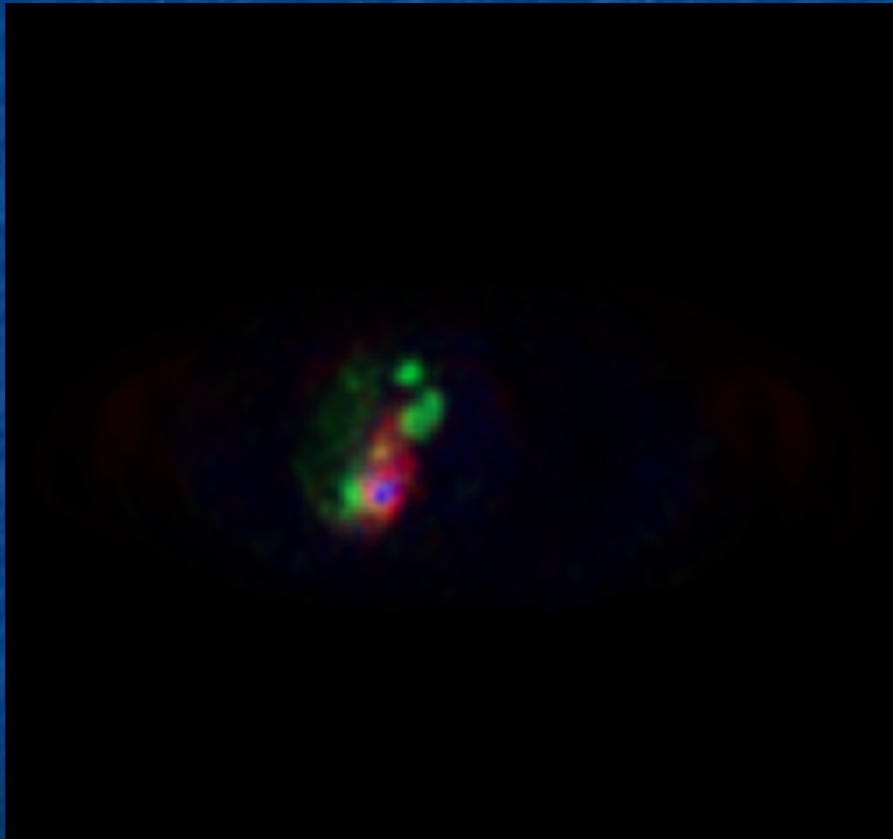


Normalized SUV



Intérêt de l'approche

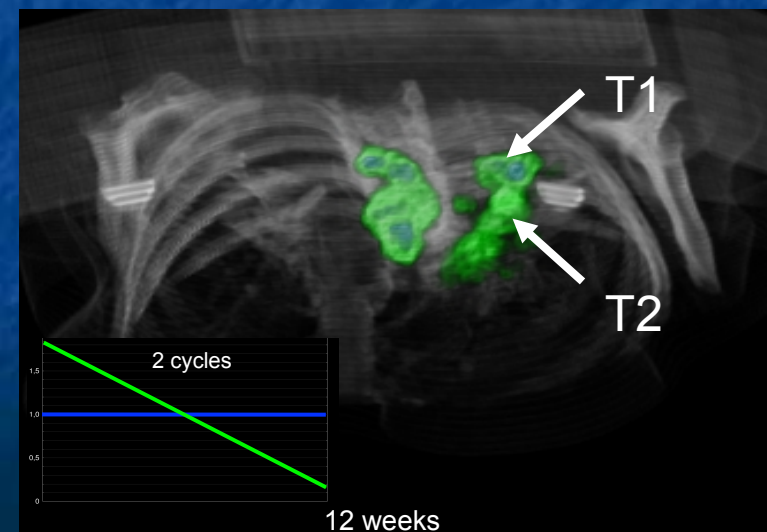
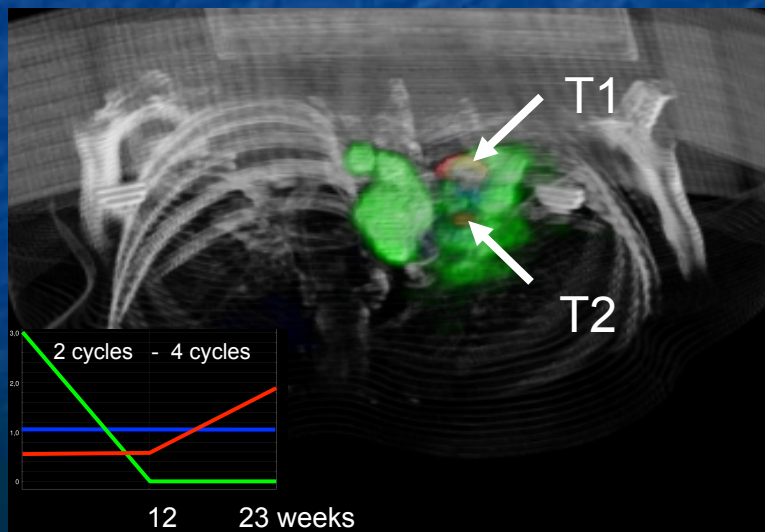
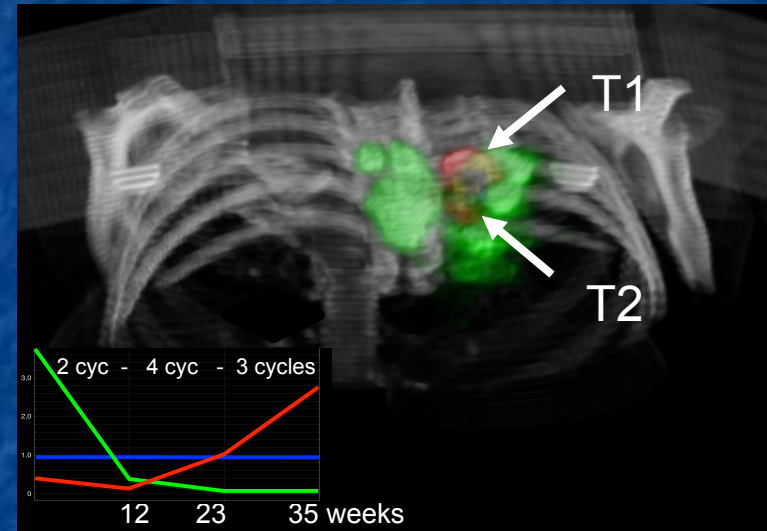
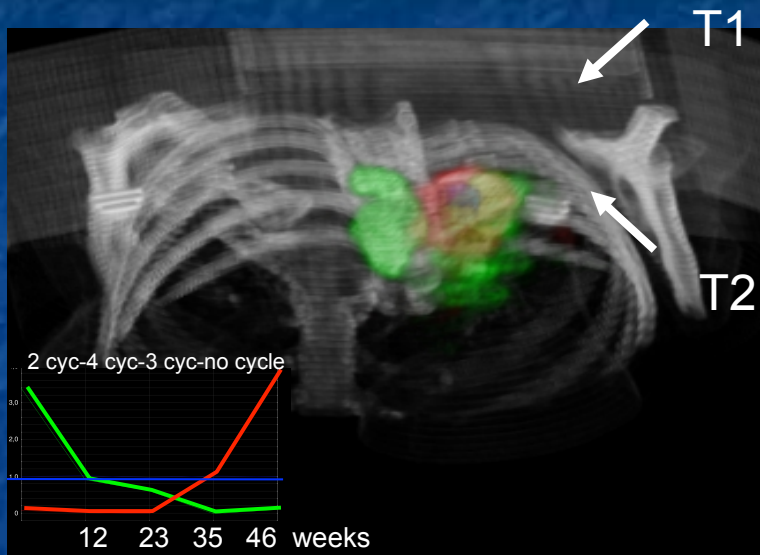
Les réponses hétérogènes peuvent être aisément identifiées



Normalized SUV



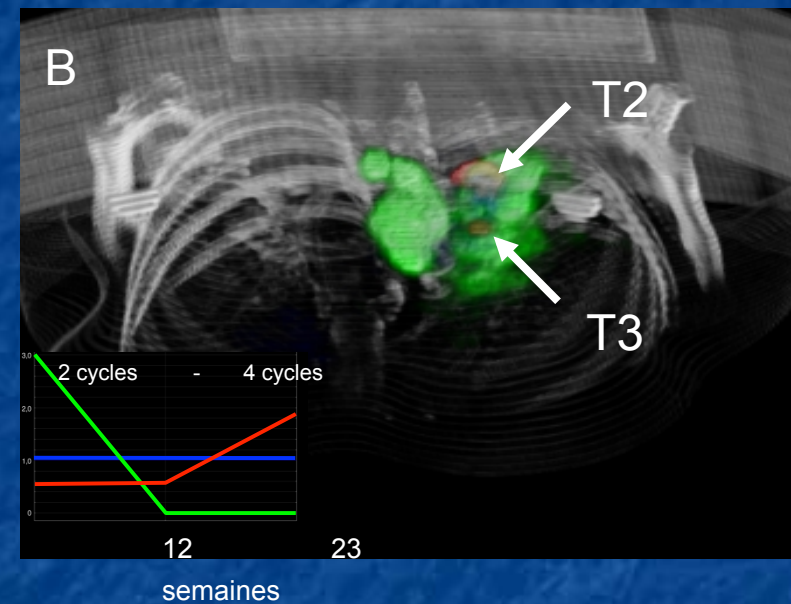
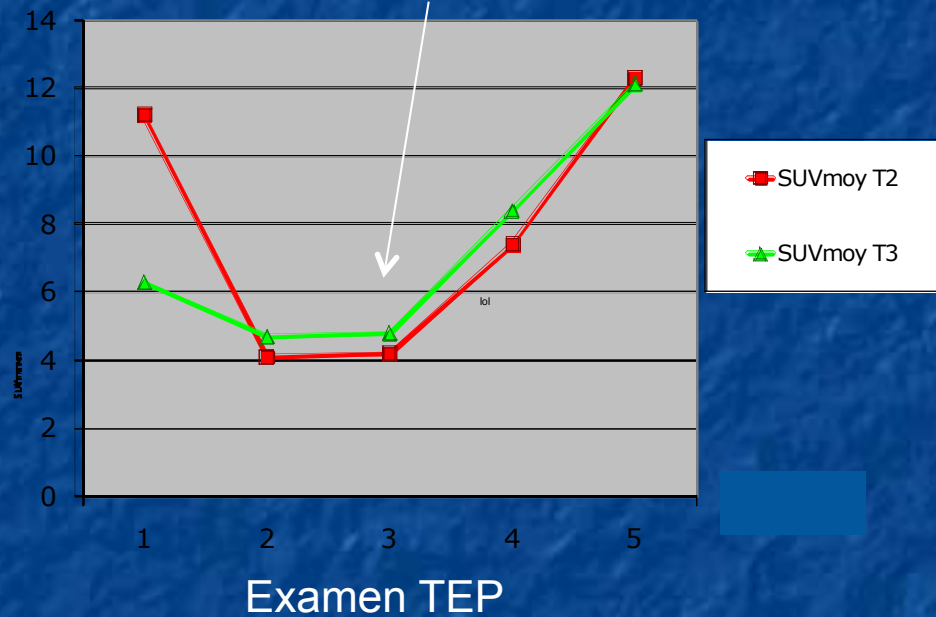
Exemple : détection précoce des évolutions (1)



Exemple : détection précoce des évolutions (2)

EORTC : pas de récurrence détectée au 3^{ème} TEP

SUVmean



IP : récurrence détectée dès le TEP3

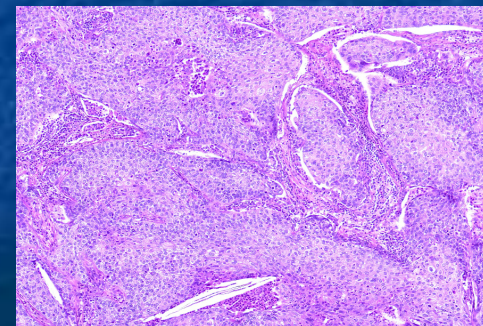
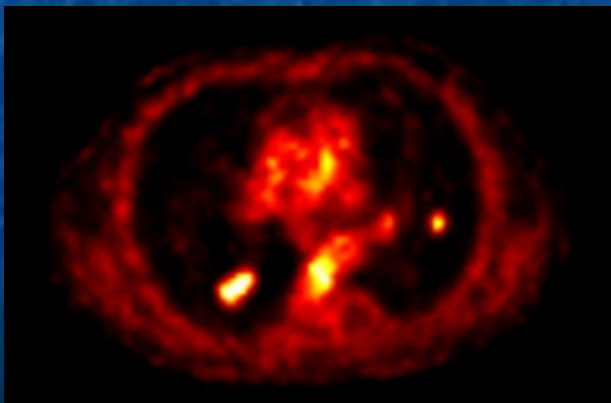
Conclusion concernant les approches d'imagerie paramétrique

- Ne nécessitent **pas de contourage précis des régions d'intérêt**
- Rendent possible la **détection de changement de faible amplitude**
- Permettent de visualiser la réponse sous la forme d'une **image**, en **mettant en évidence les hétérogénéités de réponse**
- Adaptées pour la surveillance, ou le suivi de patients sous chimio et/ou radiothérapie

Prédiction de la réponse histologique à un ttt néoadjuvant

Motivations :

- mieux comprendre ce que mesurent les indices estimés à partir des images TEP et la valeur pronostique de ces index
- étudier la corrélation entre les index macroscopiques (SUV, volumes métaboliques) et des critères histologiques (Ki67, pourcentage de cellules tumorales viables après chimiothérapie néoadjuvante)



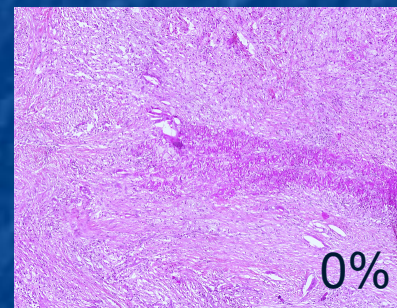
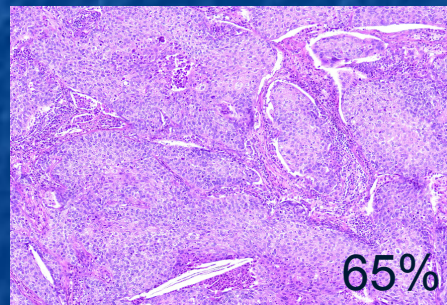
Cas de cancer pulmonaire non à petites cellules stades III A et B

22 patients ayant été opérés après chimiothérapie néoadjuvante

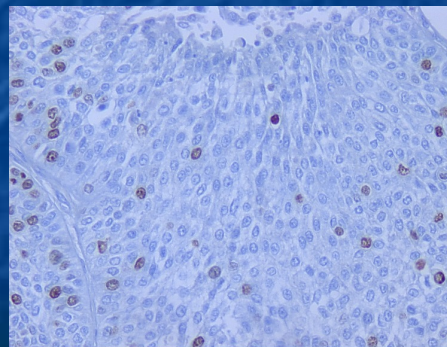
- Images TEP et TDM
- Index étudiés :
 - Plus grande dimension (TDM)
 - Activité métabolique maximum (SUVmax) dans la tumeur
 - Volume métabolique (2 estimées)
 - Activité métabolique moyenne dans chacun des 2 volumes
 - Glycolyse totale de la lésion = activité métabolique x volume
- Etude des rapports : index après traitement / index au bilan initial

Analyse des coupes histologiques

- Coupes multiples de 4 μm marquées à l'HES (hématoxyline-éosine-safran)
- Estimation par 2 anapathologistes du pourcentage de cellules tumorales résiduelles



- Marquage Ki67



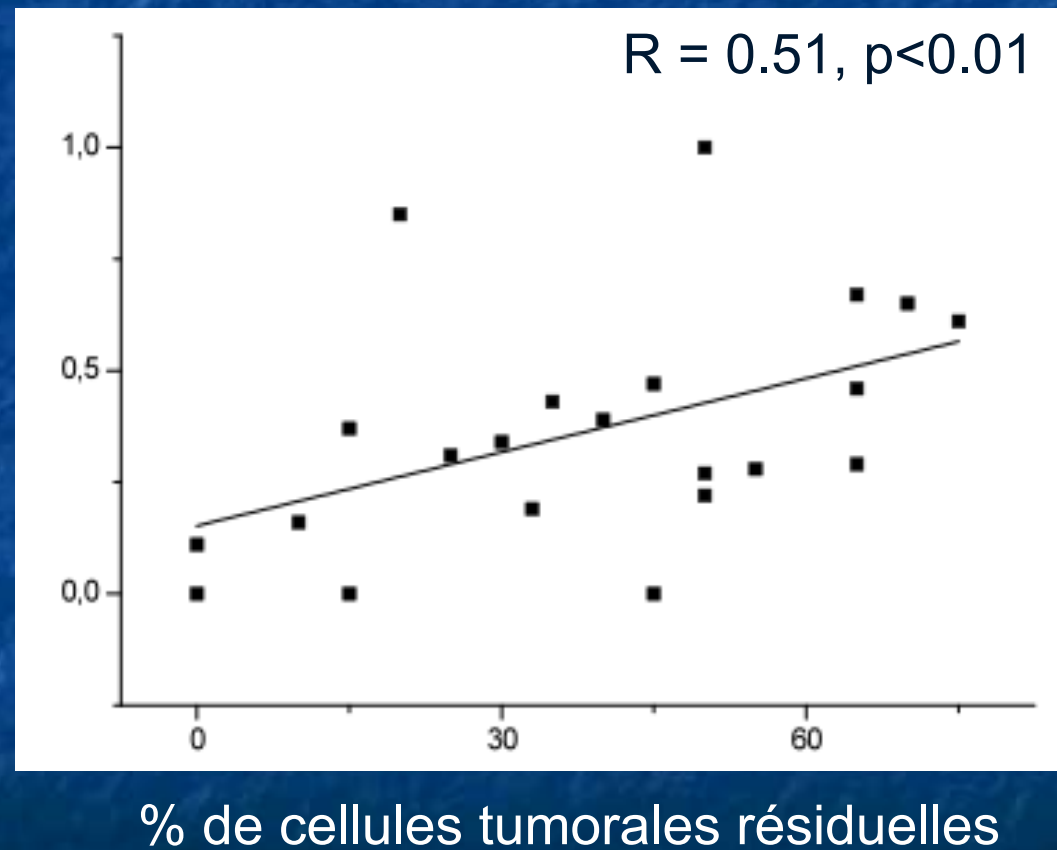
- Caractérisation de l'inflammation : absente / faible vs modérée / élevée

Corrélation macro / micro (1)

- Rapport des valeurs d'index et pourcentage de cellules tumorales résiduelles

résultats très préliminaires

Rapport des volumes
métaboliques
(méthode Fit)

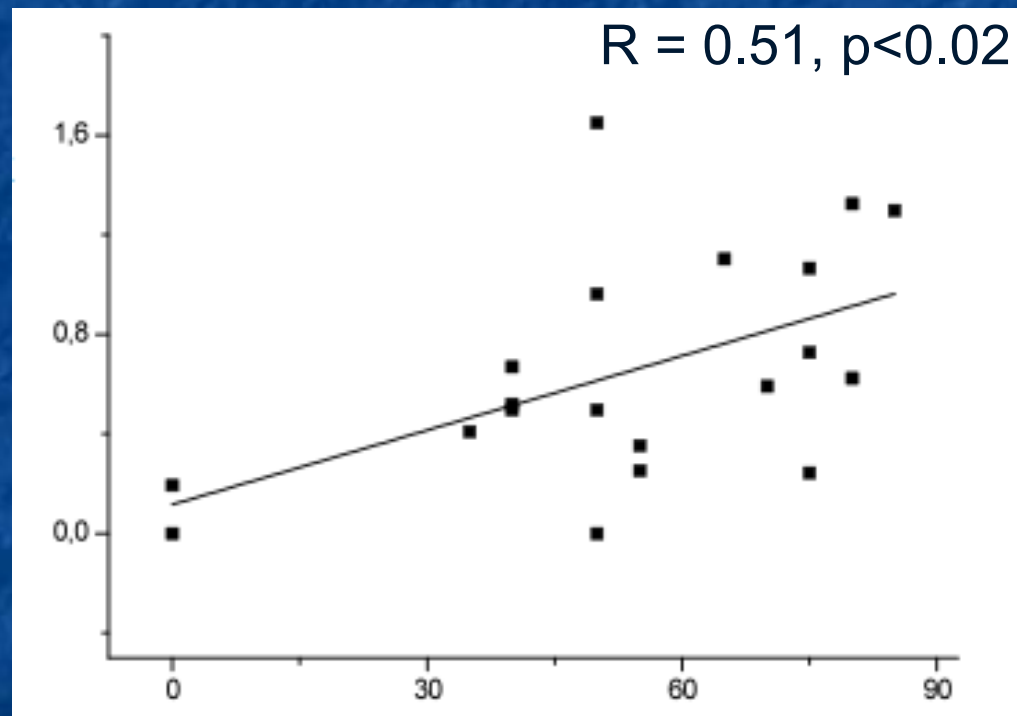


Corrélation macro / micro (2)

- Rapport des valeurs d'index et Ki67

résultats très préliminaires

Rapport des
SUVpeak
(activité
métabolique)



Ki67

Conclusions très préliminaires (pour cette cohorte)

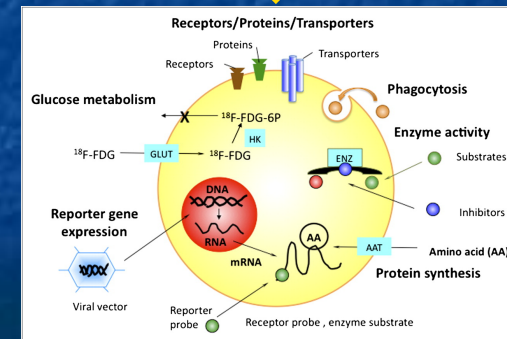
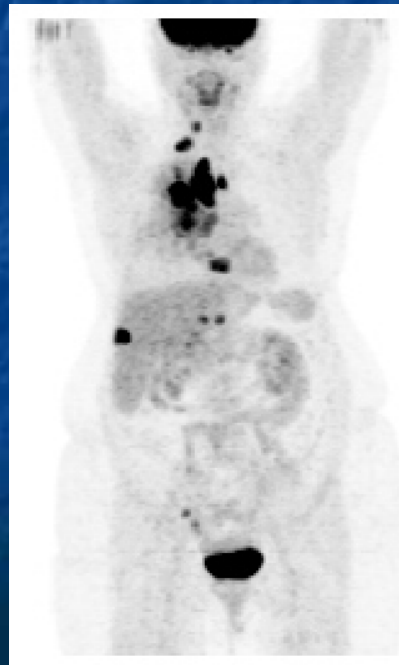
- Le rapport des volumes métaboliques (post chimio néoadjuvante / bilan) est corrélée au pourcentage de cellules tumorales résiduelles
- Le rapport des activités métaboliques (post chimio néoadjuvante / bilan) est corrélée au Ki67
- A confirmer sur une plus grande cohorte et en effectuant une analyse des coupes indépendantes (en cours)

Quid de l'intérêt du TEP / IRM ?

Immenses perspectives

Au niveau des 2 verrous

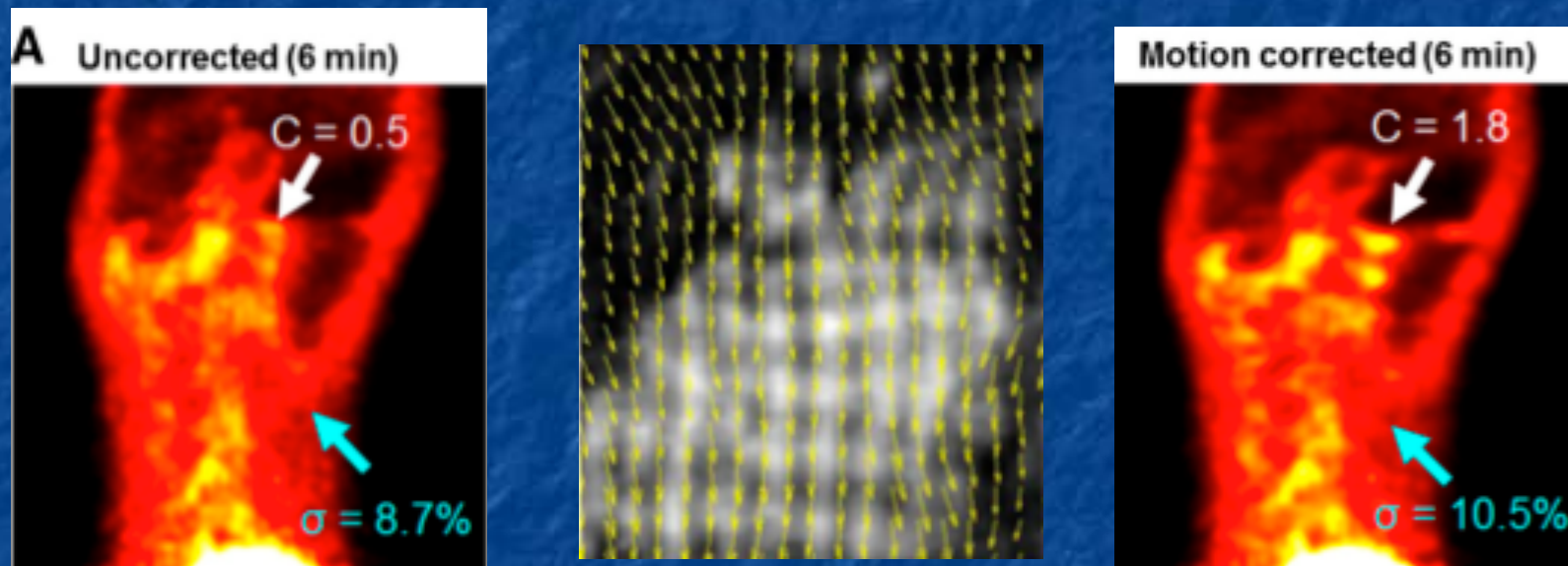
- Pour l'obtention d'images quantitatives TEP plus fiables
- Pour une approche multiparamétrique de la caractérisation des anomalies moléculaires



Estimation d'images quantitatives

Apport de l'IRM très probable pour :

- La compensation des mouvements physiologiques pendant les examens TEP (1 pas de lit ~ 2 min)

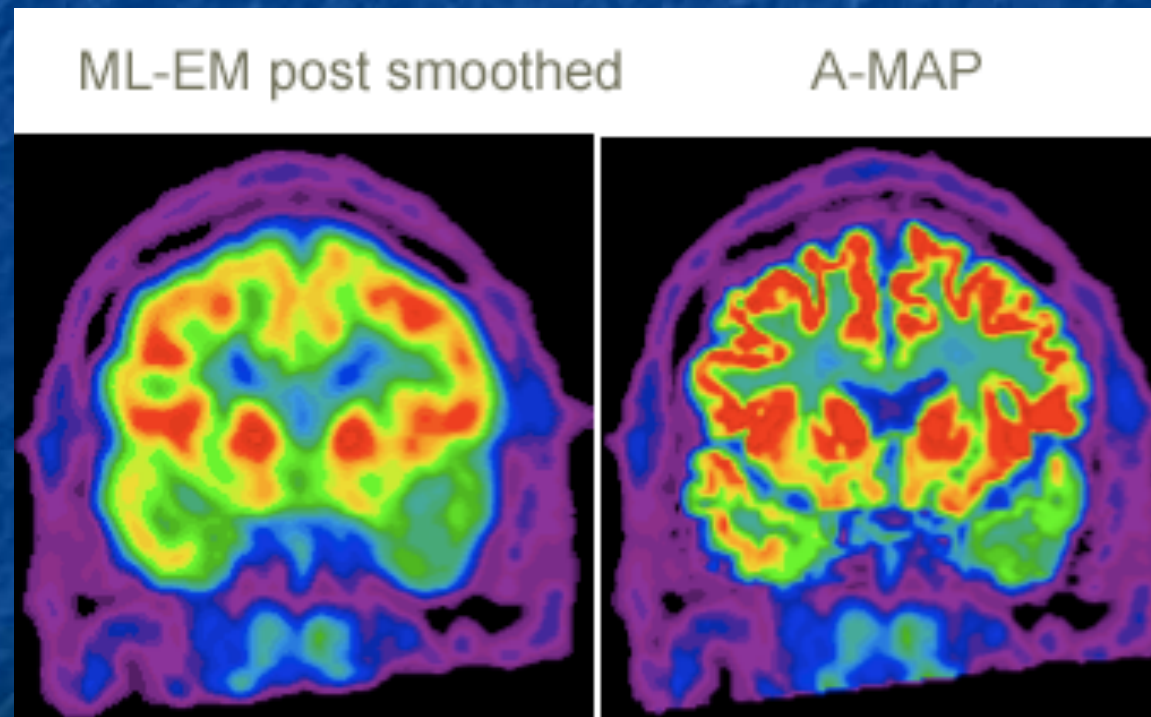


Vers des examens TEP sans flou cinétique

Estimation d'images quantitatives

Apport de l'IRM très probable pour :

- La reconstruction tomographique régularisée via des a priori issus de l'IRM



Vers des examens TEP haute résolution spatiale

Estimation de paramètres physiologiques

Caractérisation multiparamétrique des tumeurs

MRI	PET
Morphology	Flow ($H_2^{15}O$)
Water motion in tissue (DWI)	Metabolism (FDG)
Vascular anatomy (MRA)	Blood volume ($C^{15}O$)
Perfusion (PWI, DCE-MRI)	Oxygen consumption (^{15}O)
Tissue metabolites (MRS for 1H , ^{13}C , ^{23}Na , ^{31}P)	Vascular permeability (labelled AA)
Functional activation (fMRI)	Nucleic acid synthesis (FLT)
Cerebral fibre tracts (DTI)	Transmitters (e.g. DOPA)
Oxygen consumption (^{17}O)	Receptors (e.g. raclopride)
Migration of cells (Fe labelling)	Enzymatic activity (e.g. MP4A)
	Angiogenesis (e.g. ^{18}F -RGB)
	Distribution and kinetics of tracers and drugs (labelled compounds)
	Enzymatic activity in transfected cells

Les méthodes d'extraction et d'exploitation de mesures multiparamétriques sont à inventer

Estimation de paramètres physiologiques

Exemple très simple

IRM ?

$$\text{FDG tumeur}(t) = \frac{K_i C_{glu}}{LC} \int_0^t C_b(\theta) d\theta + V_b C_b(t)$$

Fraction de volume sanguin dans la ROI

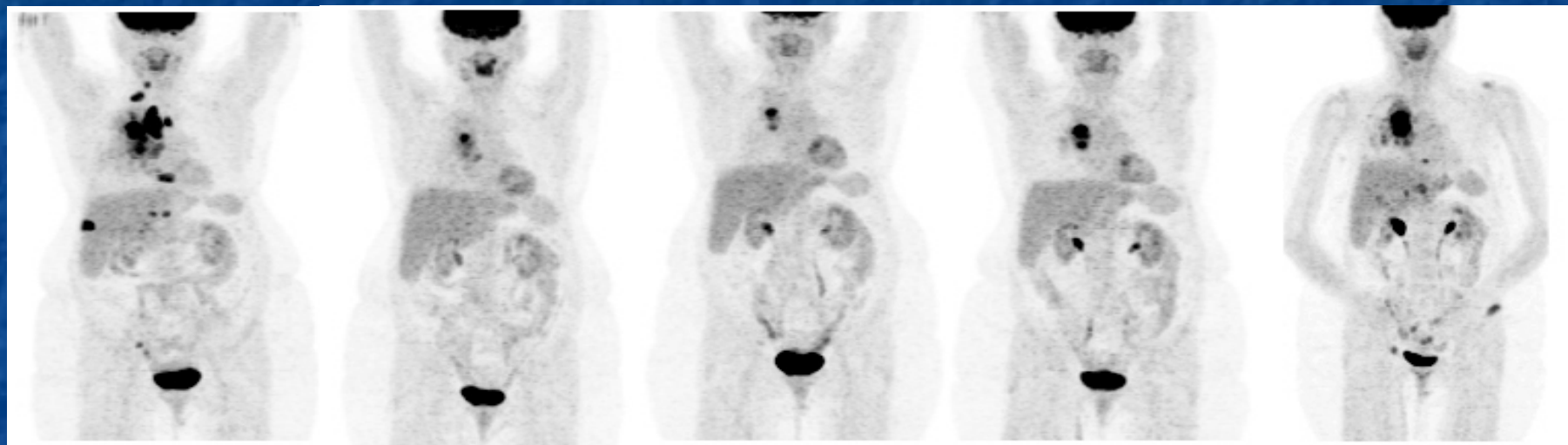
Concentration sanguine de FDG

Débit entrant net du FDG

Les approches multiparamétriques peuvent faciliter l'identification des paramètres physiopathologiques

Estimation de paramètres physiologiques

Identification de signatures moléculaires plus spécifiques



0

12

23

35

46

time (weeks)

+ IRM ?

Lever les indéterminations

Co-localiser les modifications moléculaires et de vascularisation

Conclusions

- D'une quantification en TEP régionale à une quantification au niveau du voxel par imagerie paramétrique, grâce aux gains en résolution spatiale et justesse (accuracy) des images
- Comme la TDM, l'IRM va contribuer à une quantification plus fiable des images TEP
- Les co-localisation / co-quantification des signaux TEP et IRM devraient améliorer nos compréhensions des processus physiopathologiques, sous réserve que des méthodes d'analyse adaptées soient développées, pour aller au delà de la simple juxtaposition des informations

Remerciements

Yolanda Prezado, CR CNRS (radiothérapie)

Albertine Dubois, IR INSERM (GATE)

Irène Buvat, DR CNRS

Sébastien Jan, CEA-SHFJ, chercheur associé

Claude Comtat, CEA-SHFJ, chercheur associé

Charlotte Robert, post-doc ENVISION FP7

Vesna Cuplov, post-doc, GATE optique

Didier Benoit, doctorant simu / reconstruction, 3^{ème} année

Pauline Huet, doctorante quantification de la plaque en TEP, 2^{ème} année

Fanny Orhac, doctorante quantification TEP onco, 1^{ère} année

Michaël Soussan, Radiologue, Médecin Nucléaire, onco

Samuel Burg, Médecin Nucléaire, plaque en TEP

Michaël Baumgartl, Master, collab Univ München, ENVISION FP7

Anciens : Simon Stute, Jacques Antoine Maisonobe,

Hatem Necib, Perrine Tylski, Niklas Rehfeld, Julien Bonte

Collaborateurs : Institut Jules Bordet Bruxelles,

Hôpital Avicenne, Hôpital Bichat, HIA Val de Grâce, CHU Nantes,

Centre Henri Becquerel Rouen, Guerbet, Dosisoft, Biospace ...

Quantification en TEP : Verrous actuels, voies de recherche et perspectives

Irène Buvat

IMNC – UMR 8165 CNRS – Université Paris 11

Orsay, France

buvat@imnc.in2p3.fr

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