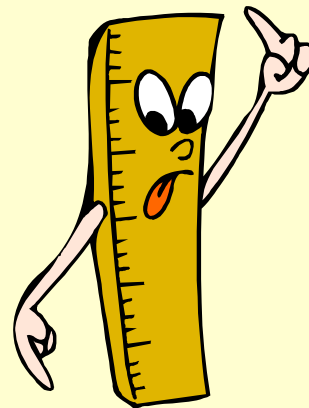


Extraction d'indices quantitatifs à partir d'images TEP

Irène Buvat
U678 INSERM, Paris



buvat@imed.jussieu.fr
<http://www.guillemet.org/irene>

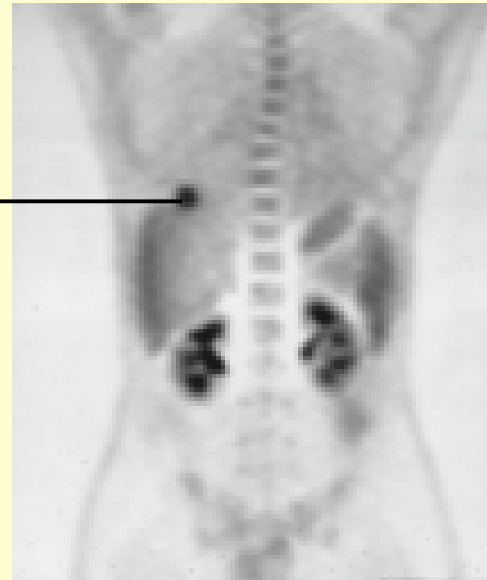
Plan



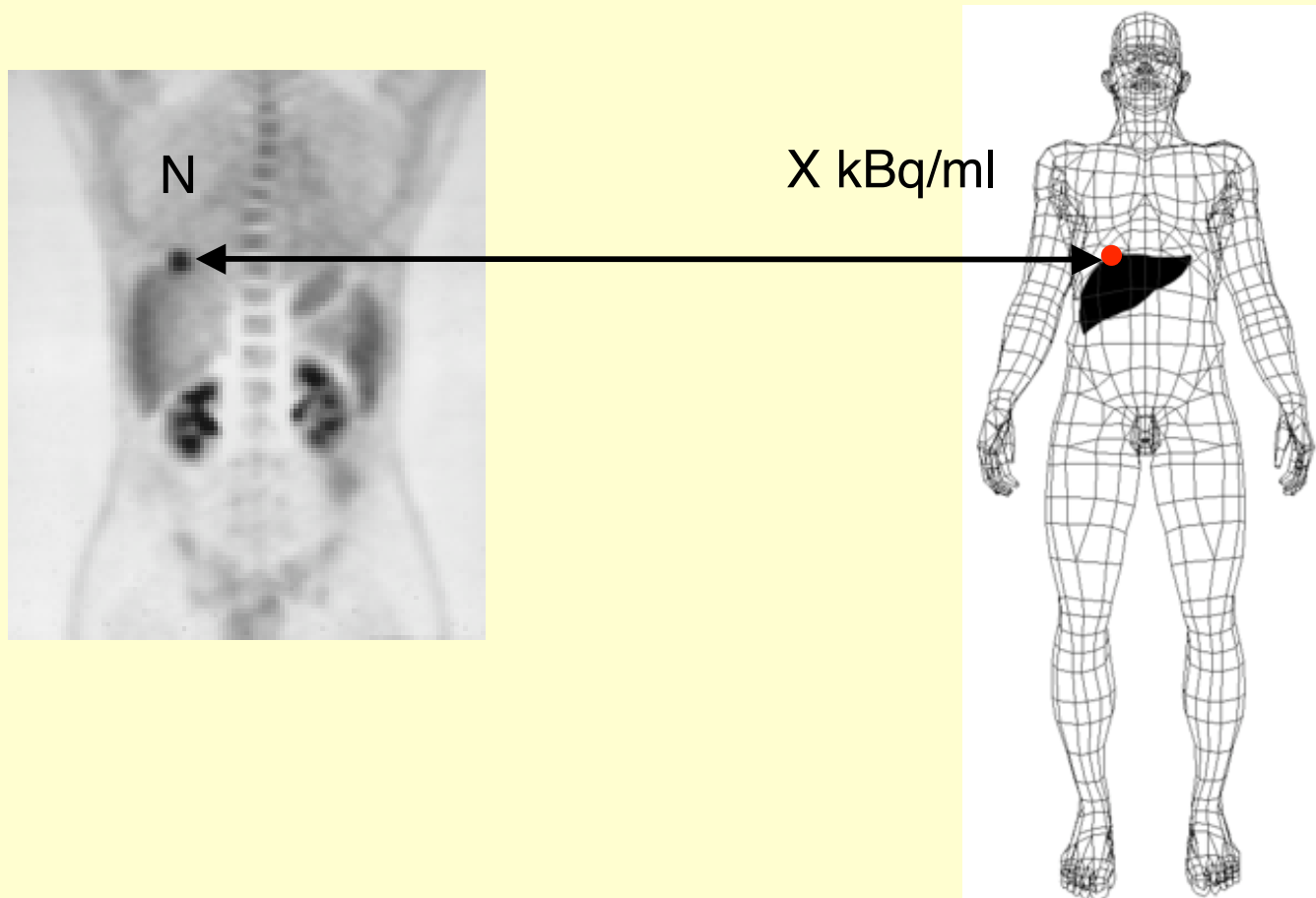
- Obtention d'images « quantitatives »
- Extraction de paramètres physiologiques
- Interprétation des paramètres physiologiques

Obtention d'images « quantitatives »

X kBq/ml



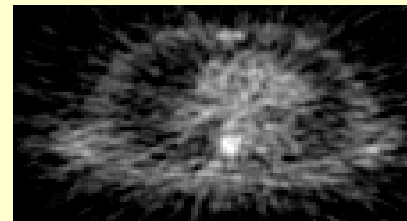
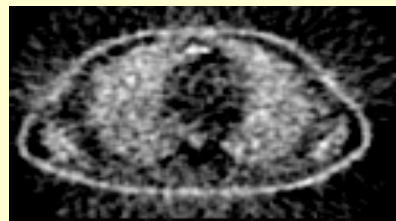
Condition sine qua non : images quantitatives



Valeurs dans l'image proportionnelles
à la concentration de radiotracteur

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (1)

- Correction des coïncidences fortuites : indispensable mais systématique
- Correction d'atténuation : indispensable



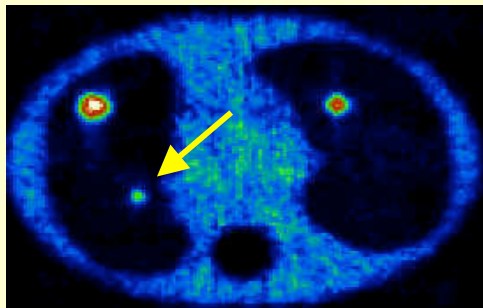
- Correction de diffusion : indispensable en TEP 3D

Figure of merit	Absolute concentration (kBq/ml)		
	B	D	
Case/compartiment			
Calibration concentration	5.88	4.86	
sans correction de diffusion : erreurs : 9% à 30%	AC	7.66±0.28	5.31±0.17
différentes corrections de diffusion : erreurs : -5% à 12%	DEW	6.05±0.23	4.62±0.18
	CAS	6.49±0.30	4.68±0.23
	SRBSC	6.52±0.30	4.76±0.22
	MCBSC1	6.51±0.24	4.81±0.21
	MCBSC2	6.53±0.27	4.78±0.17

Zaidi et al, Eur J Nucl Med 2000:1813-1826

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (2)

- Correction de volume partiel : indispensable pour les petites structures

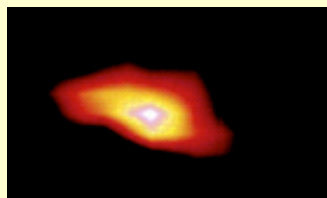


Tumeur du poumon $\varnothing = 10,5$ mm



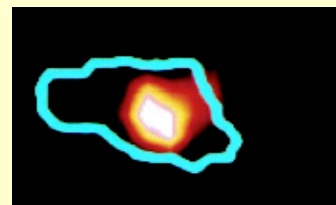
Sous-estimation de la concentration d'activité de 90% avec correction d'atténuation et de diffusion, mais sans correction de volume partiel

- Correction de mouvement : dépend du contexte
e.g., tumeurs pulmonaires :



avec flou cinétique

valeur de fixation diminuée
de 5% à plus de 100%



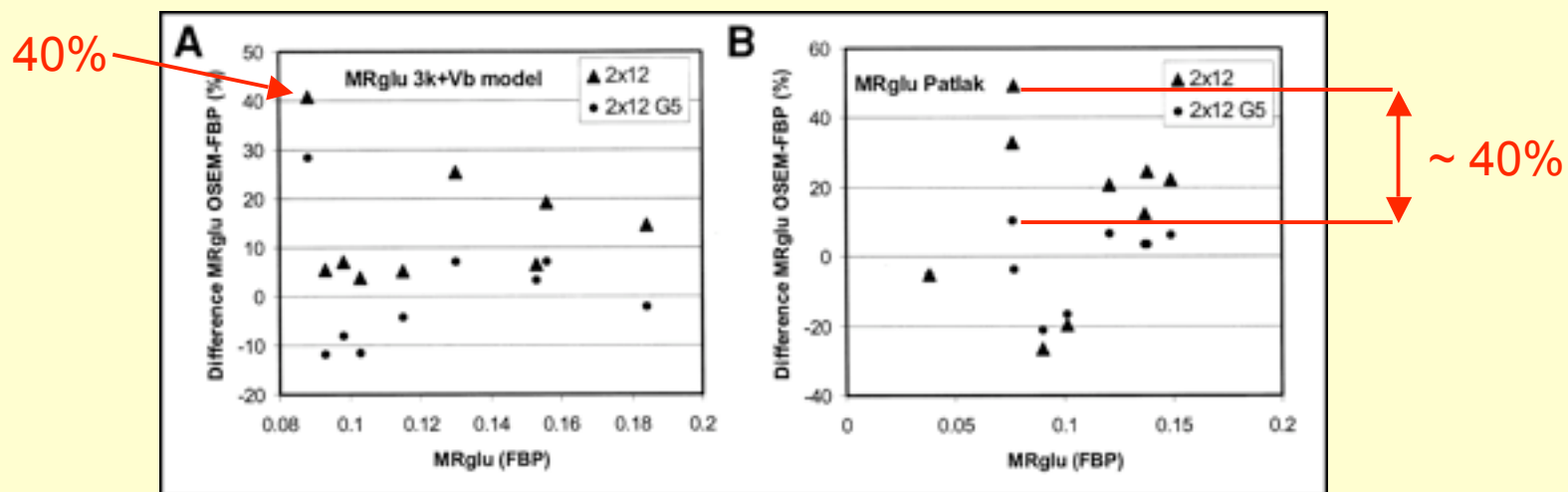
sans flou cinétique

Nehmeh et al, J Nucl Med 2002:876-881

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (3)

- Optimisation de la méthode de reconstruction tomographique : s'assurer de la convergence des méthodes itératives

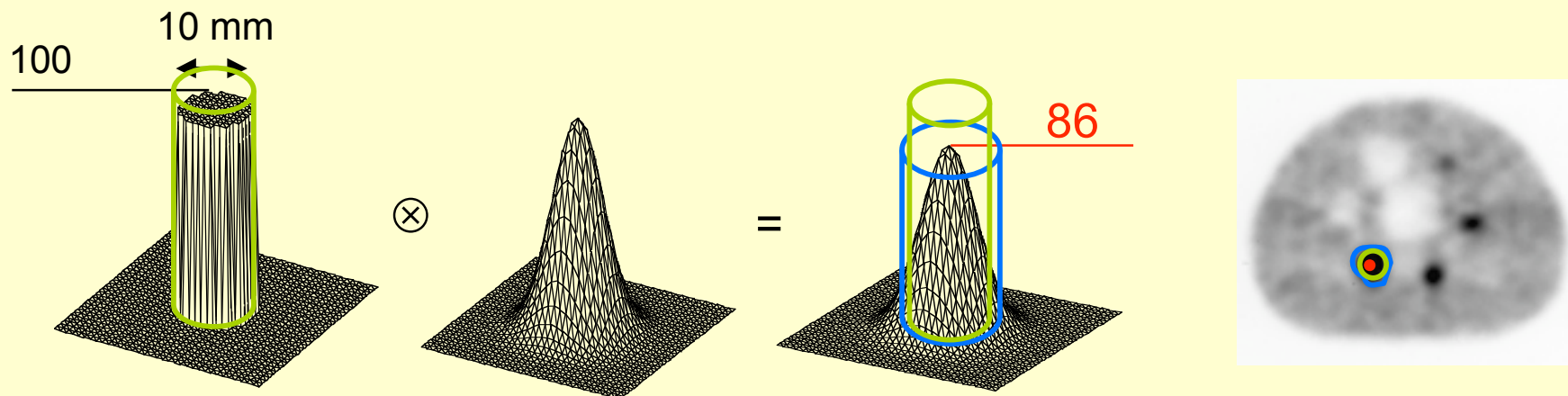
Différences (%) entre les valeurs de MRglu suivant la méthode de reconstruction tomographique mise en œuvre



Boellaard et al, J Nucl Med 2001:808-817

Autre facteur dont dépend fortement la justesse des mesures

- Tracé des volumes d'intérêt, à cause de l'effet de volume partiel



- **max** (ROI de 1 pixel) : minimise le biais introduit par l'effet de volume partiel, mais très sensible au bruit dans l'image.
- **tracée manuellement** : effet de volume partiel dépendant fortement de l'observateur (biais peu reproductible). Biais toujours plus élevé qu'en considérant le max.
- **ROI anatomique** : biais introduit par l'effet de volume partiel important (> biais avec max) mais prévisible.

Utiliser une technique de définition des VOIs aussi automatique que possible

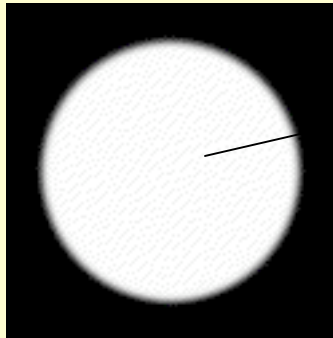
Premier point clef

- Il est indispensable d'évaluer la précision avec laquelle le protocole d'acquisition et de calcul des images TEP estime les concentrations d'activité



Evaluation d'un protocole de quantification

- Calculer le facteur d'étalonnage



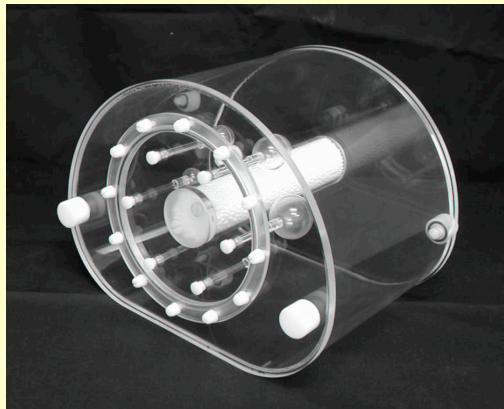
→ X coups/s/pixel



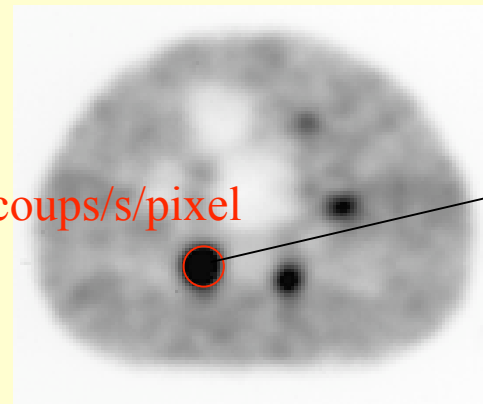
→ Y kBq/ml

$$C = Y/X$$

- Effectuer une acquisition sur fantôme



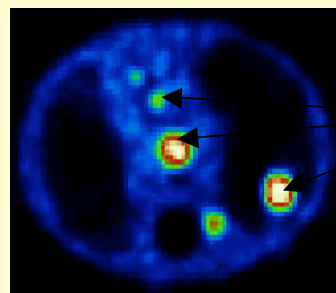
Fantôme NEMA / IEC 2000



Z coups/s/pixel

→ activité = C.Z

Variabilité des mesures en fonction du protocole : exemple 1



vrai rapport sphère/fond = 8

• Mesures en conditions « standard »

- Acquisition de 6 min
- Correction d'atténuation à partir d'une acquisition de transmission au Cs137
- Pas de correction de volume partiel
- Mesure de SUV à partir du nombre de coups moyen dans une région anatomique

	sphères pulmonaires diamètre (en mm)			
	10.5	16	22	33
rapport tumeur/fond	0.5	1.4	2.4	3.5

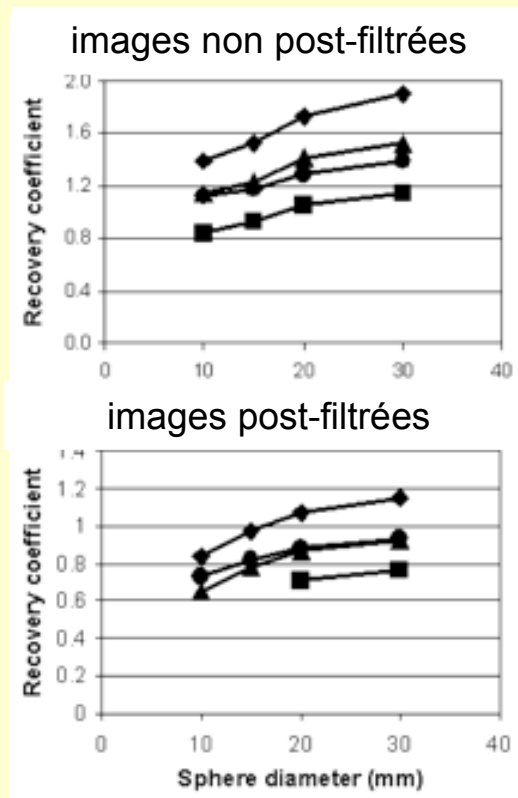
• Mesures dans différentes conditions

- Acquisition de 18 min
- Correction d'atténuation à partir d'un CT
- Correction de volume partiel
- Mesure de SUV à partir du max

	sphères pulmonaires diamètre (en mm)			
	10.5	16	22	33
acqui 18 min	0.4	1.5	2.4	3.7
corr. atténuation CT	0.7	2	2.8	3.7
corr. volume partiel	5.2	5.4	5.4	5.5
SUVmax	0.6	2.3	4.1	6.3

Variabilité des mesures en fonction du protocole : exemple 2

- Différentes façons de tracer les régions



- ◆ max dans la région
- ▲ isocontour 70% du max
- isocontour intermédiaire max/fond
- isocontour 50% du max

- Différentes résolutions R dans les images reconstruites et tailles de pixels P (mm)

	diamètre des sphères (en mm)			
	10	15	20	30
R=5, P=5.12	1.05	1.30	0.77	0.82
R=5, P=2.56	1.17	1.48	0.94	0.99
R=8, P=2.56	1.37	1.72	1.09	1.12

Boellaard et al, J Nucl Med 2004:1519-1527

Second point clef

- La qualité de la quantification dépend fortement du protocole d'acquisition et de traitement utilisé
- Des méta-analyses sont actuellement impossibles
- Suivi thérapeutique faisable en conditions très standardisées

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.

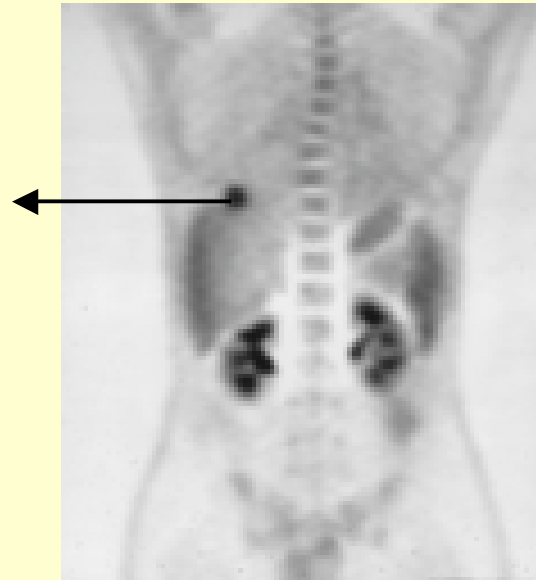
Boellaard et al, J Nucl Med 2004:1519-1527

Biases in SUV estimates slightly depend on the emission scan duration but strongly depend on the μ map used for attenuation correction, on whether PVE is corrected for and on whether SUV is calculated using the average count value within the tumor VOI or using the maximum value at the tumor location. Differences in SUV estimates greater than 100% (i.e., by a factor greater than 2) 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.

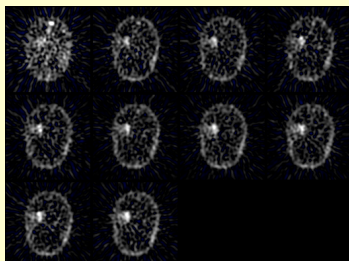
Feuardent et al, IEEE MIC Conf. Rec. 2003

Extraction de paramètres physiologiques

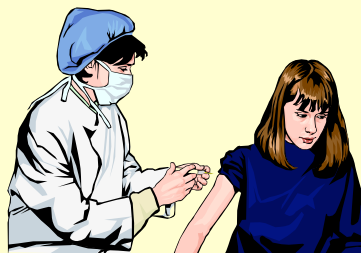
MRglu



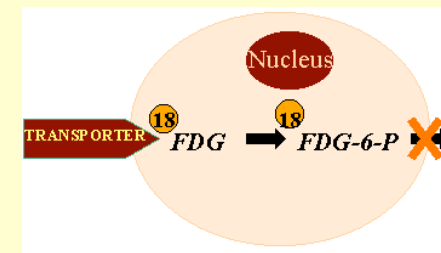
Mesure d'index quantitatifs : approche générale



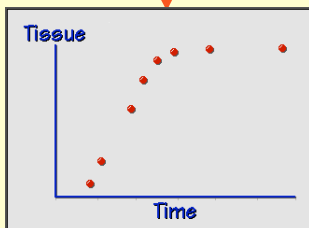
séquence d'images dynamiques



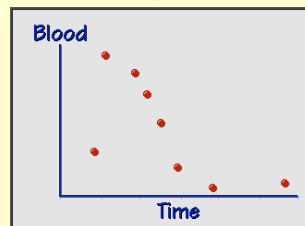
prélèvement sanguin



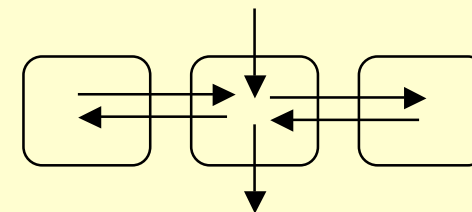
connaissances biochimiques



cinétique associée à une région

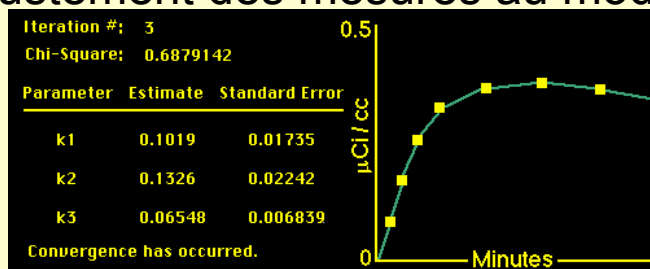


fonction d'entrée



modèle

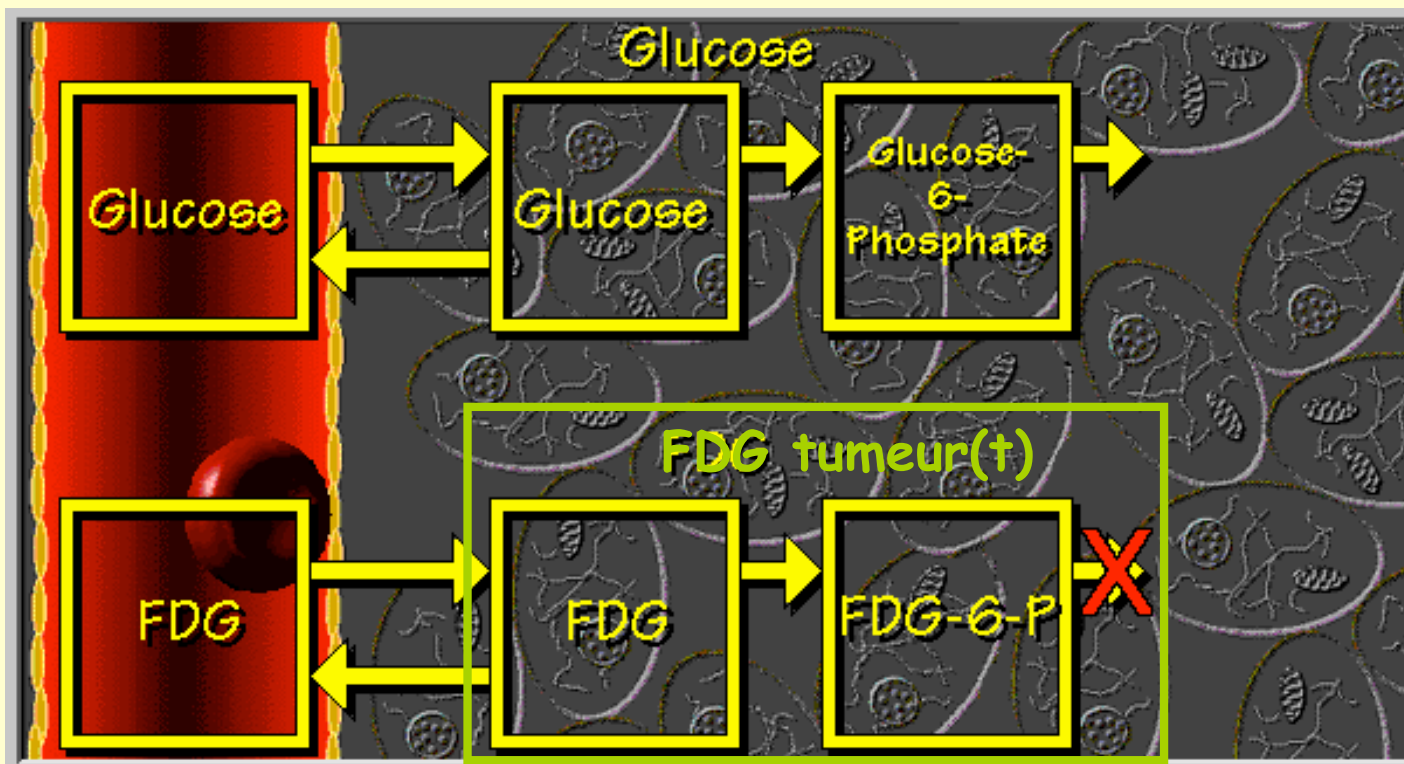
ajustement des mesures au modèle



paramètres physiologiques relatifs à la région,
e.g., constante d'échange, flux sanguin, taux de métabolisme du glucose

Modèle du FDG

- Approche la plus générale



$$\text{FDG tumeur}(t) = K_i \int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta + \text{FDG non métabolisé}(t)$$

↑
FDG disponible à la tumeur

↑
taux de métabolisation du glucose

Simplification du modèle : le SUV

$$\text{FDG tumeur}(t) = K_i \int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta + \text{FDG non métabolisé}(t)$$

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

$\int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta \sim \text{dose injectée} / \text{volume de dilution}$
 $\int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta \sim \text{dose injectée} / \text{poids du patient}$

$$\text{SUV} = \frac{\text{tumeur}(t)}{\text{dose injectée} / \text{poids du patient}}$$

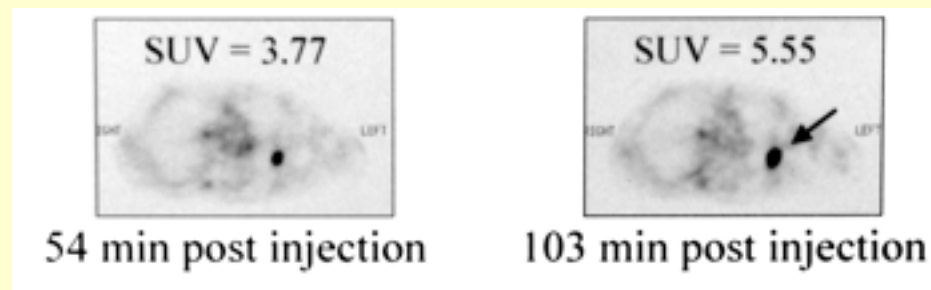
Si distribution homogène dans tout l'organisme, SUV = 1

Moins précis que K_i



Limites du SUV

- Mesure de la fixation de FDG à un temps donné (qui ne correspond pas nécessairement au même point d'équilibre chez tous les sujets)



Zhuang et al, J Nucl Med 2001:1412-1417

- Inclut le FDG non métabolisé (dans le sang vascularisant la tumeur, dans les espaces extracellulaires, dans les cellules)
pas nécessairement négligeable (entre 6 et 67%)

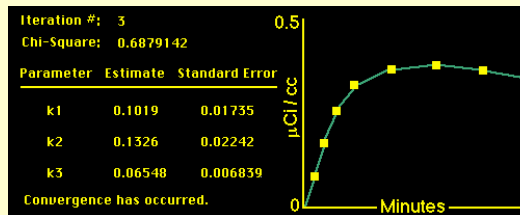
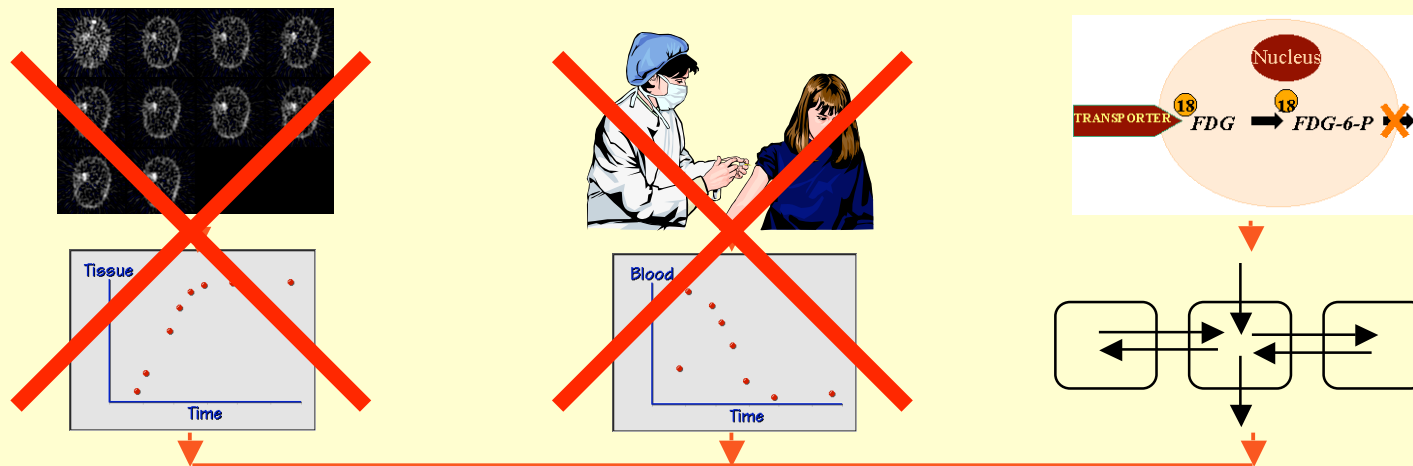
Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003:46-53

- Suppose que la consommation de FDG par l'organisme est proportionnelle au poids (ou masse maigre, ou surface corporelle)

Simplification du modèle : Simplified Kinetic Analysis (SKA)

$$\text{FDG tumeur}(t) = K_i \int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta + \text{FDG non métabolisé}(t)$$

- Ensemble des méthodes estimant K_i sans avoir à effectuer une étude dynamique complète et/ou sans avoir à déterminer la fonction d'entrée artérielle par prélèvement



SKA-S : modèle de Hunter (J. Nucl. Med. 1996: 950-955)

$$\text{FDG tumeur}(t) = K_i \int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta + \text{FDG non métabolisé}(t)$$

- Hypothèse : $\text{AIF}_{\text{SKA-S}}(t) = A_1 \exp(-b_1 \cdot t) + A_2 \exp(-b_2 \cdot t) + A_3 \exp(-b_3 \cdot t)$

avec

- b_1 , b_2 et b_3 identiques pour tous les patients (non diabétiques)
- A_1 et A_2 dépendant seulement de la dose injectée et du poids du patient
- A_3 seulement devant être déterminé pour chaque patient, à partir d'un seul échantillon sanguin prélevé tardivement

$$\text{SKA}_{\text{index}} = \text{FDG tumeur (t} \sim 55 \text{ min)} / \int_0^t \text{AIF}_{\text{SKA-S}}(\theta)$$



- ne prend pas en compte l'évolution au cours du temps de la fixation dans la tumeur
- néglige le FDG non métabolisé

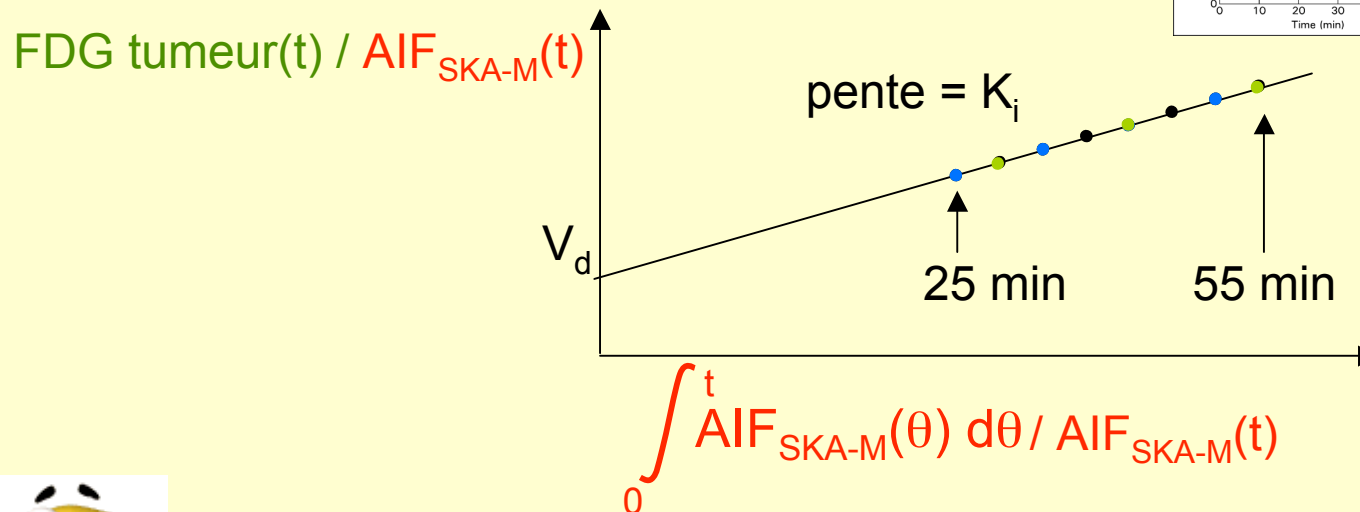
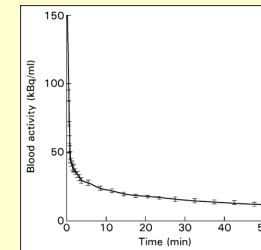
SKA-M : modèle de Sundaram (J. Nucl. Med. 2004: 1328-1333)

$$\text{FDG tumeur}(t) = K_i \int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta + \text{FDG non métabolisé}(t)$$

$\xrightarrow[\text{sanguine de FDG}]{\text{concentration}}$
 $\text{AIF}_{\text{SKA-M}}(t) \times V_d$
 $\xleftarrow[\text{distribution du FDG}]{\text{volume de}}$

- Hypothèse : $\text{AIF}_{\text{SKA-M}}(t) = \alpha \cdot \text{AIF}_{\text{population}}(t)$ précalculée une fois

avec - α calculé pour chaque patient, à partir d'un seul échantillon sanguin prélevé tardivement (40 min)



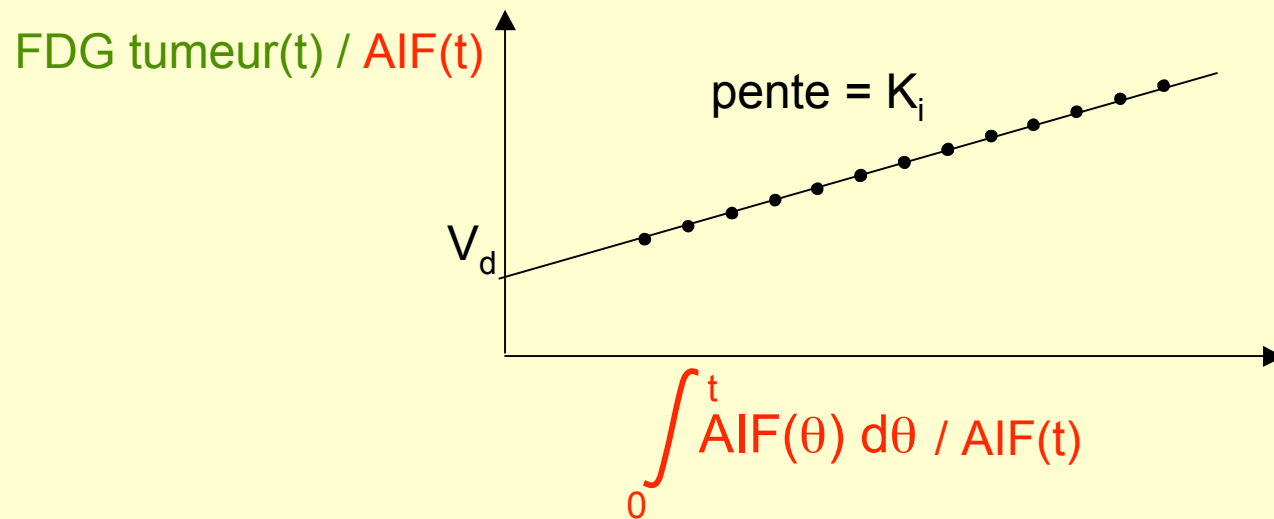
- rend compte l'évolution temporelle de la fixation tumorale
- prend en compte le FDG non métabolisé

Approche non simplifiée : méthode de Patlack

$$\text{FDG tumeur}(t) = K_i \int_0^t \text{AIF}(\theta) d\theta + \text{FDG non métabolisé}(t)$$

$\xrightarrow[\text{concentration sanguine de FDG}]{} \text{AIF}(t) \times V_d \xleftarrow[\text{volume de distribution du FDG}]{} =$

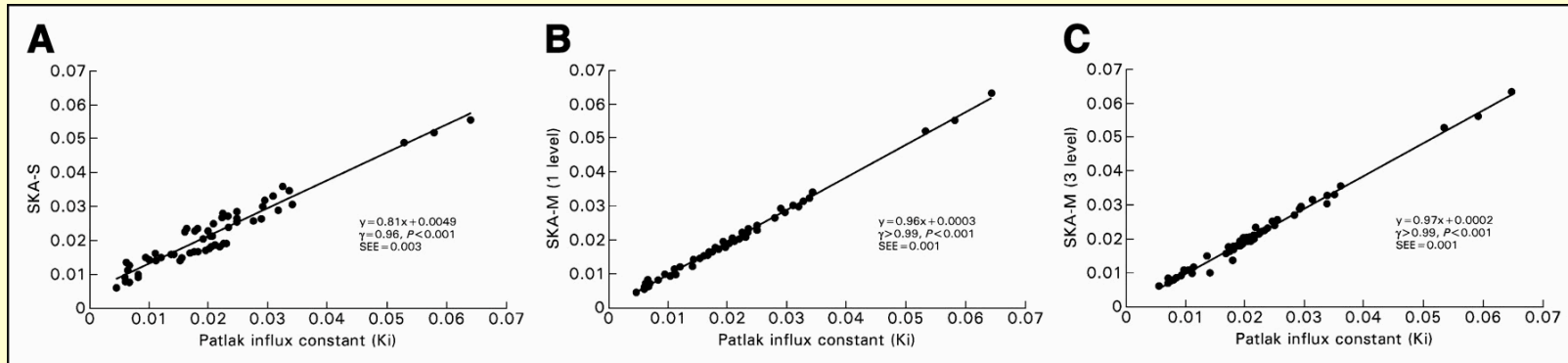
- **AIF(t)** mesurée pour chaque patient par prélèvement sanguin



- rend compte l'évolution temporelle de la fixation tumorale
- prend en compte le FDG non métabolisé
- prend en compte la fonction d'entrée artérielle spécifique au patient

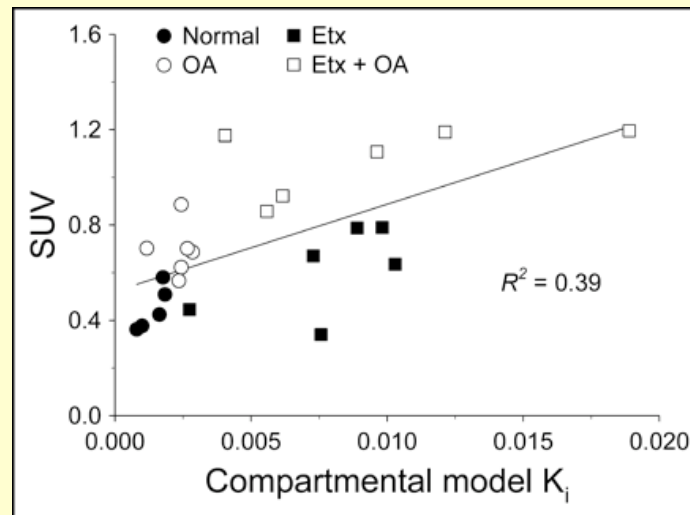
Comparaison des méthodes

- SKA-S versus SKA-M versus Patlak K_i



Sundaram et al, J Nucl Med 2004:1328-1333

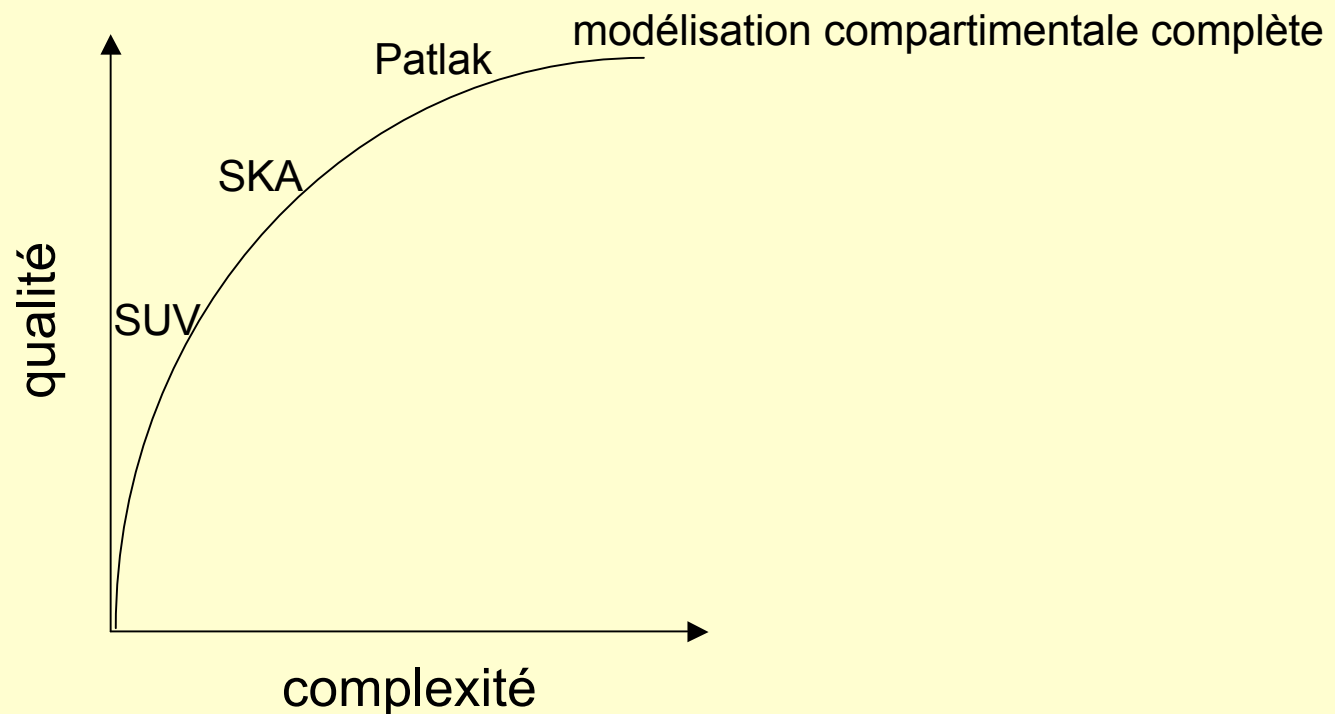
- SUV versus K_i



Chen et al, J Nucl Med 2004:1583-1590

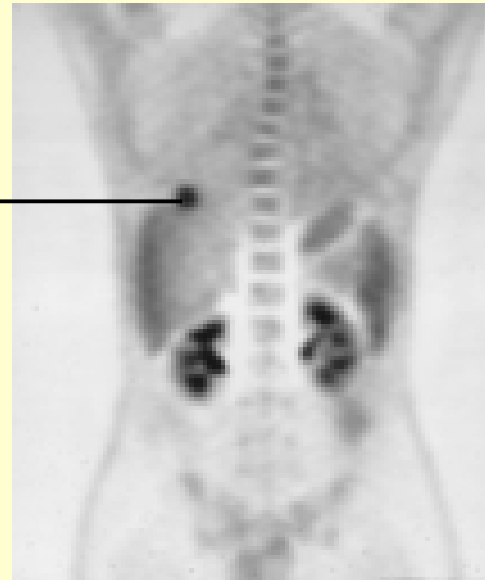
Troisième point clef

- Il existe plusieurs méthodes permettant d'extraire des informations physiologiques à partir d'images quantifiées, présentant différents compromis « qualité - complexité »



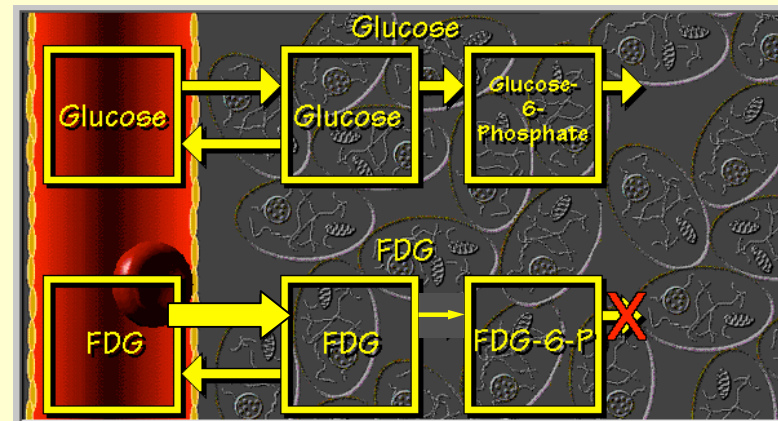
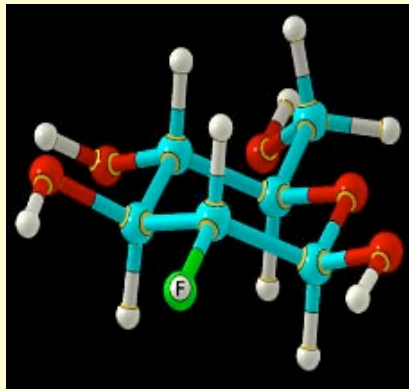
Interprétation des paramètres physiologiques

consommation
en énergie



Au delà des limites de quantification : les limites du traceur (1)

- Le métabolisme du FDG ne représente pas exactement le métabolisme du glucose



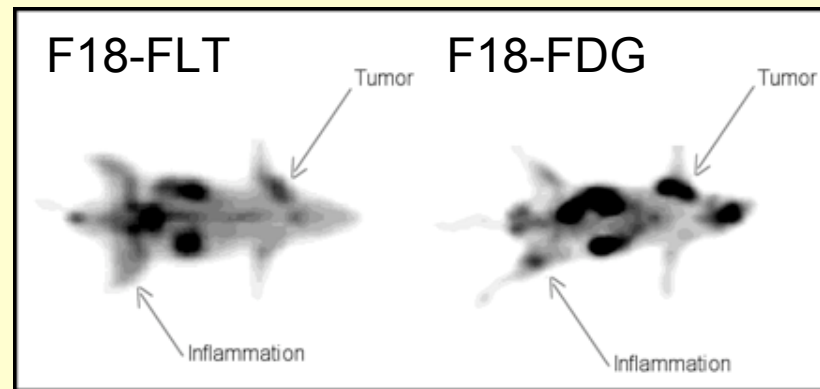
- FDG parfois transporté à travers les membranes cellulaires plus facilement que le glucose

- FDG moins facilement phosphorylé que le glucose une fois dans la cellule

« lumped constant » (supposée égale à 1 par défaut) :
est-elle vraiment constante ? (sous thérapie notamment)

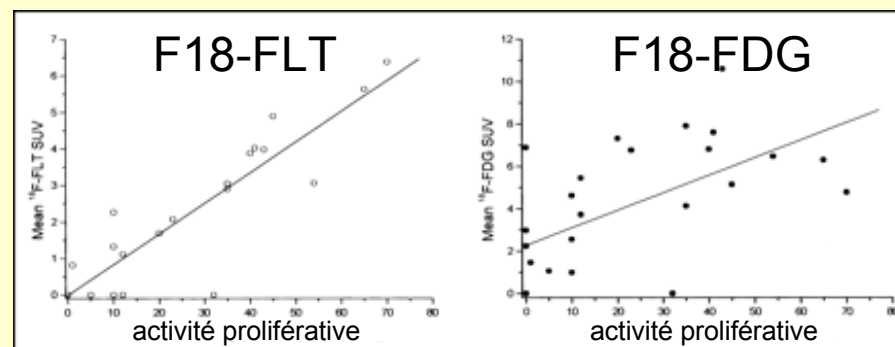
Au delà des limites de quantification : les limites du traceur (2)

- A quel point le métabolisme du glucose nous renseigne t-il sur la consommation en énergie de la tumeur ?



Van Waarde et al, J Nucl Med 2004:695-700

- Et sur la présence de cellules tumorales ?



Buck et al. J Nucl Med 2003: 1426-1431

Conclusions

Extraction d'indices quantitatifs à partir d'images TEP

- Trois types de limites
 - quantification des images
corrections, évaluation, standardisation
 - extraction de paramètres physiologiques à partir d'images quantifiées
différents compromis complexité / qualité
 - interprétation des paramètres physiologiques fournis par le traceur
limites du FDG

