

# Imagerie moléculaire et estimation d'informations métaboliques permettant de caractériser les tumeurs sous thérapies, à partir d'images TEP

Irène Buvat

IMNC – UMR 8165 CNRS – Université Paris 11

Orsay, France

[buvat@imnc.in2p3.fr](mailto:buvat@imnc.in2p3.fr)

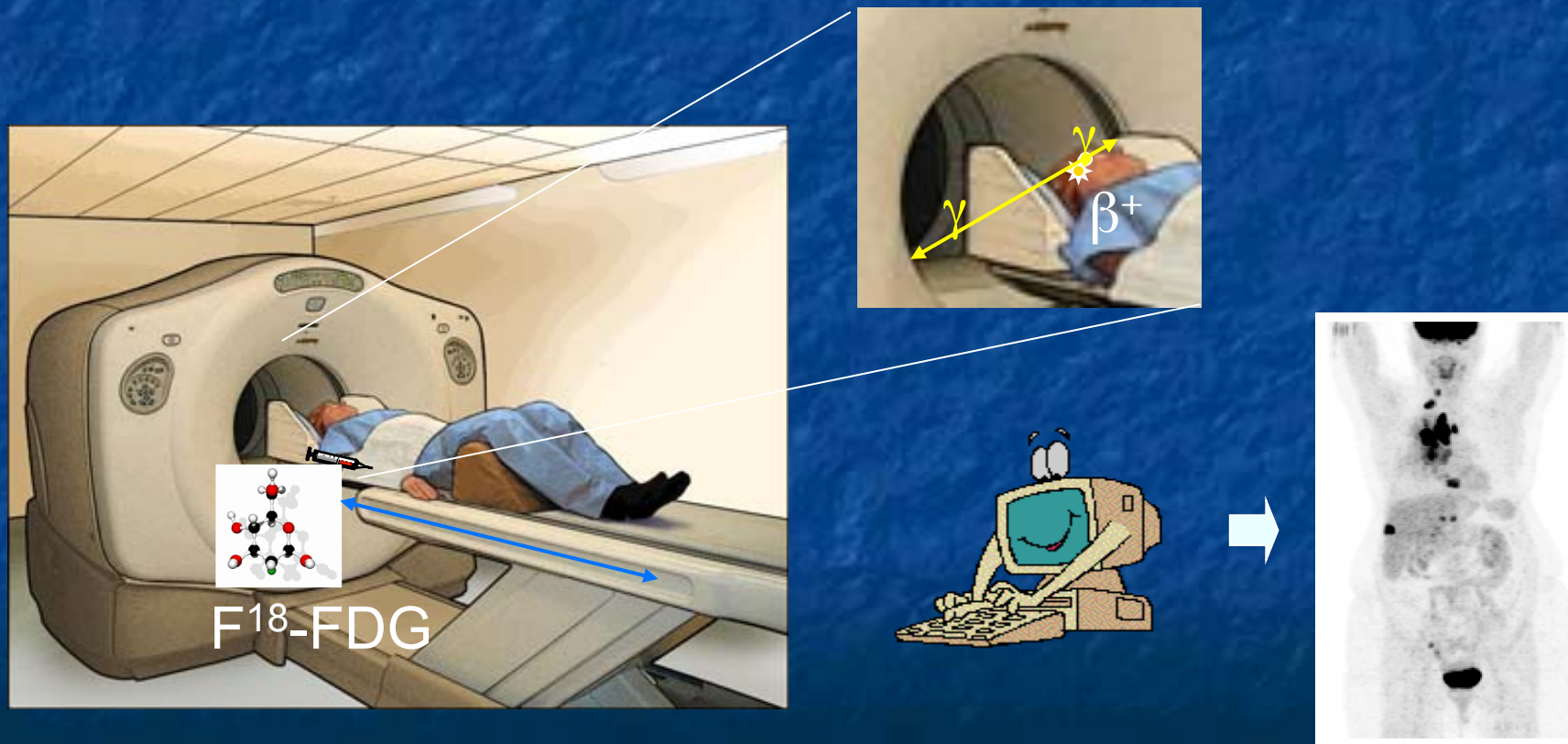
<http://www.guillemet.org/irene>

# Plan

- L'imagerie TEP et la quantification en TEP
- Problématiques de quantification dans le contexte de l'imagerie des tumeurs
- Exemples issus de nos travaux :
  - Caractérisation de l'évolution tumorale entre deux examens au niveau du voxel
  - Caractérisation de l'évolution tumorale au long cours
  - Lien entre paramètres macroscopiques et paramètres microscopiques

# L'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons

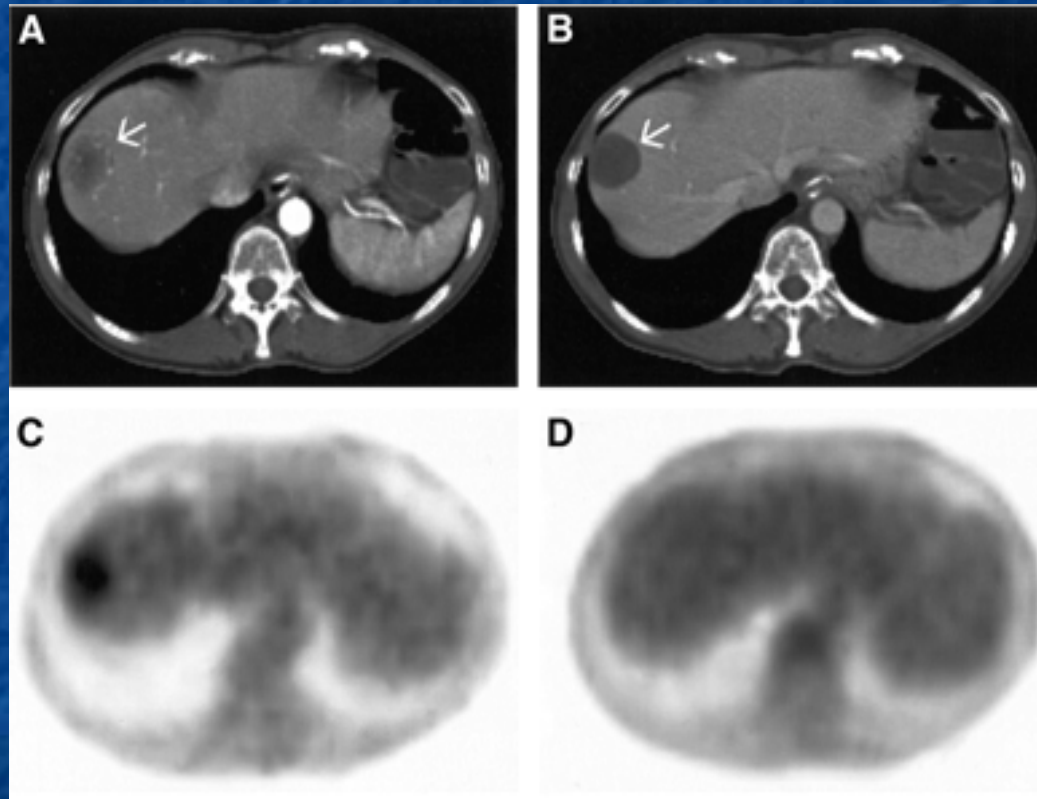
- Méthode d'imagerie fonctionnelle permettant de visualiser le métabolisme d'une substance, en particulier d'un analogue du glucose, le FDG



# Intérêt de la TEP en cancérologie

- Motivation : les désordres métaboliques précèdent les distorsions anatomiques

Images anatomiques  
(TDM)



Images fonctionnelles  
(TEP)

1 mois après le début  
du traitement

Antoch et al, J Nucl Med 2004

Journée Modélisations en Cancérologie - 15 octobre 2012 - 4

# Nombreux traceurs pour caractériser la tumeur

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

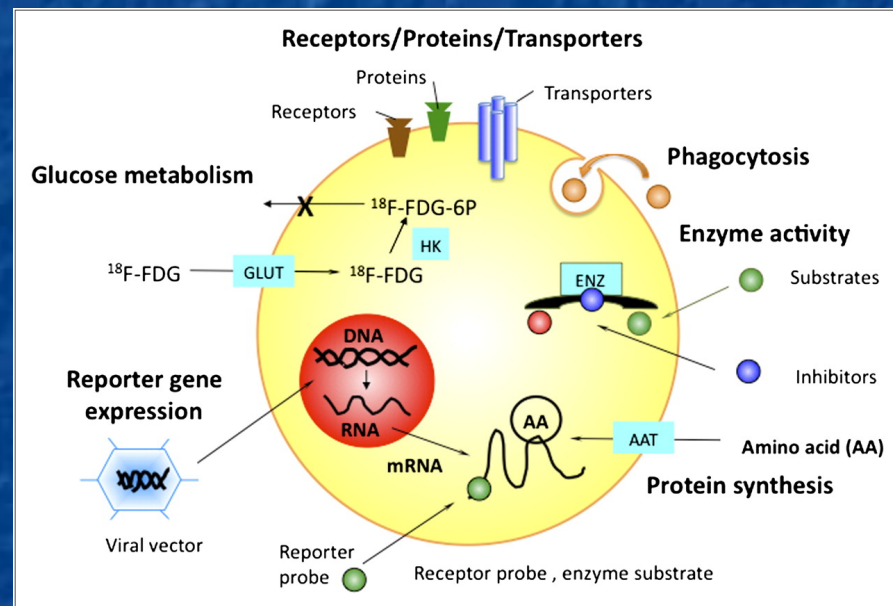
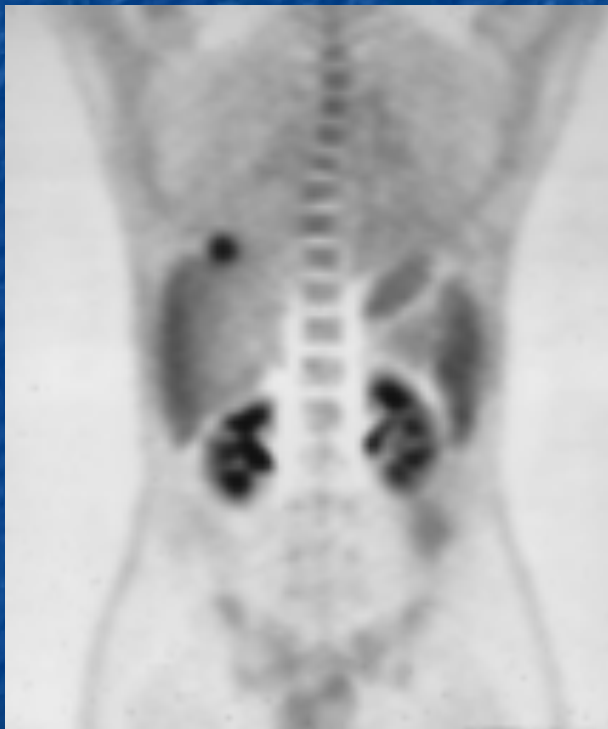
...

Cu64-VEGF<sub>121</sub> : expression du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF)

...

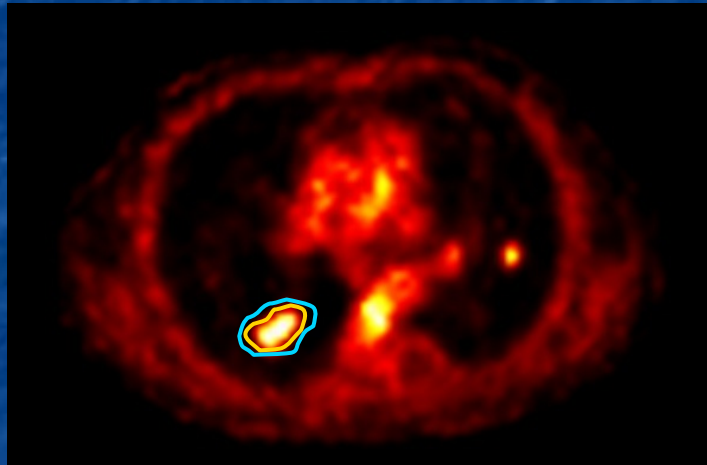
# La quantification en imagerie TEP

- Extraire des paramètres quantitatifs à partir des images renseignant sur le métabolisme tumoral



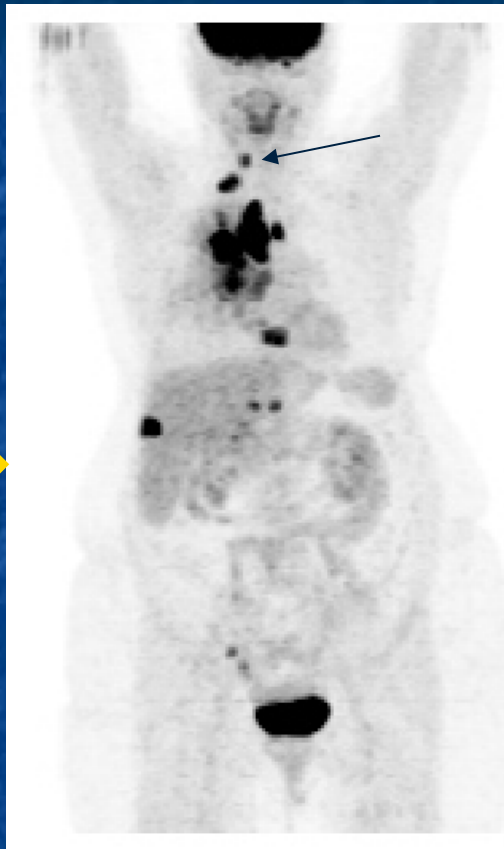
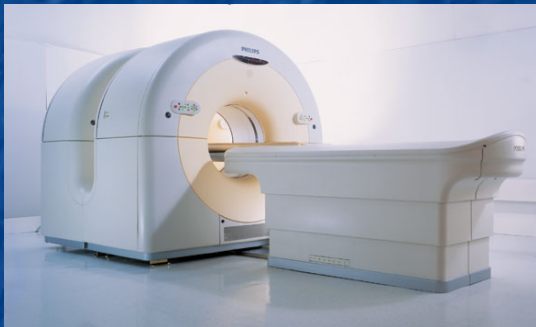
# Enjeux de la quantification en imagerie TEP

- Mieux caractériser les lésions et leur étendue pour mieux traiter : classification TNM et définition de volume cible biologique pour la radiothérapie



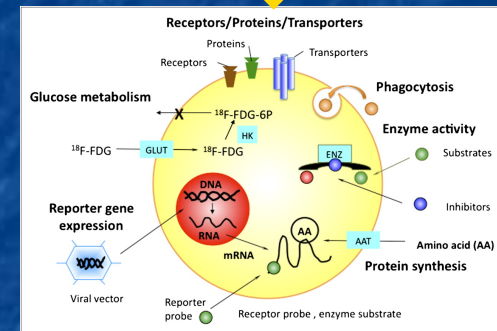
- Prédire l'efficacité d'un traitement
- Statuer sur l'évolution de la maladie en cours de traitement

# Les deux étapes de la quantification en imagerie TEP



Concentration du radiotraceur (kBq/mL)

Imagerie statique  
Imagerie dynamique



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



# Les grandes problématiques de quantification en TEP

## Contexte de l'imagerie tumorale :

- 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

# Quantification classique des examens TEP

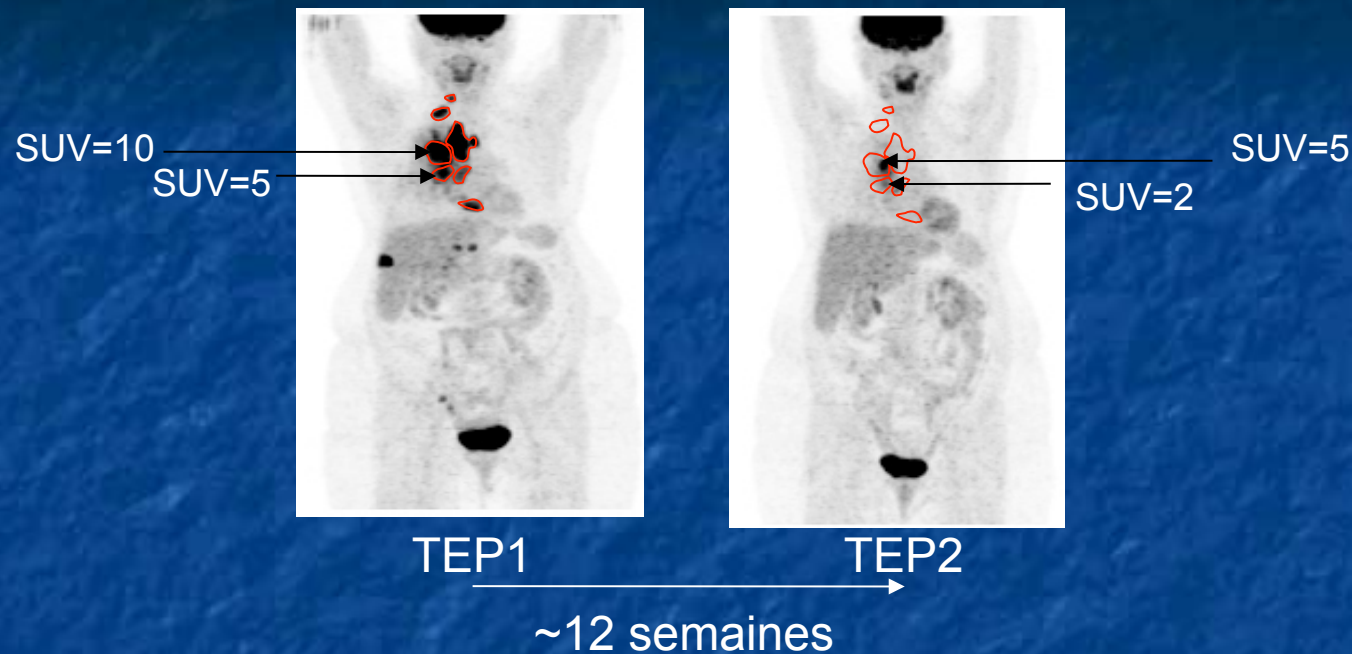


Concentration du radiotracteur (kBq/mL)

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

SUV ~ activité métabolique des cellules

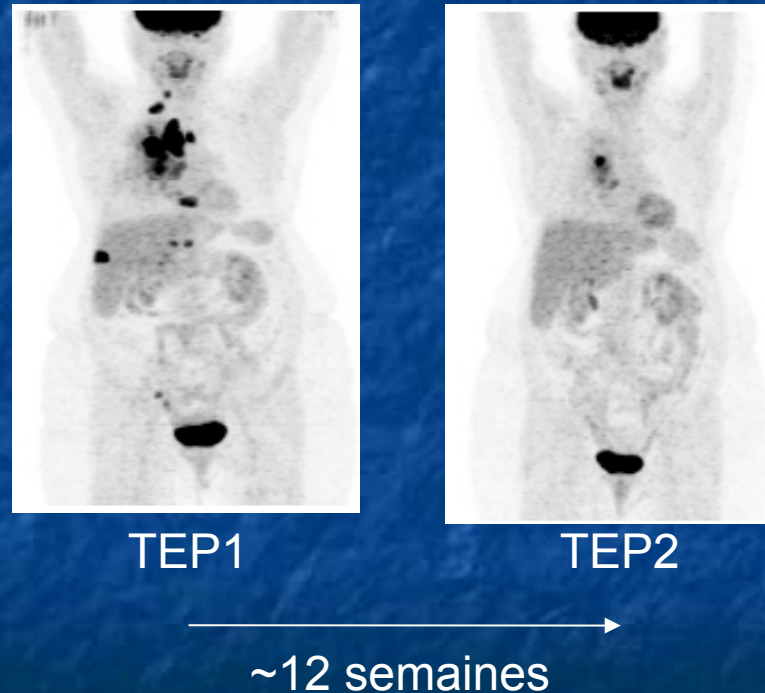
# Comparaison de 2 examens en TEP: approche classique



- 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

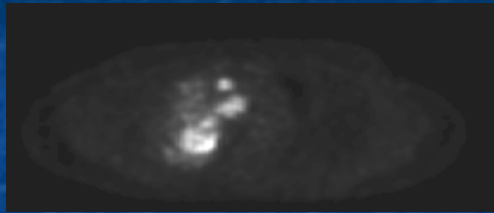
## Approche d'imagerie paramétrique proposée

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

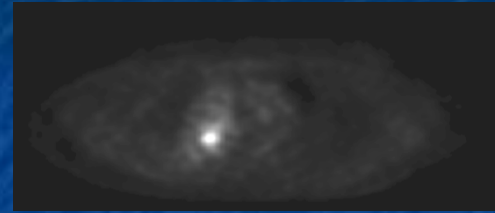


# Principe général

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

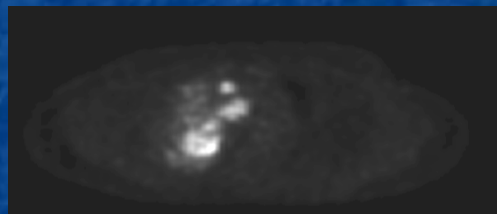


TEP1

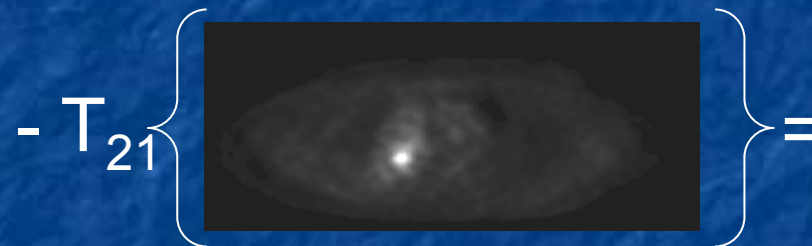


TEP2

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



TEP1

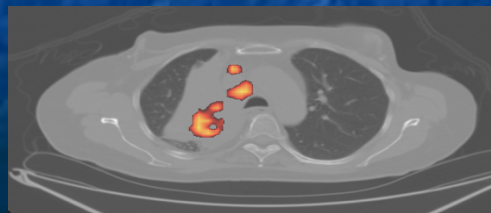


TEP2



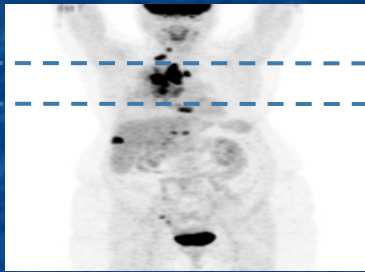
TEP1-TEP2'

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

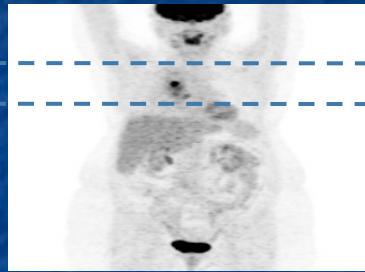


# Méthode : 1ère étape

Sélection des volumes d'intérêt



TEP1



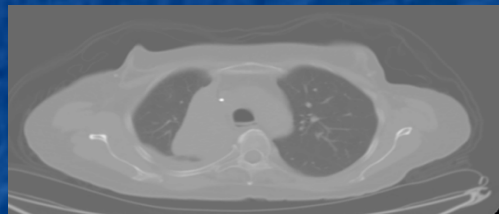
TEP2



TDM1

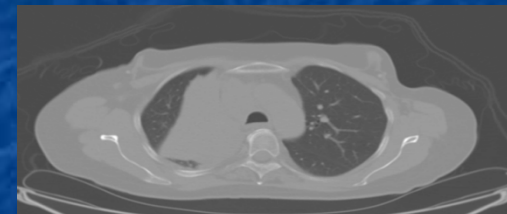
TDM2

Identification d'une transformation rigide à partir des images TDM



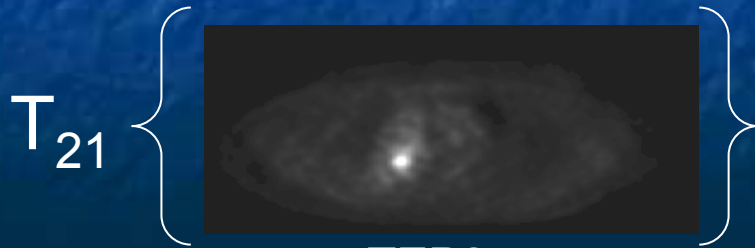
TDM2

$T_{21}$   
(rigid transform using  
Block Matching)



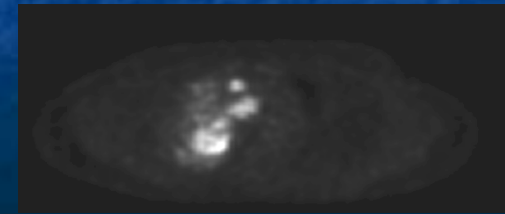
TDM1

Transformation des volumes TEP selon la transformation  $T_{21}$



TEP2

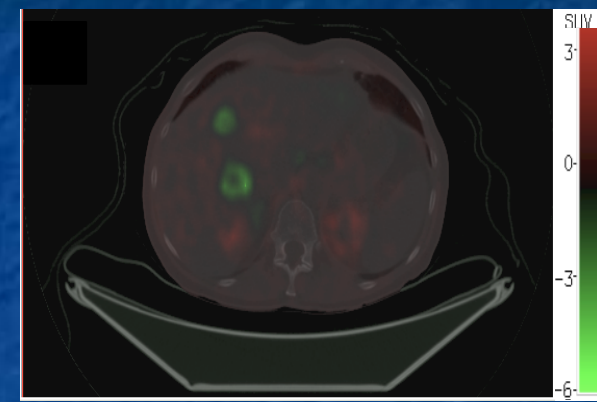
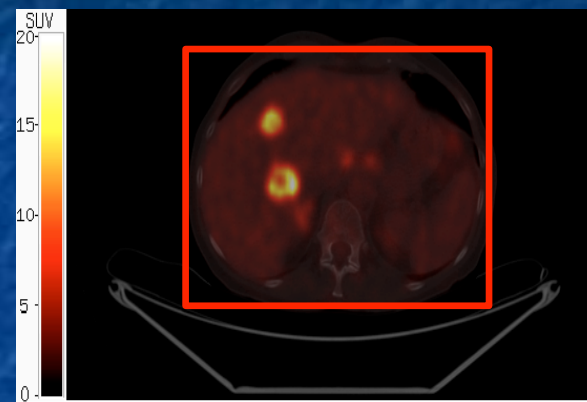
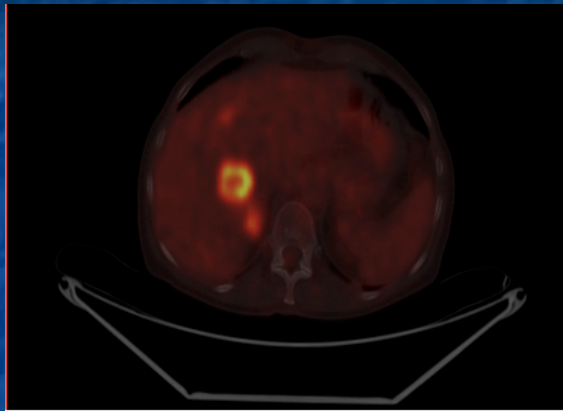
recalé avec



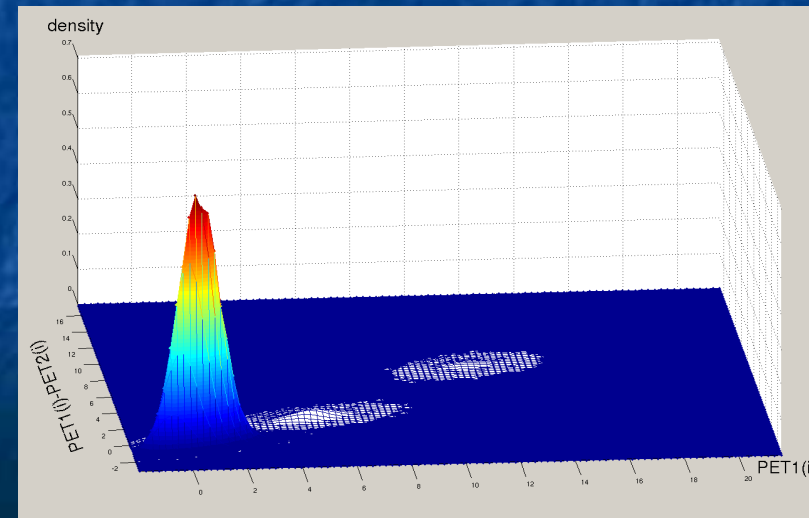
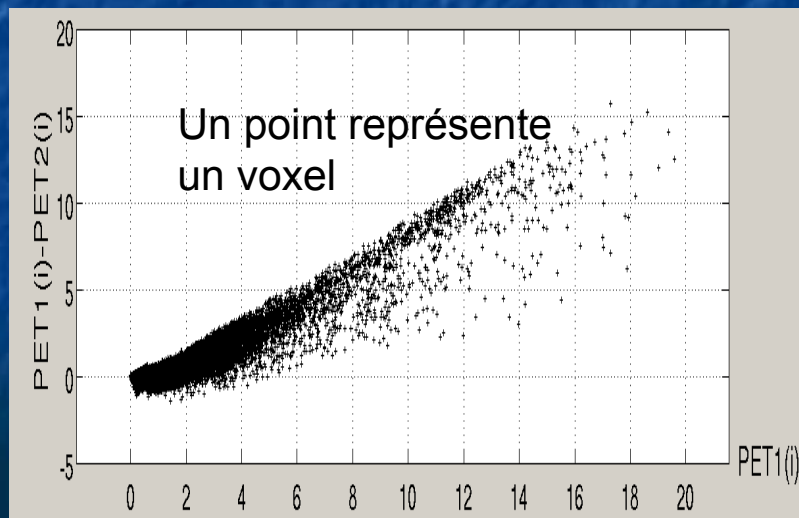
TEP1

# Méthode : 2ème étape

## Soustraction des 2 TEP recalés

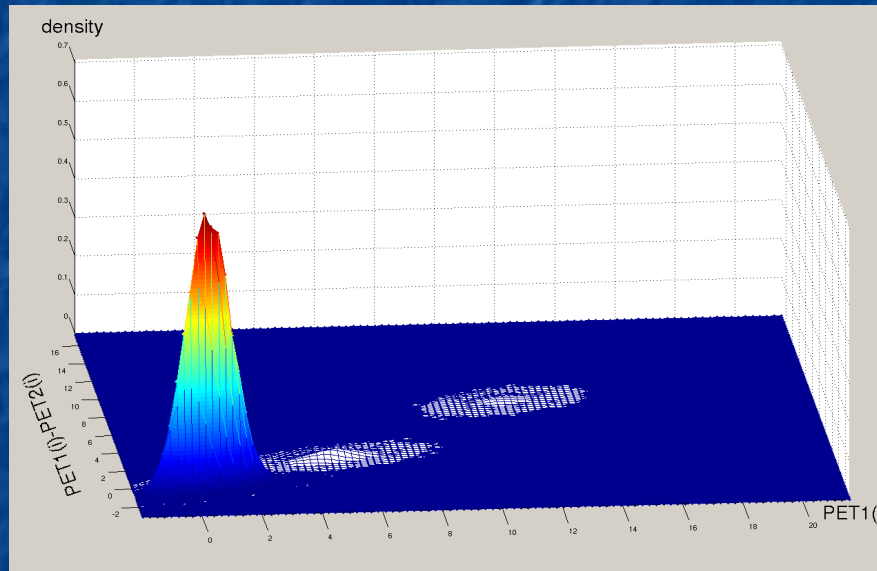


$$T_{21}\{\text{TEP2/TDM2}\} - \text{TEP1/TDM1} = T_{21}\{\text{TEP2}\} - \text{TEP1/TDM1}$$



# 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

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



# Méthode : résultat de la 3ème étape

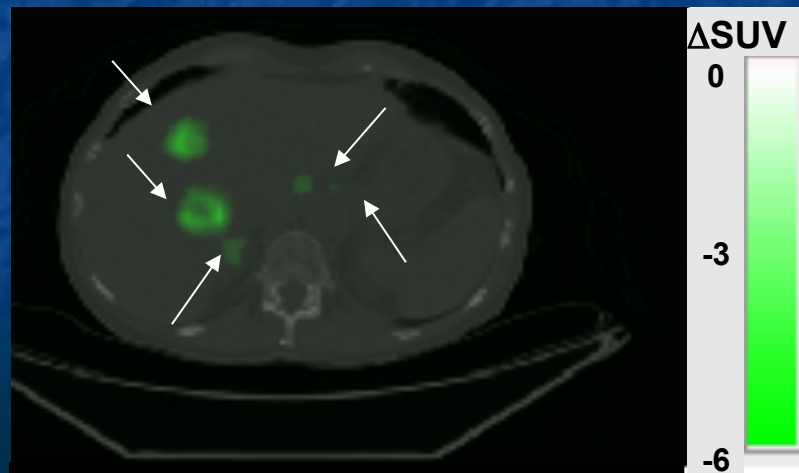
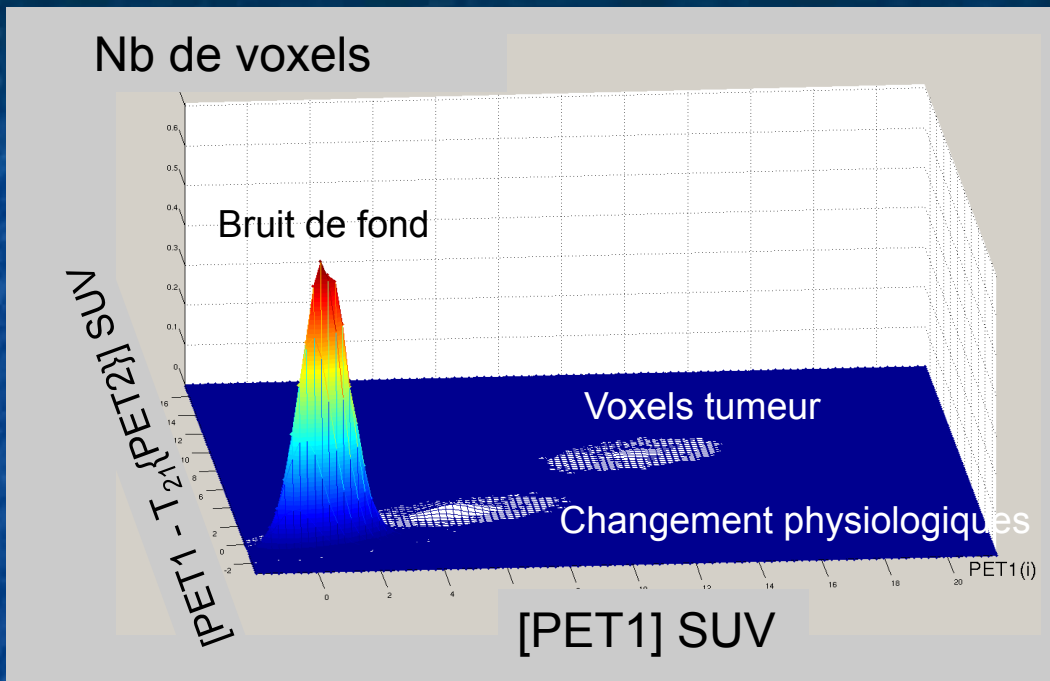
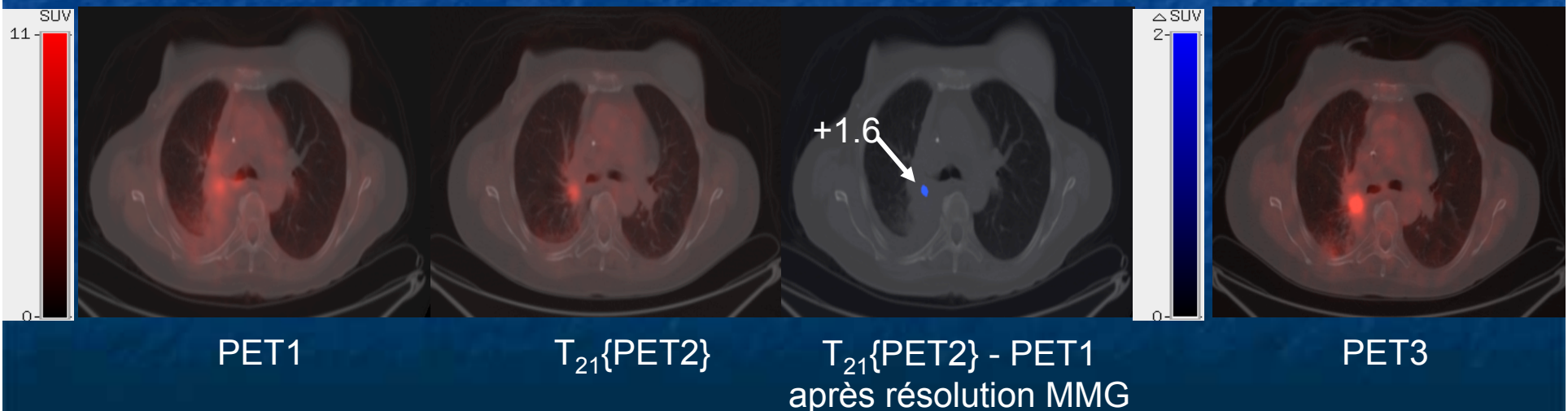
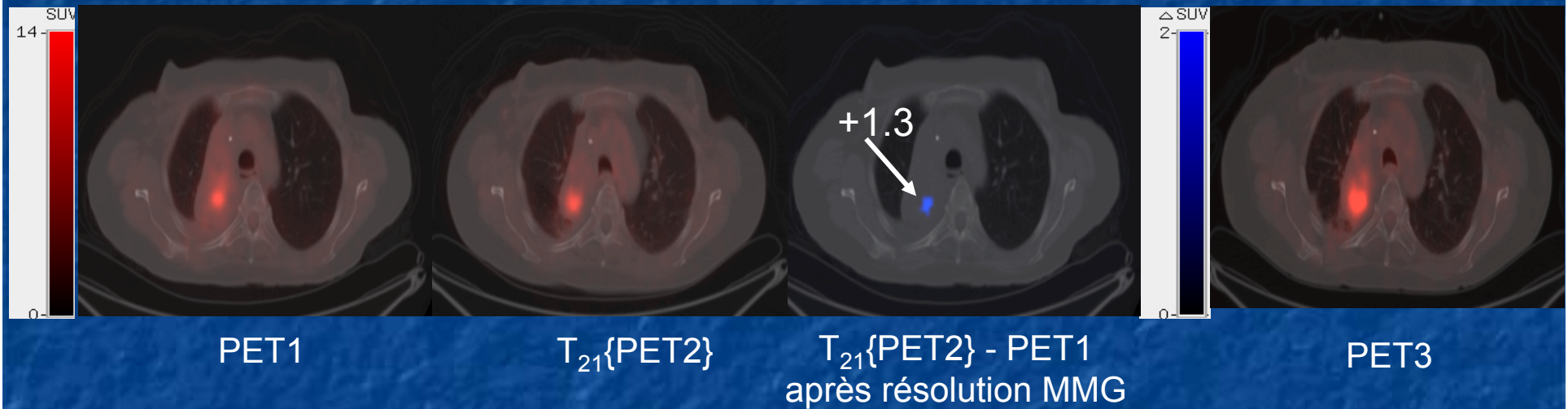


Image paramétrique  
 $\Delta V$ : volume ayant changé  
 $\Delta$ SUV: amplitude du changement

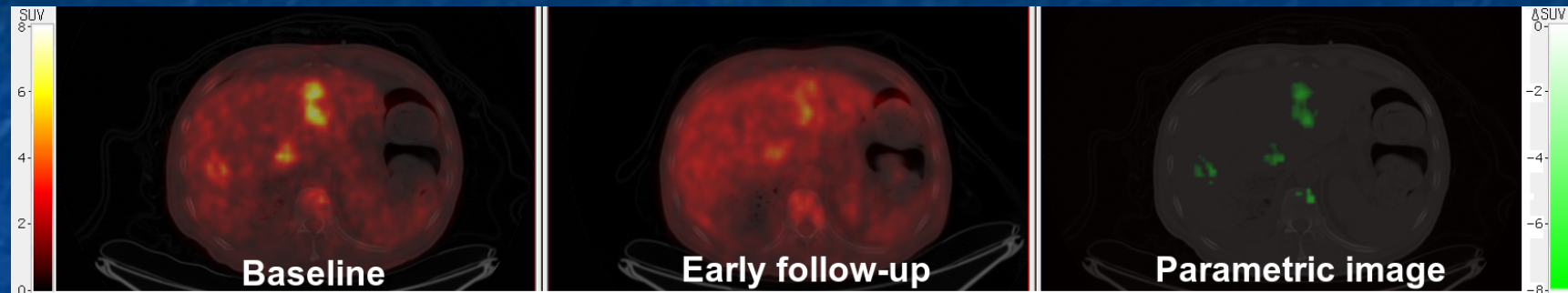
# Exemple

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%
<b>IP</b>	<b>100%</b>	<b>43%</b>	<b>100%</b>	<b>53%</b>

\* 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)

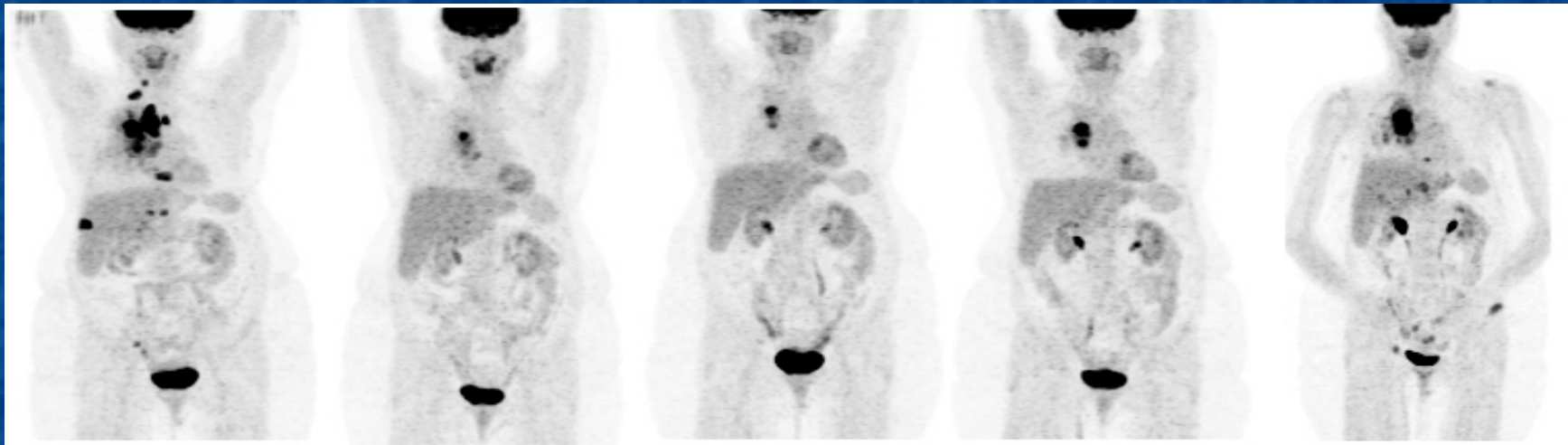
## Conclusions relatives à cette approche

L'approche d'imagerie paramétrique :

- Ne requiert **pas de contourage** précis des régions d'intérêt
- Rend possible la **détection de faibles changements** non vues par des analyses régionales conventionnelles
- Permet d'obtenir une **image de la réponse tumorale**, et de détecter d'éventuelles hétérogénéités de réponse (nécrose)

# Comparaison de plus de deux examens

## Suivi longitudinal



0

12

23

35

46

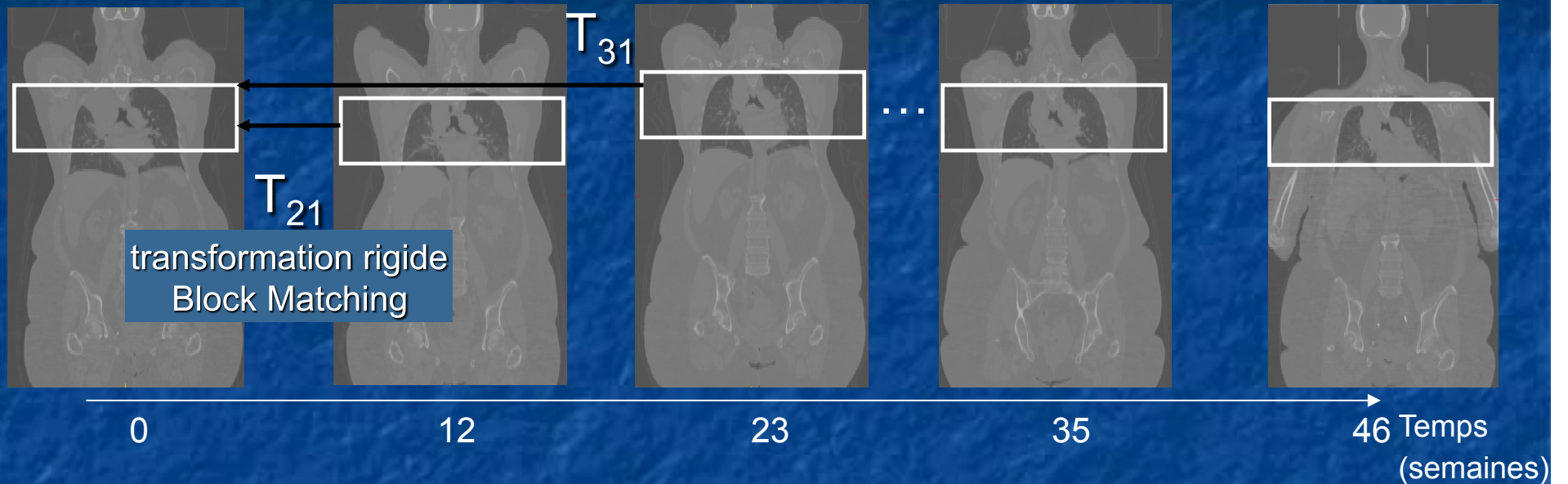
time (weeks)

**Problématique : caractériser les évolutions**

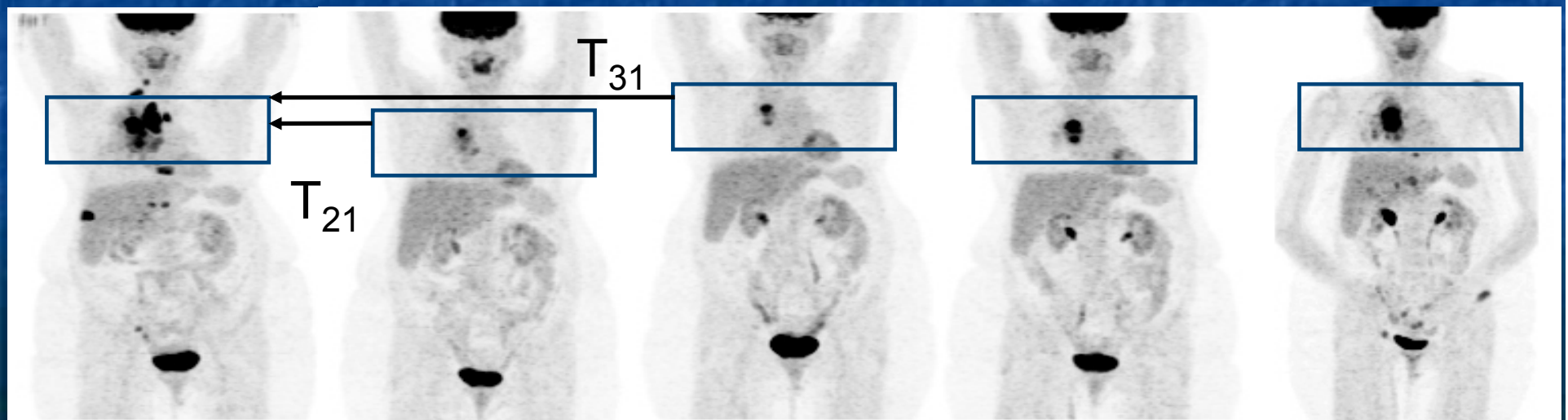
Pas de méthodes classiques !

# Imagerie paramétrique de l'évolution longitudinale

1ère étape : recalage des examens à partir des TDM



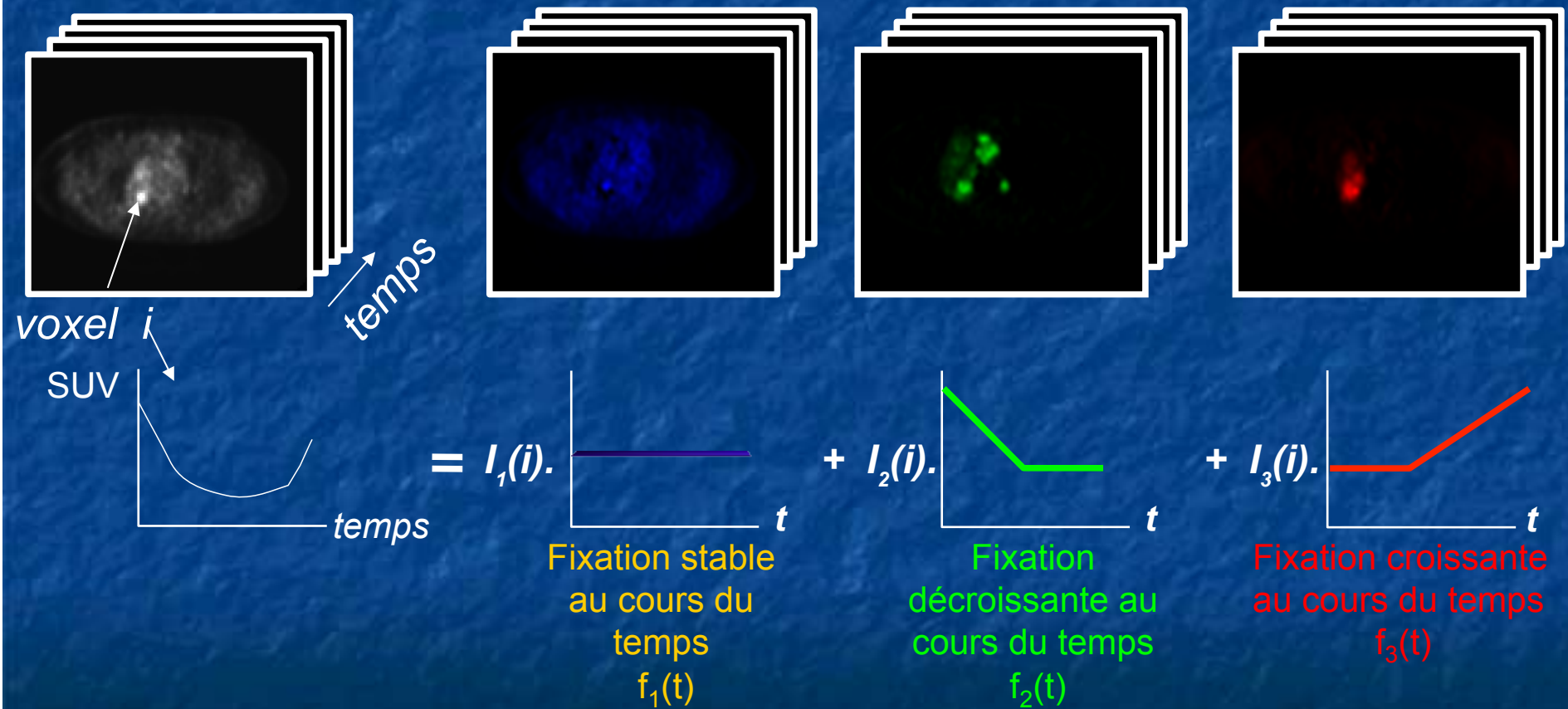
Application de la transformation sur les données TEP



# Modèle : analyse factorielle de la série recalée

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

En unités SUV



## Résolution du modèle

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

### A priori :

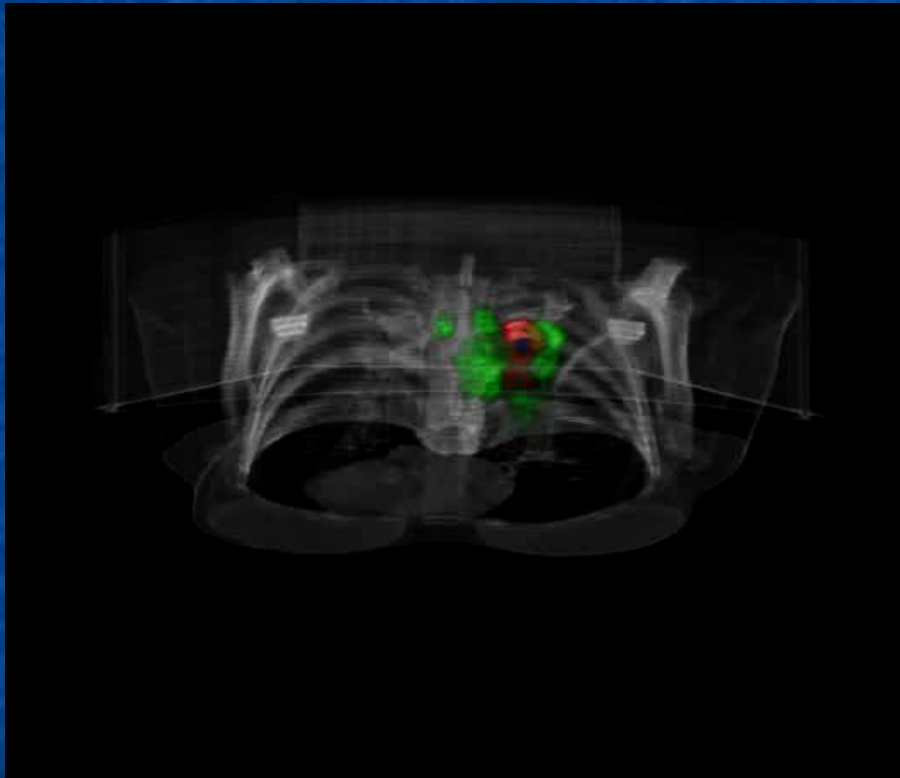
- Les coefficients  $I_k(i)$  sont positifs ou nuls
- Les valeurs  $f_k(t)$  sont positives ou nulles
- La variance des valeurs des voxels est grossièrement proportionnelle à la moyenne

**Identification itératives des  $I_k(i)$  et  $f_k(t)$**  (Buvat et al Phys Med Biol 1998) par analyse factorielle des correspondantes suivie d'une rotation oblique des composantes orthogonales



# Exemple de résultats

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



Normalized SUV

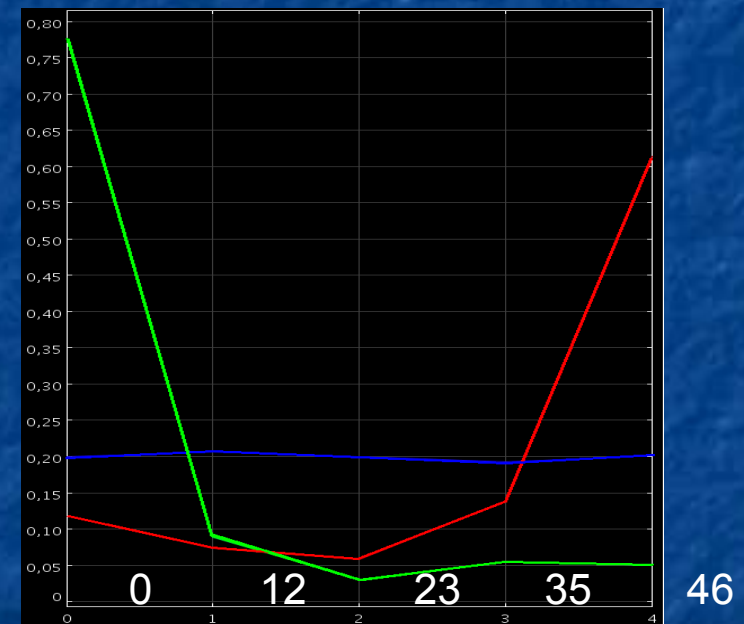


# Intérêt de l'approche

Les réponses hétérogènes peuvent être aisément identifiées

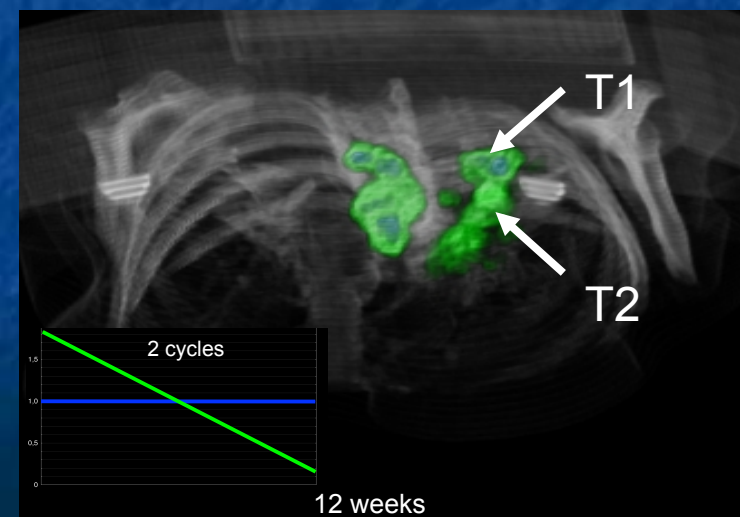
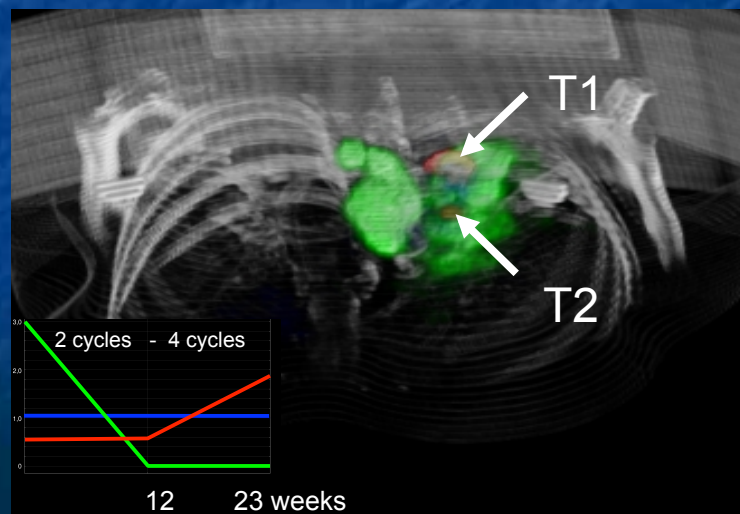
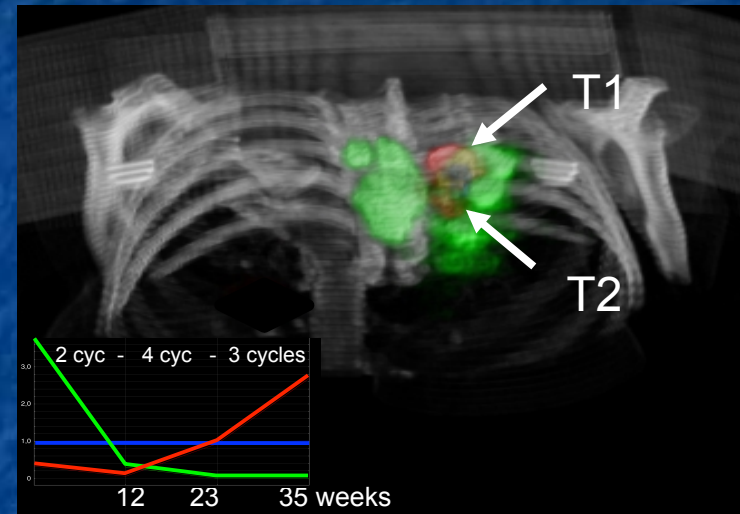
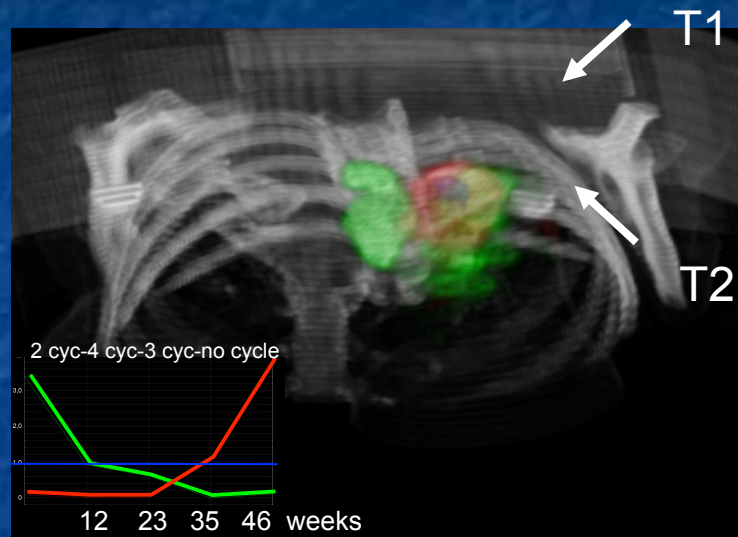


Normalized SUV



weeks

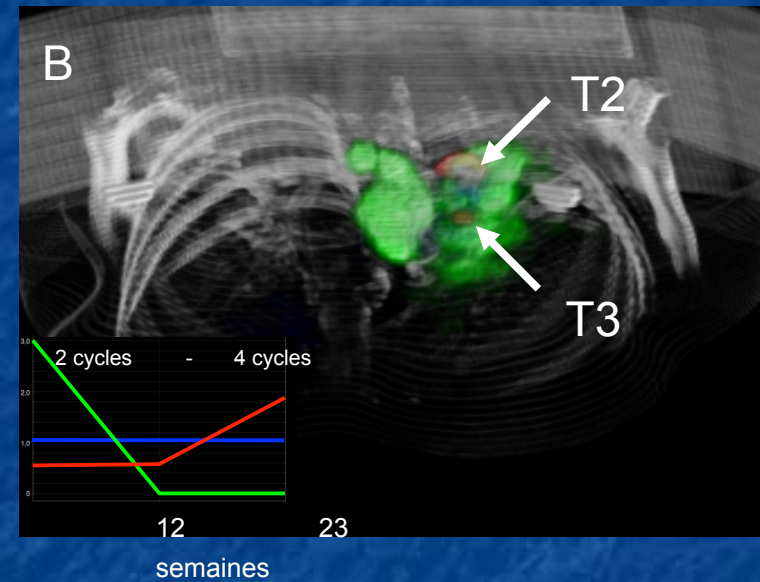
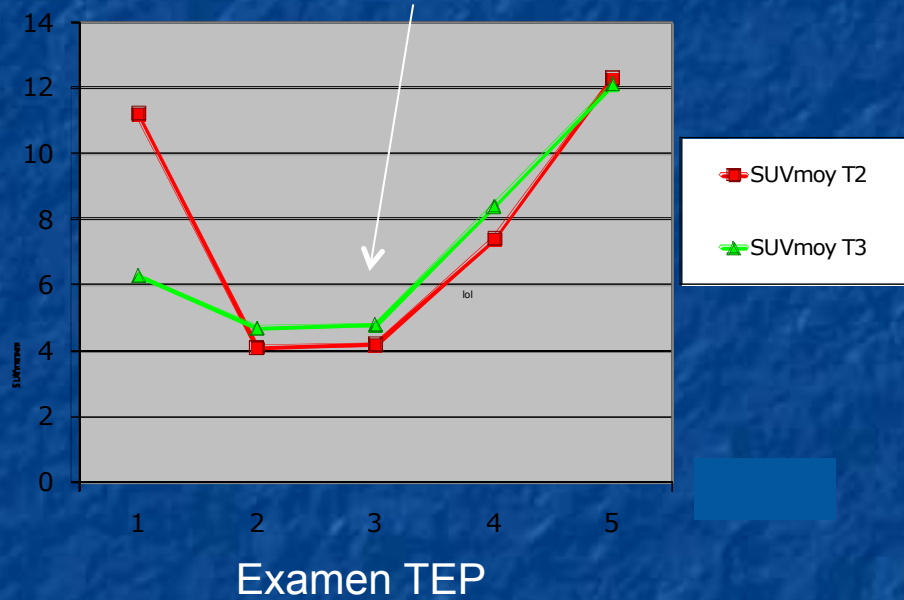
# Exemple : détection précoce des évolutions (1)



# Exemple : détection précoce des évolutions (2)

EORTC : pas de récurrence détectée au 3<sup>ème</sup> TEP

SUVmean



IP : récurrence détectée dès le TEP3

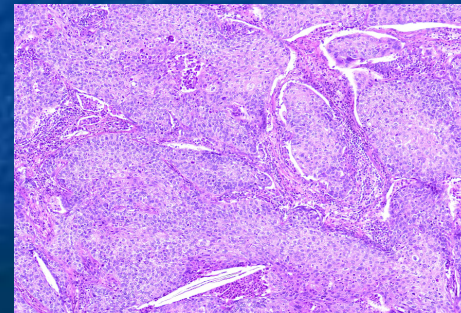
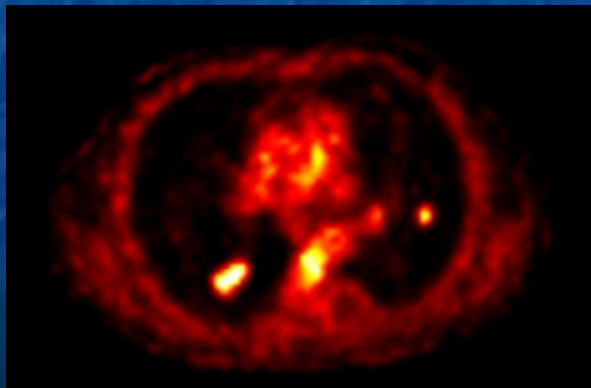
## Conclusion concernant cette approche d'imagerie paramétrique

- Ne nécessite **pas de contourage précis des régions d'intérêt**
- Rend possible la **détection de changement de faible amplitude**
- Permet de visualiser la réponse au long cours sous la forme d'une **image**, en **mettant en évidence les hétérogénéités de réponse**
- Fonctionne pour des 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)



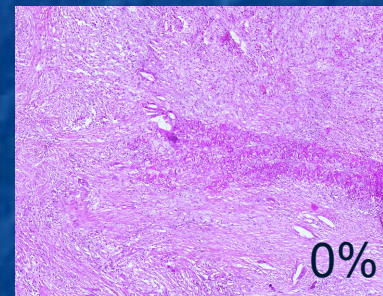
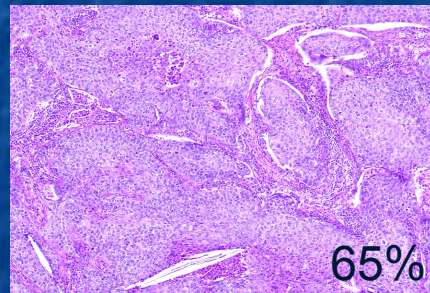
# Cas de cancer pulmonaire non à petites cellules de stade III A et B

22 patients ayant été opérés après chimiothérapie néoadjuvante

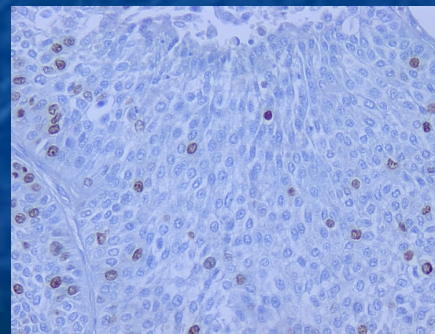
- Images TEP et TDM
- Index étudiés :
  - Plus grande dimension (TDM)
  - Activité métabolique maximum (SUVmax) dans la tumeur
  - Volume métabolique (2 estimées)
  - Activité métabolique moyenne dans chacun des 2 volumes
  - Glycolyse totale de la lésion = activité métabolique x volume
- Etude des rapports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

## Analyse des coupes histologiques

- Coupes multiples de 4  $\mu\text{m}$  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

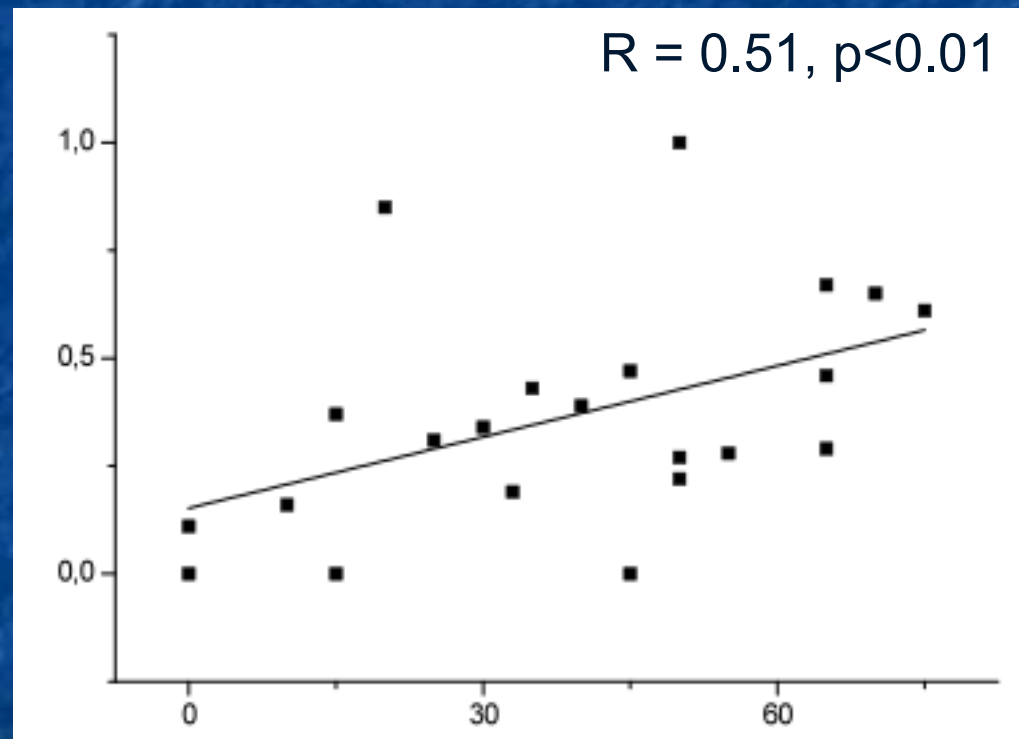


## Corrélation macro / micro (1)

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

résultats très préliminaires

Rapport des volumes  
métaboliques  
(méthode Fit)



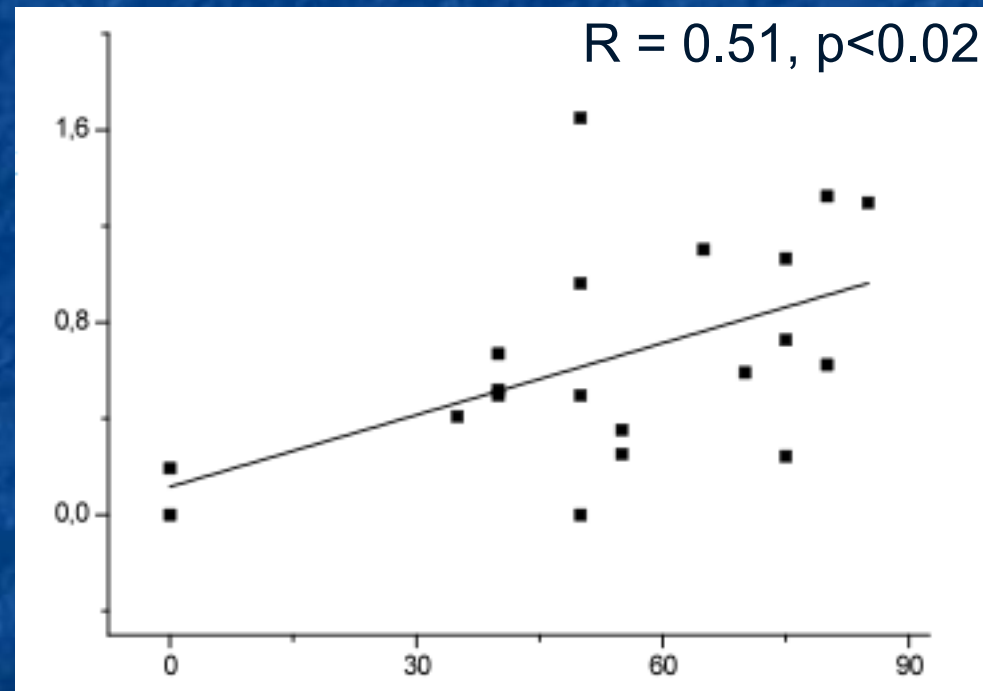
% de cellules tumorales résiduelles

## Corrélation macro / micro (2)

- Rapport des valeurs d'index et Ki76

résultats très préliminaires

Rapport des  
SUVpeak  
(activité  
métabolique)



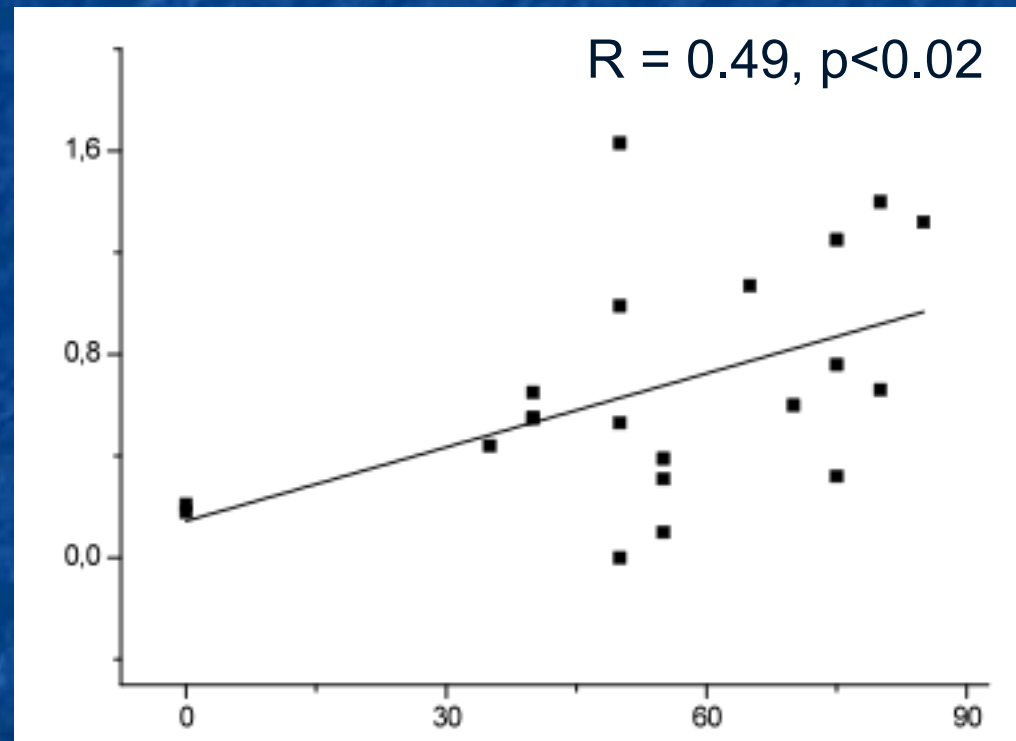
Ki67

## Corrélation macro / micro (3)

- Rapport des valeurs d'index et Ki76

résultats très préliminaires

Rapport des  
SUVmax  
(activité  
métabolique)



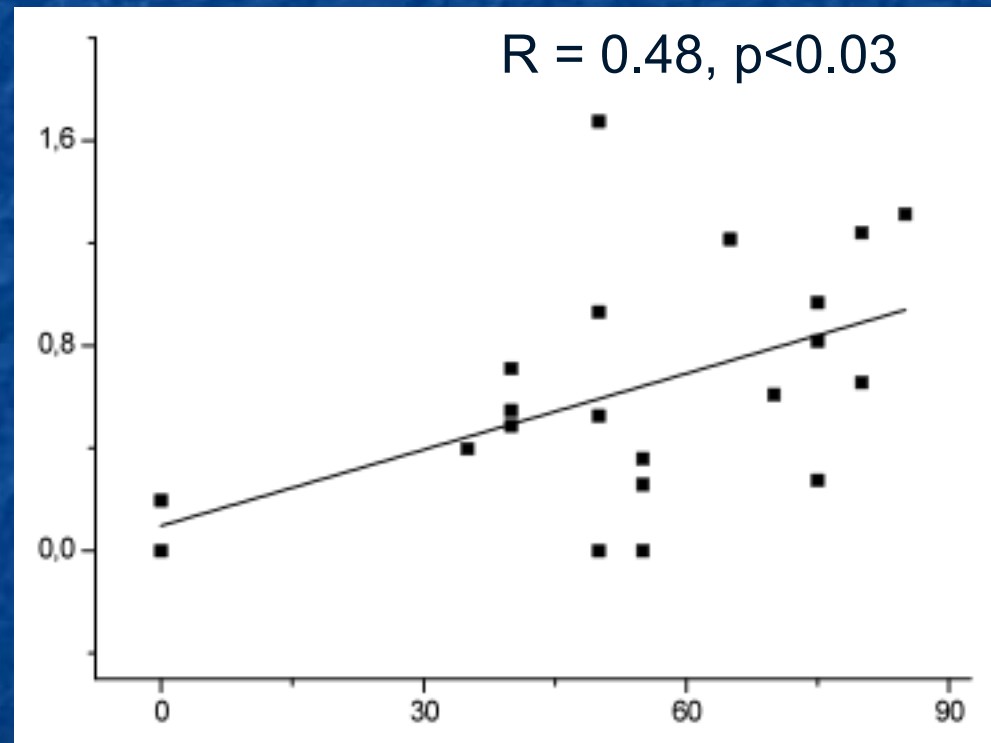
Ki67

## Corrélation macro / micro (4)

- Rapport des valeurs d'index et Ki76

résultats très préliminaires

Rapport des  
SUVmean (Fit)  
(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

## Conclusions

- Beaucoup de questions restent posées concernant l'interprétation des images TEP décrivant l'activité métabolique des tumeurs
- Des méthodes très simples (SUVs) apportent déjà des informations extrêmement pertinentes pour la prise en charge des patients
- La conjugaison de méthodes plus sophistiquées et de traceurs plus spécifiques ne devrait qu'accroître le rôle de l'imagerie TEP en oncologie dans le futur

# Remerciements

Hatem Necib, PhD  
Jacques Antoine Maisonobe, PhD student  
Michaël Soussan, MD

Camilo Garcia, MD, Institut Jules Bordet, Bruxelles  
Patrick Flamen, MD, Institut Jules Bordet, Bruxelles  
Bruno Vanderlinden, MSc, Institut Jules Bordet, Bruxelles  
Alain Hendlisz, MD, Institut Jules Bordet, Bruxelles

Articles disponibles sur <http://www.guillemet.org/irene/articles>  
Diaporama disponible sur <http://www.guillemet.org/irene/conferences>