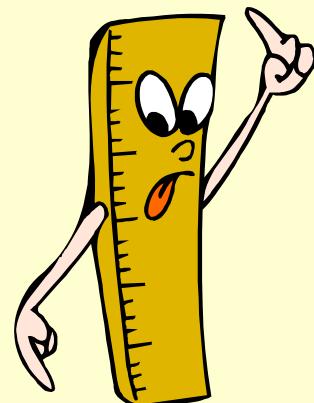


Quantification en TEP/TDM Faut-il faire confiance aux SUV ?

Irène Buvat
U678 INSERM, Paris



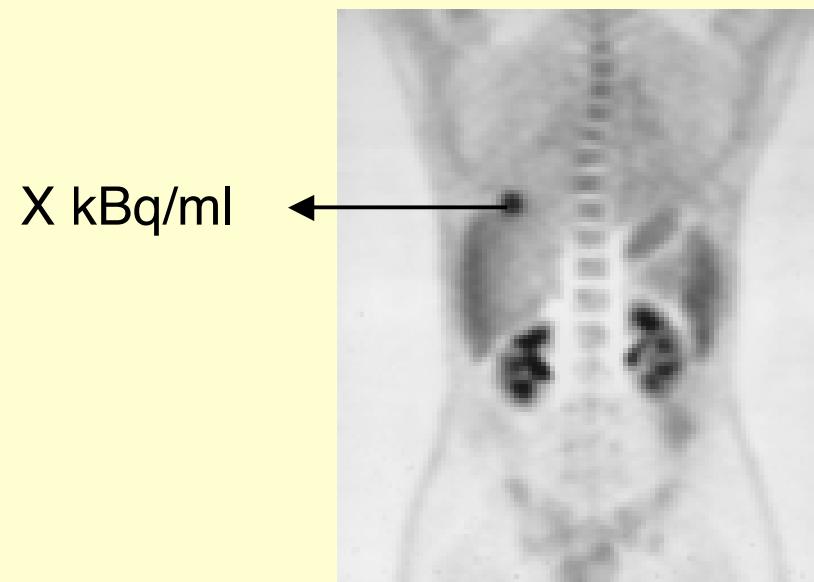
buvat@imed.jussieu.fr
<http://www.guillemet.org/irene>

Plan

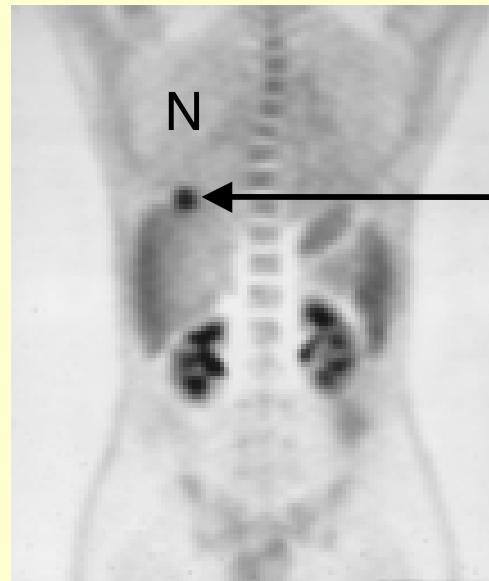


- Comment avoir des images quantitatives ?
- Comment extraire des paramètres physiologiques pertinents ?
- Comment interpréter ces paramètres ?

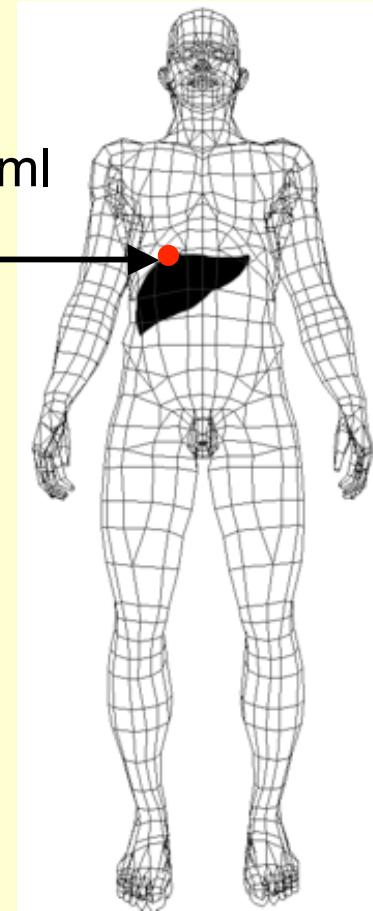
Obtention d'images autorisant la quantification



Condition sine qua non : images quantitatives



$X \text{ kBq/ml}$



Valeurs dans l'image proportionnelles
à la concentration de radiotraceur

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (1)

- Correction d'atténuation : indispensable.
- Attention en présence de produits de contraste oraux ou de mouvements



SUV _{max} (g/mL) measured with attenuation correction:			
Area	Rod source	CTAC	CTAC + SCC
Lesion	13.63	14.52	13.34
Bladder	36.71	59.45	37.22
Bowel	6.66	11.05	6.33

Nehmeh et al, J Nucl Med 2003;1940-1944

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (2)

- Correction de diffusion : indispensable en TEP 3D (mais disponible sur tous les TEP dédiés)

Figure of merit	Absolute concentration (kBq/ml)	
	B	D
Case/compartment	B	D
Calibration concentration	5.88	4.86
AC	7.66±0.28	5.31±0.17
DEW	6.00±0.24	4.62±0.18
CDS	6.49±0.30	4.68±0.21
SPECT	6.85±0.34	4.76±0.22
MICHAEL	6.91±0.34	4.81±0.21
MI-PET	6.94±0.27	4.83±0.18

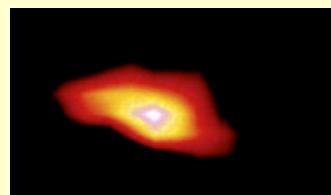
sans correction de diffusion : erreurs : 9% à 30%

differentes corrections de diffusion : erreurs : -5% à 12%

Zaidi et al, Eur J Nucl Med 2000;18:1813-1826

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (3)

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



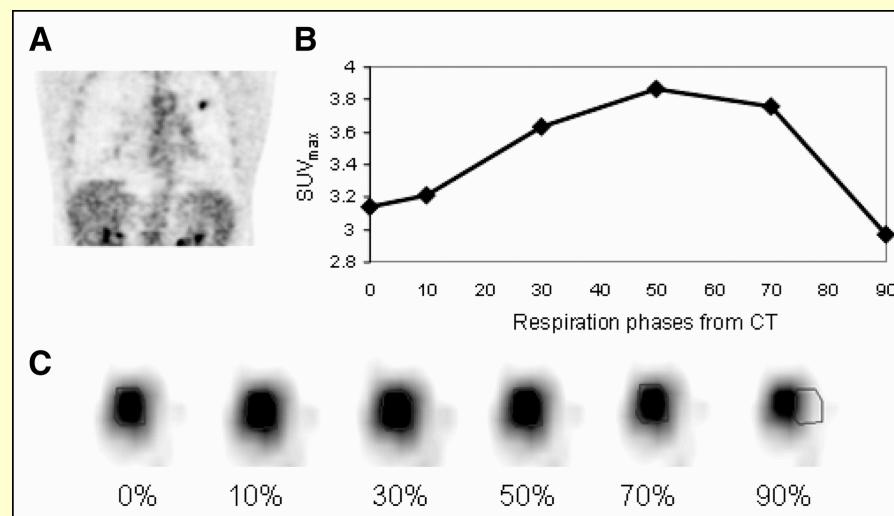
avec flou cinétique



sans flou cinétique

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

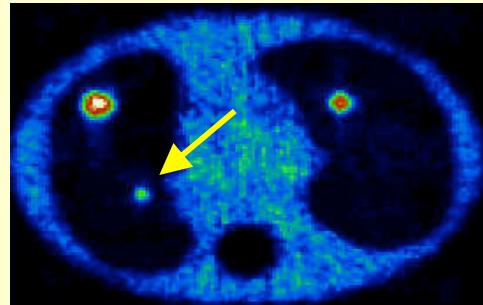
Nehmeh et al, J Nucl Med 2002:876-881



Erdi et al, J Nucl Med 2004:1287-1292

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (4)

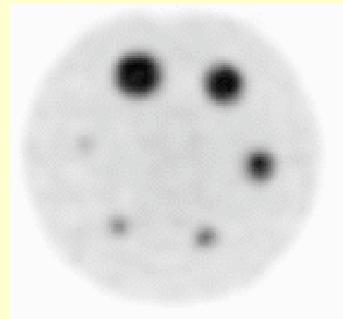
- Correction de volume partiel : indispensable pour les petites structures



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

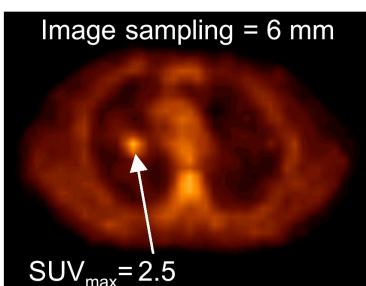
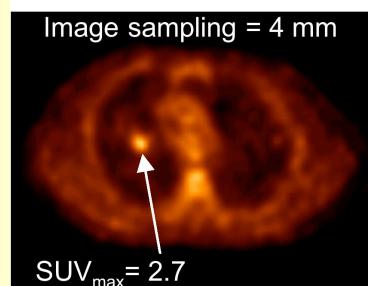
Les conséquences perverses du volume partiel



« Tumeurs » de différentes tailles
présentant toutes la même
concentration d'activité



Différents SUV



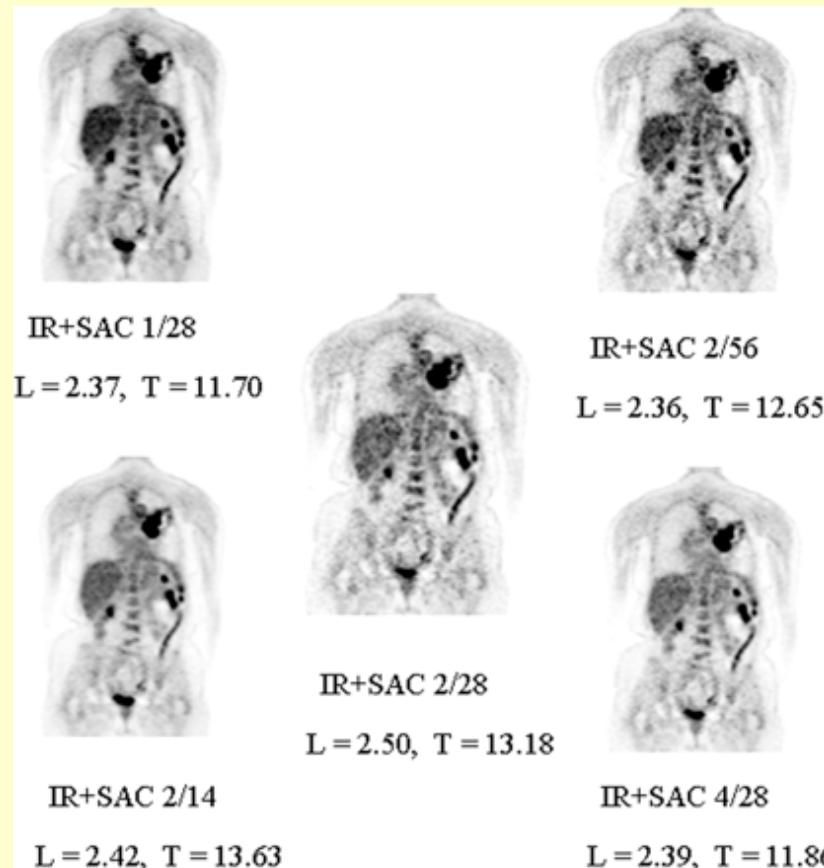
Différents échantillonnages



Différents SUV

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (5)

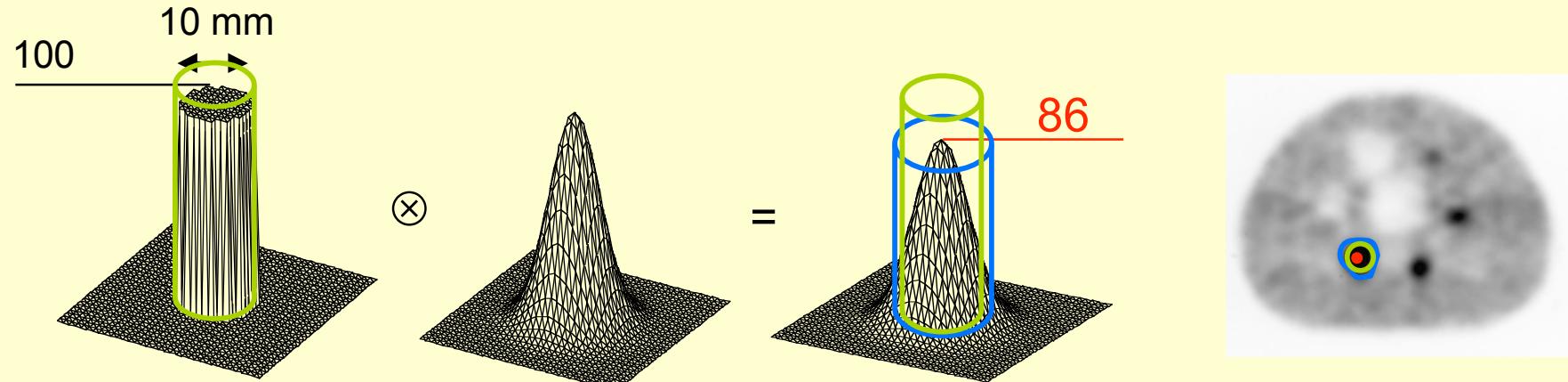
- Optimisation de la méthode de reconstruction tomographique : s'assurer de la convergence des méthodes itératives



Schöder et al, J Nucl Med 2004:559-566

Précautions à prendre pour satisfaire cette condition (6)

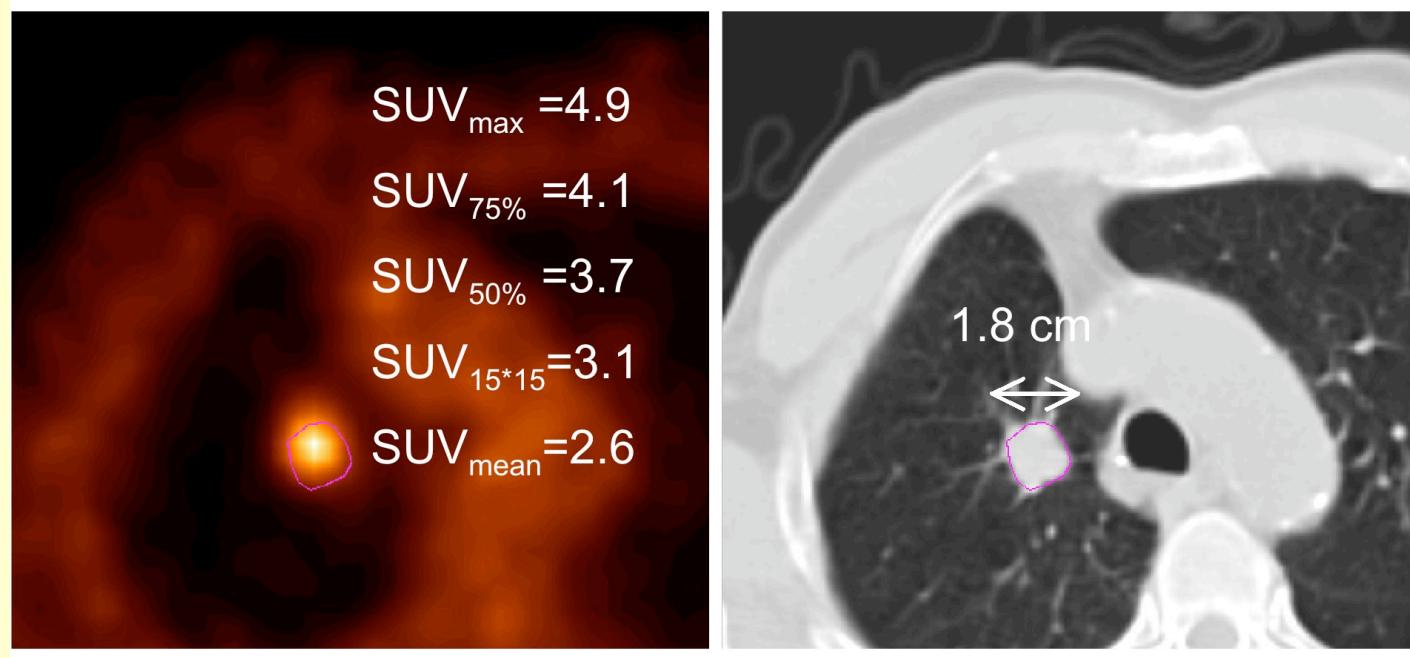
- Tracé des volumes d'intérêt, à cause de l'effet de volume partiel



- **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 davantage prévisible.

Utiliser une technique de définition des VOIs aussi automatique que possible

Impact de la méthode de mesure



Premier point clef

- Etre vigilant à 6 égards :
 - correction d'atténuation (produit de contraste)
 - correction de diffusion
 - correction de mouvement
 - correction de volume partiel
 - convergence de la reconstruction
 - méthode de mesure



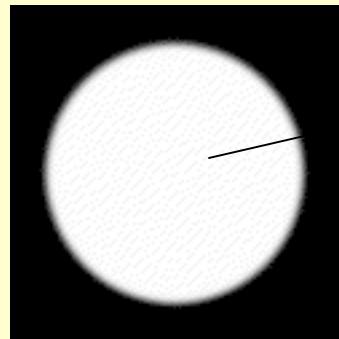
Recommandation corollaire

- Evaluer le biais avec lequel le protocole d'acquisition et de calcul des images TEP restitue les concentrations d'activité
- Ce biais dépend très fortement des conditions d'acquisition et de traitement (et de la taille de la tumeur si l'EVP n'est pas corrigé)



Evaluation d'un protocole de quantification

- Calculer le facteur d'étalonnage



→ X coups/s/pixel

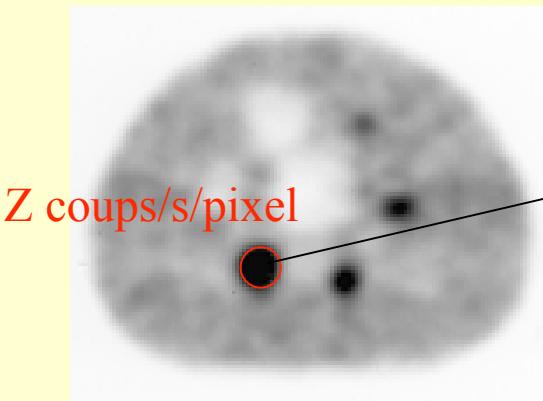


→ Y kBq/ml $C = Y/X$

- Effectuer une acquisition sur fantôme



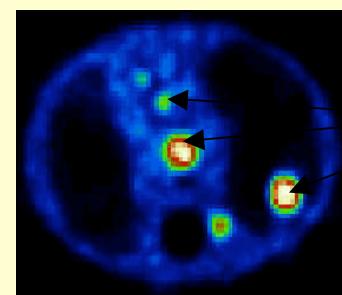
Fantôme NEMA / IEC 2000



Z coups/s/pixel

→ activité = C.Z

Variabilité des mesures en fonction du protocole : exemple



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

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

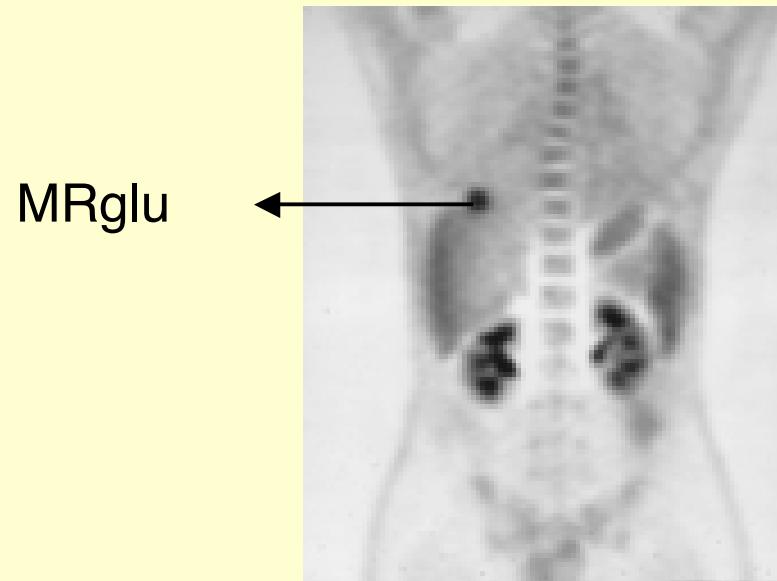
The SUV depended strongly on all studied parameters, and it can only be used for diagnostic purposes when data acquisition and processing are performed in a standardized way. This might be a problem for multicenter studies.

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

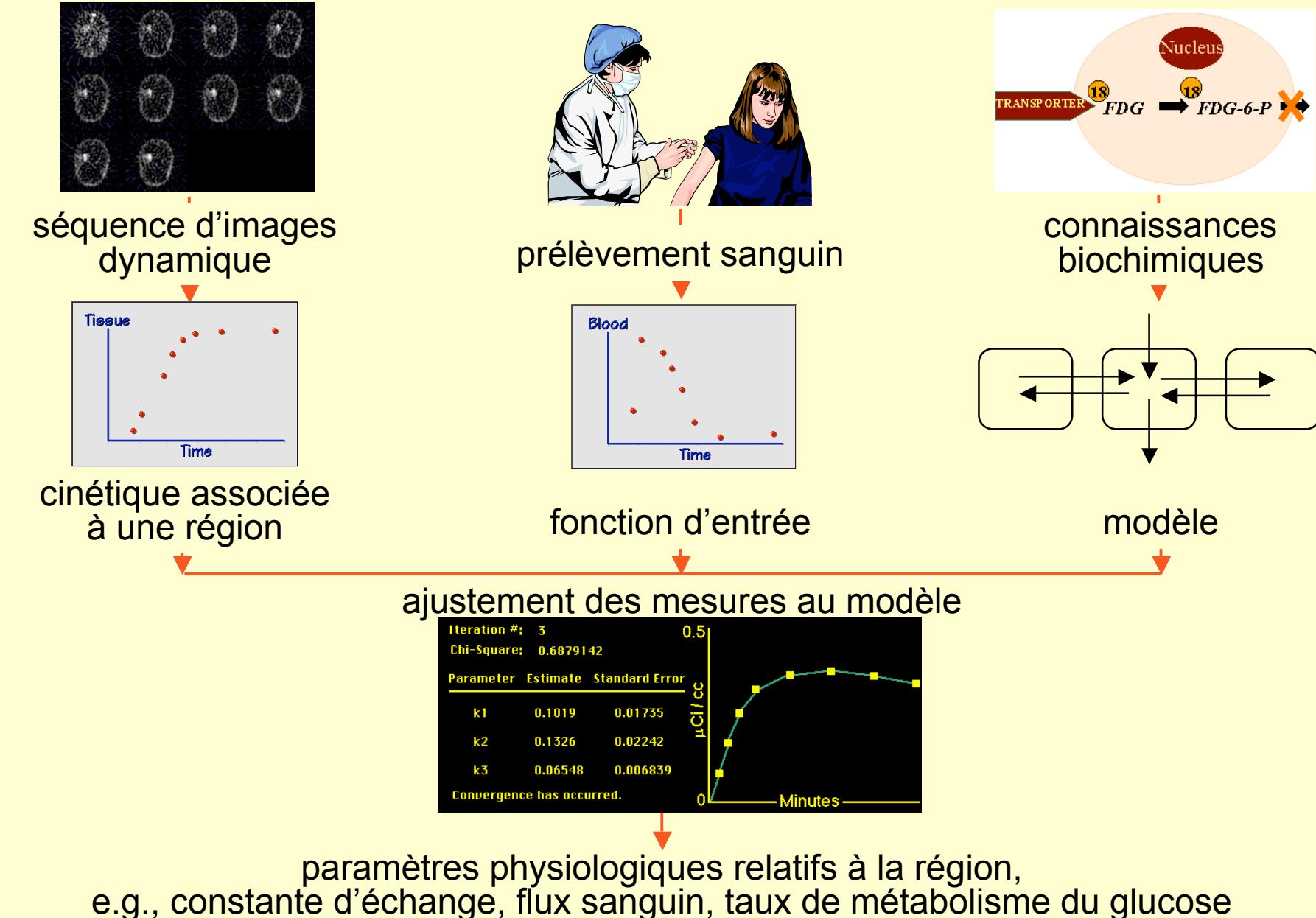
Biases in SUV estimates slightly depend on the emission scan duration but strongly depend on the μ map used for attenuation correction, on whether PVE is corrected for and on whether SUV is calculated using the average count value within the tumor VOI or using the maximum value at the tumor location. 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

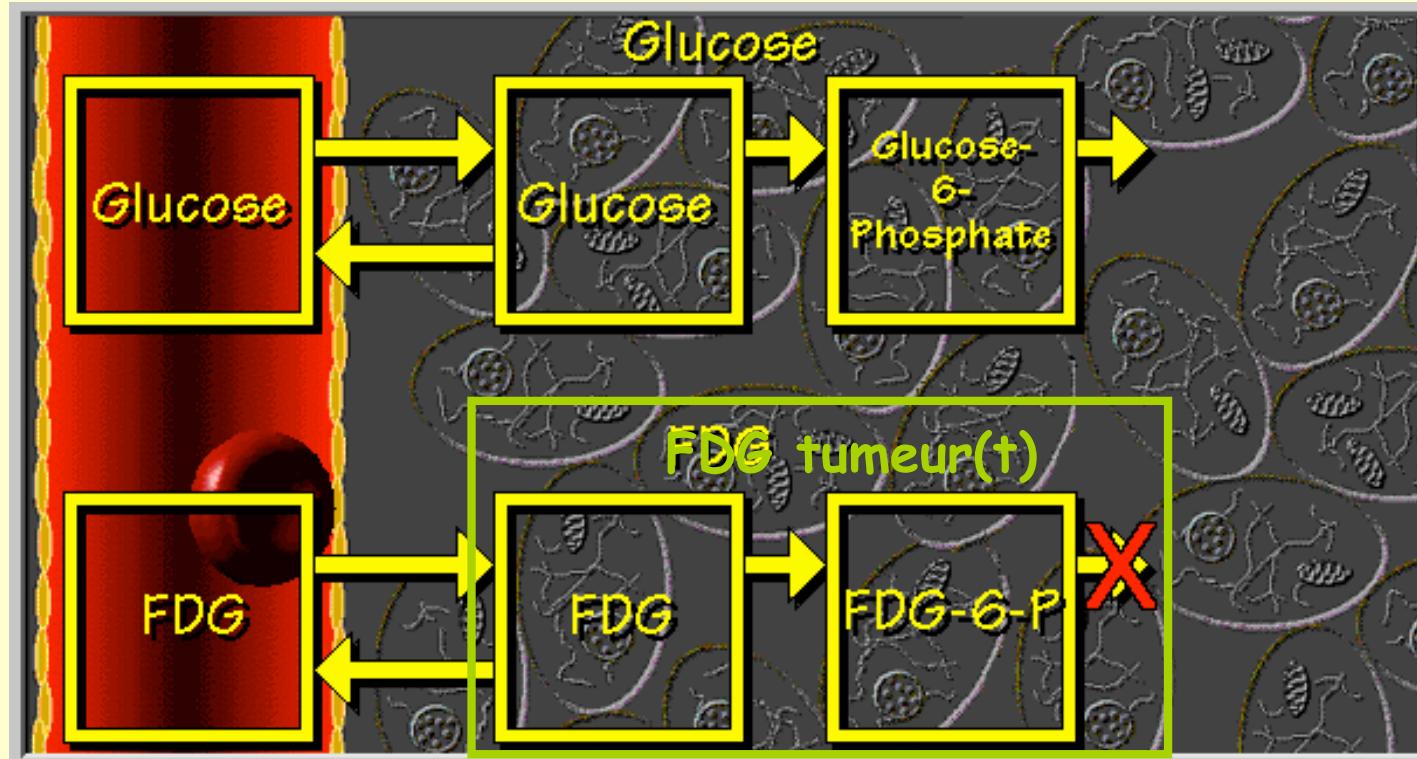


Mesure d'index quantitatifs : approche générale



Modèle du FDG

- Approche la plus générale



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

↑
FDG disponible à la tumeur

taux de métabolisation du glucose

Simplification du modèle : le SUV

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

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

~ dose injectée / volume de dilution
~ dose injectée / poids du patient

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

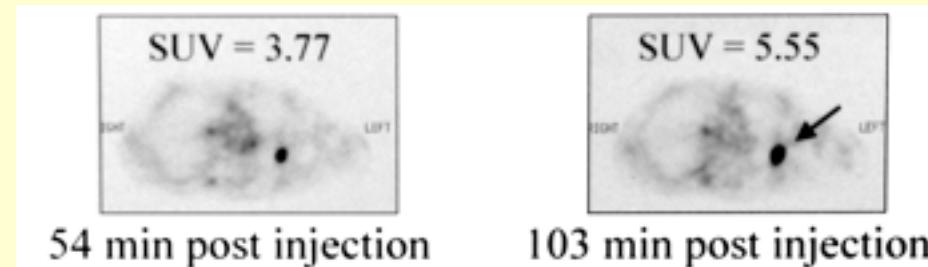
Si distribution homogène dans tout l'organisme, $\text{SUV} = 1$

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%)

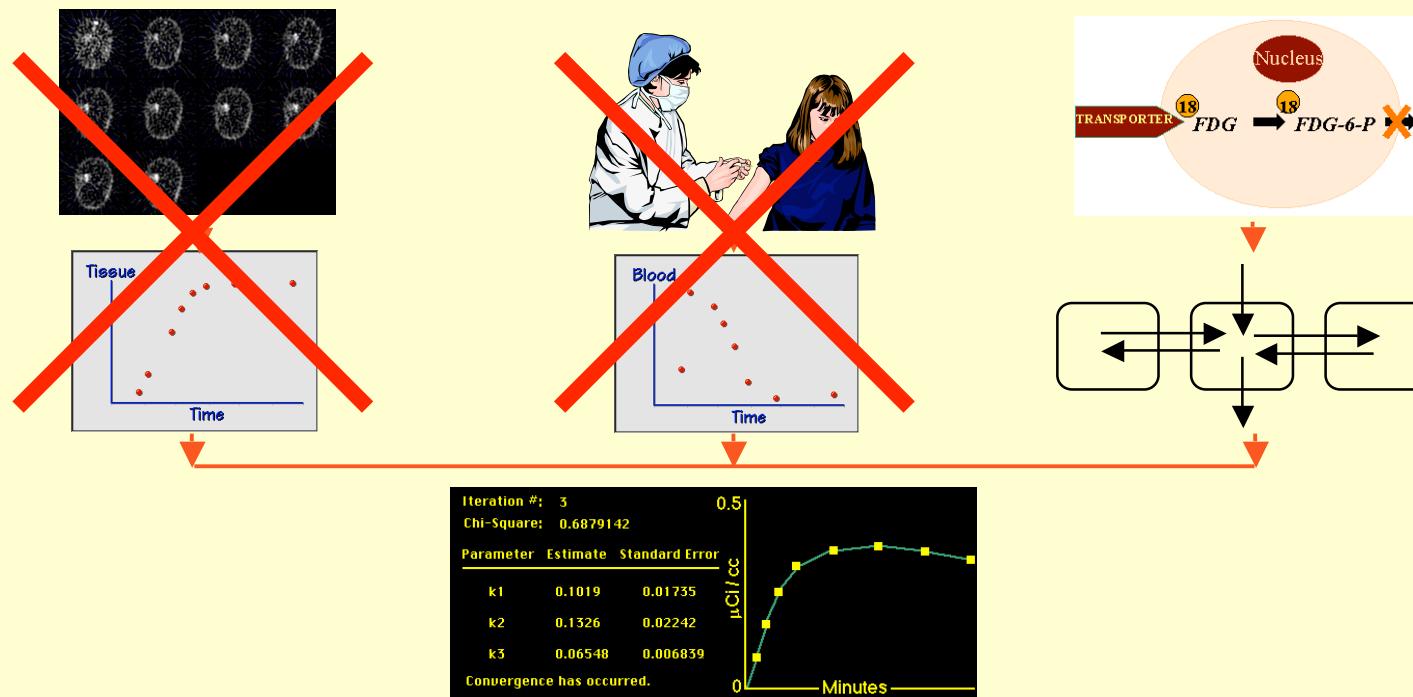
Freedman et al, Eur J Nucl Med 2003:46-53

- 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)

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

- 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

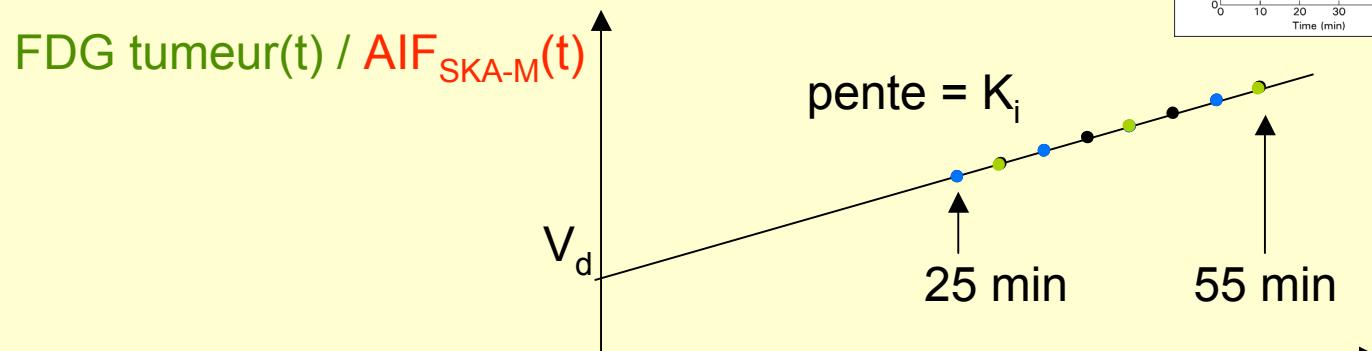
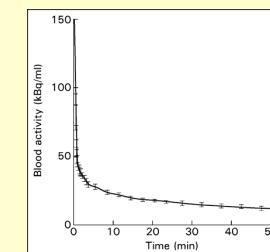
SKA-M : modèle de Sundaram (J. Nucl. Med. 2004: 1328-1333)

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

concentration → $\text{AIF}_{\text{SKA-M}}(t) \times V_d$ ← fraction de FDG non métabolisé

- 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)



$$\int_0^t \text{AIF}_{\text{SKA-M}}(\theta) d\theta / \text{AIF}_{\text{SKA-M}}(t)$$

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

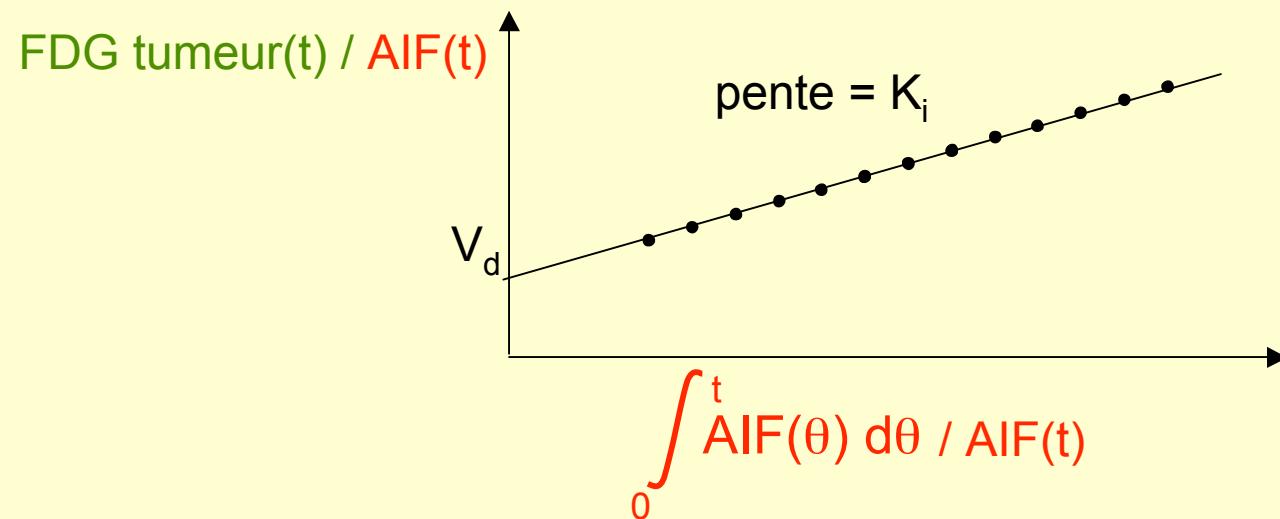


Approche non simplifiée : méthode de Patlack

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

concentration → $\frac{\text{AIF}(t) \times V_d}{\text{AIF}(t)} = \frac{\text{AIF}(t) \times V_d}{\text{AIF}(t)} \leftarrow \text{fraction de FDG non métabolisé}$

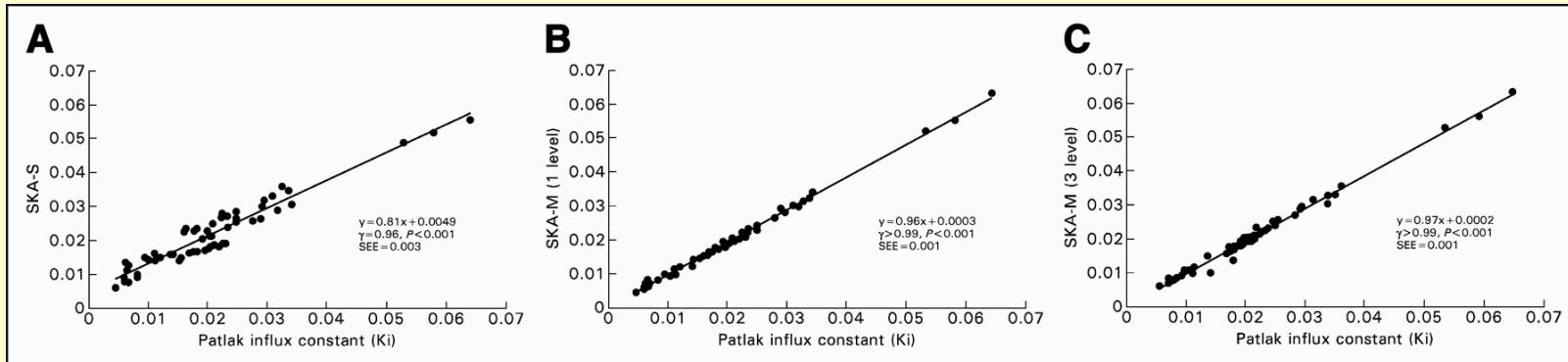
- $\text{AIF}(t)$ mesurée pour chaque patient par prélèvement sanguin



- rend compte de 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

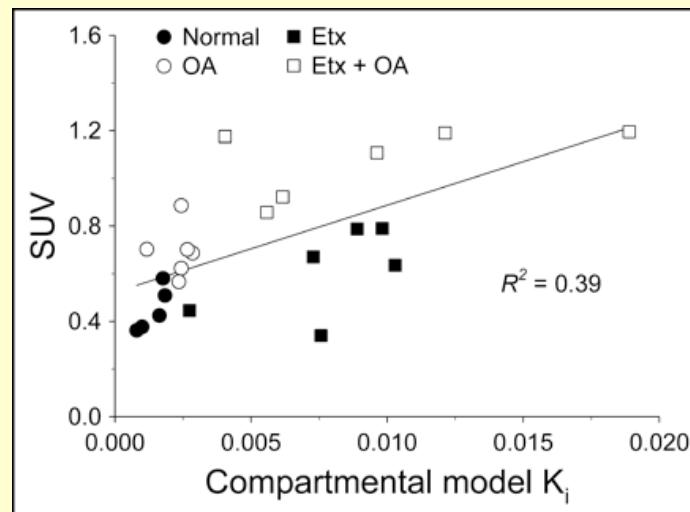
Comparaison des méthodes

- SKA-S versus SKA-M versus Patlack K_i



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

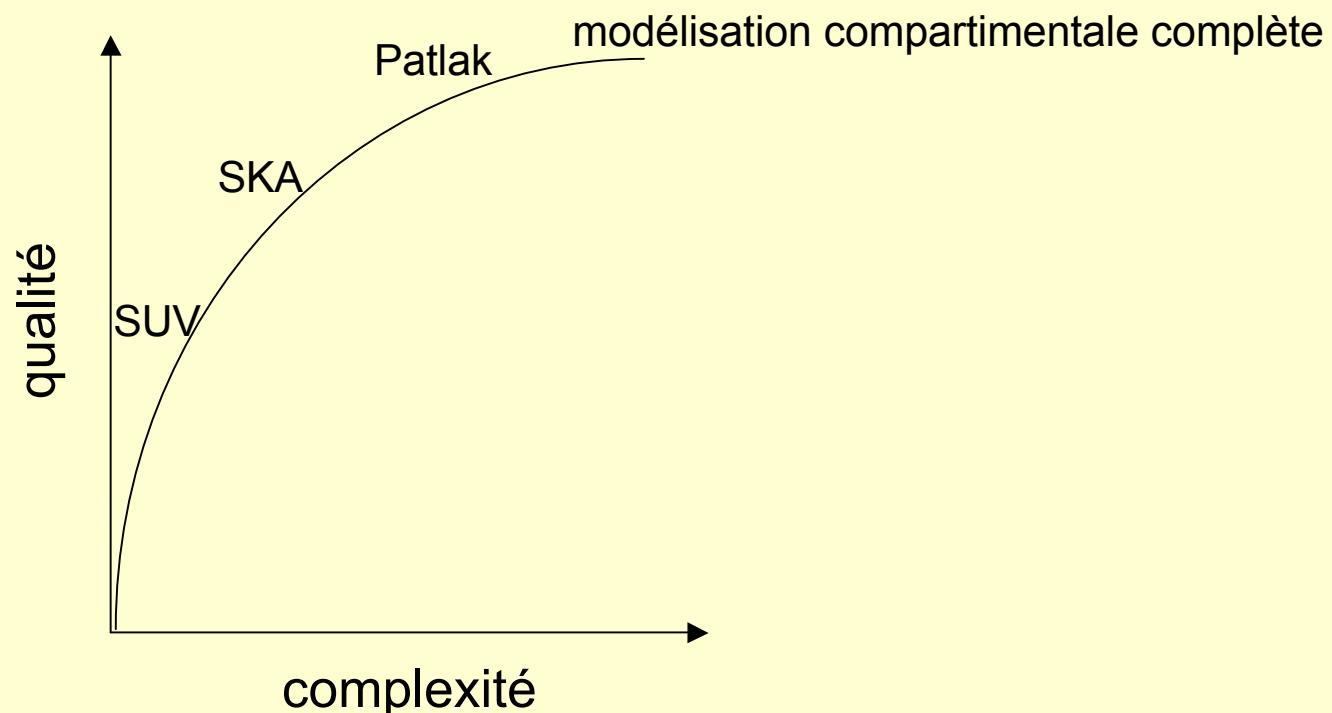
- SUV versus K_i



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

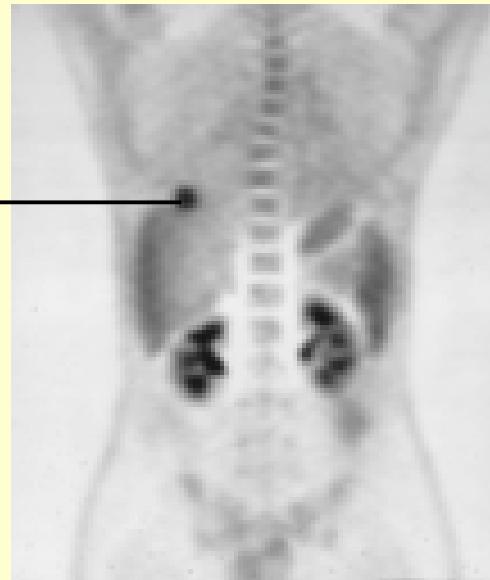
Troisième point clef

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



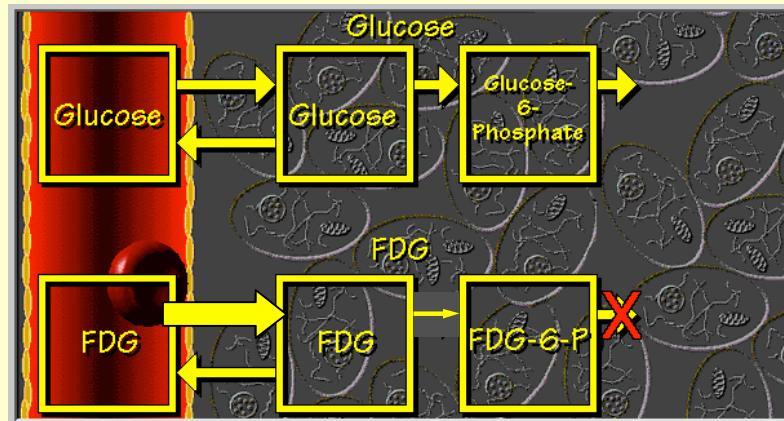
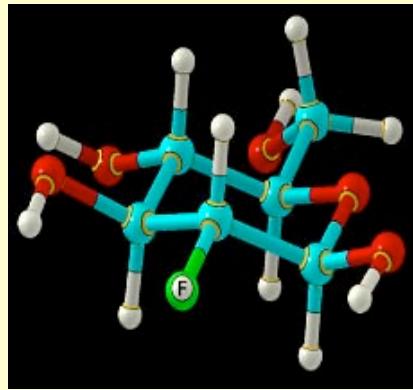
Interprétation des paramètres physiologiques

consommation
en énergie



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

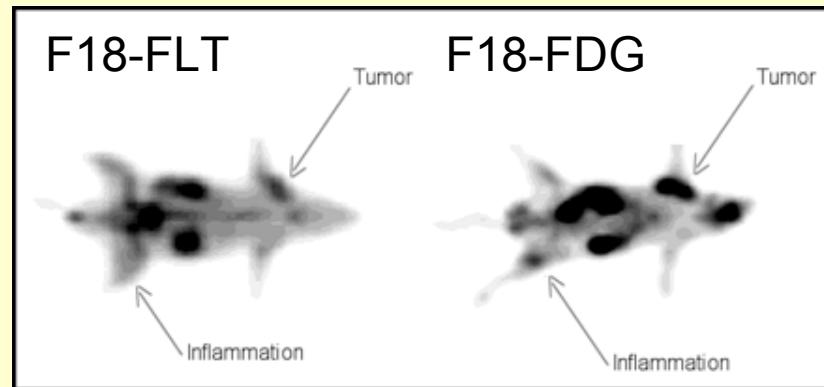
- Le métabolisme du FDG ne représente pas exactement le métabolisme du glucose



- FDG parfois transporté à travers les membranes cellulaires plus facilement que le glucose
 - FDG moins facilement phosphorilé que le glucose une fois dans la cellule
- « lumped constant » (supposée égale à 1 par défaut) :
est-elle vraiment constante ? (sous thérapie notamment)

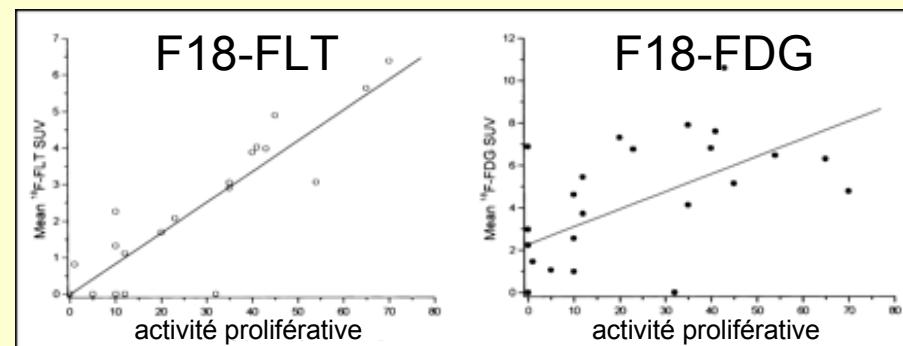
Au delà des limites de quantification : les limites du traceur (2)

- 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

Interprétation quantitative 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



Quantification en TEP/TDM
Faut-il faire confiance aux SUV ?

NON*

* dans la plupart des cas

Remerciements

Marine Soret, Juliette Feuardent

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