

Quantitative Imaging of Small Tumours with Positron Emission Tomography



Matthijs C.F. Cysouw

Thèse en Sciences réalisée à VUMC
Amsterdam

Direction :
Ronald Boellaard (PhD)
Otto Hoekstra (MD, PhD)

- Quantification des petites tumeurs en TEP oncologique (avec différents traceurs), avec 2 applications : prostate et poumon

En particulier :

- Impact / utilité de la correction de volume partiel
- Intérêt de l'imagerie dynamique
- SUV vs rapport tumeur-sur-sang vs autres paramètres classiques
- Modèles radiomiques

- 1) Résumer les principaux résultats et enseignements
- 2) Connaître/comprendre l'expérience de ce groupe avec lequel nous collaborons
- 3) Identifier des pistes/méthodes à approfondir

Non réservée aux spécialistes du TEP !

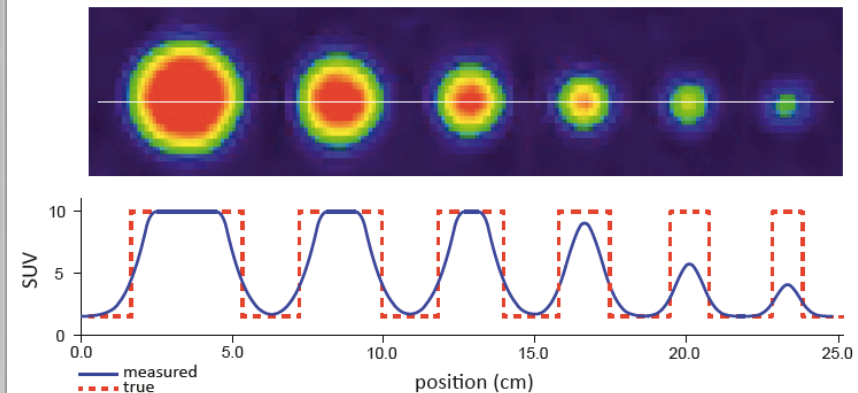
Chapter 2

Accuracy and Precision of Partial-Volume Correction in Oncological PET/CT studies

M.C.F. Cysouw, G.M. Kramer, O.S. Hoekstra, V. Frings, A.J. de Langen, E.F. Smit,
A.J.M. van den Eertwegh, D.E. Oprea-Lager, R. Boellaard

J Nucl Med. 2016 Oct;57(10):1642-1649.

Rappels : EVP et corrections



EVP : présent dans **ttes les modalités d'imagerie**
Article didactique : Soret et al, J Nucl Med 2007

- 2 types de "corrections" :
 - améliorer la résolution spatiale pour réduire l'effet
 - corriger explicitement à partir de modèles nécessitant le contourage de la lésion

1) Comparaison de 5 méthodes de correction d'EVP :

- 3 méthodes nécessitant un contourage de la lésion
- une méthode de déconvolution des images (Lucy-Richardson)
- une modélisation de la fonction de réponse dans la reconstruction

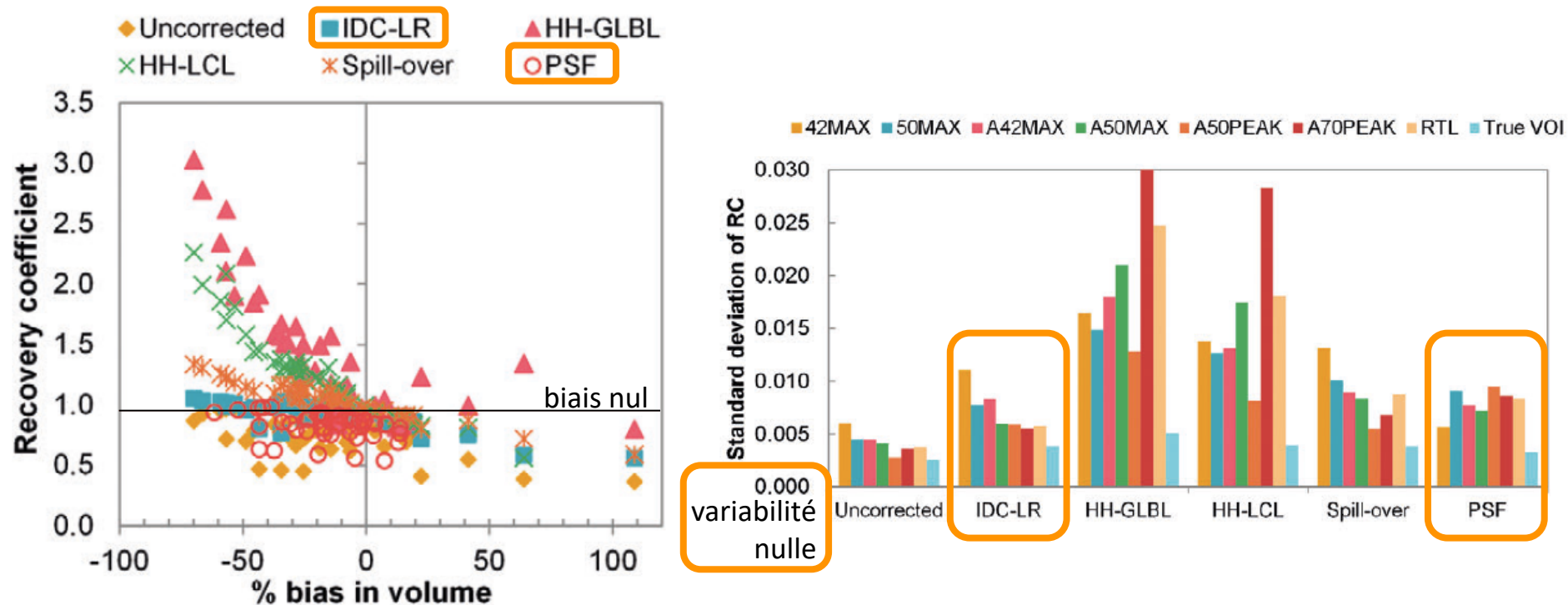
2) Méthodes mises en œuvre pour 7 méthodes de contourage :

- 42%, 50% SUVmax
- 42%, 50% SUVmax avec prise en compte de l'activité environnante
- 50%, 70% SUVpeak
- calcul du seuil à partir d'une courbe de calibration

3) Impact d'erreurs de recalage (si contourage sur TDM)

4) Données simulées, fantômes, patients

1) Pas de corrections idéales mais moins de risques de mauvaises corrections avec les **méthodes améliorant la résolution spatiale** (LR et PSF), sans nécessiter de contourage



2) Les corrections augmentent toutes l'incertitude, mais cette augmentation est modérée pour les méthodes LR et PSF

→ méthodes privilégiées par l'équipe VUMC en cancérologie

Chapter 3

Partial-Volume Correction in Dynamic PET-CT: Effect on Tumor Kinetic Parameter Estimation and Validation of Simplified Metrics

M.C.E. Cysouw, S.V.S. Golla, V. Frings, E.F. Smit, O.S. Hoekstra, G.M. Kramer, R. Boellaard, and on behalf of the QulC-ConCePT Consortium

EJNMMI Res. 2019 Feb 4;9(1):12.

Rappels : imagerie TEP dynamique

- Méthode de référence en TEP pour estimer des paramètres pharmacocinétiques
- SUV et autres ne sont que des biomarqueurs faciles à calculer et normalement corrélés aux paramètres pharmacocinétiques d'intérêt

- 1) TEP F18-FLT (Fluorothymidine) : cible la synthèse de l'ADN, exacerbée dans les cellules en prolifération
- 2) 10 patients atteints de cancer du poumon (NSCLC)
- 3) TEP dynamique avec prélèvements veineux, avant traitement et à 7 et 28 jours après traitement (ITK)
- 4) Correction EVP par déconvolution Lucy-Richardson \pm débruitage
- 5) ROI = 50% du SUVpeak avec correction de l'activité de fond locale

1) Les valeurs des paramètres cinétiques sont augmentées après correction EVP ($p < 0.001$), mais moins que les SUV ou TBR

Mean					
100(PVC-noPVC)/noPVC					
V_T	11.8				
K_1	6.6				
BP	6.1				
SUV	13.1				
TBR	13.1				
LR + débruitage					
V_T	10.8				
K_1	5.7				
BP	3.7				
SUV	12.6				
TBR	12.8				

	V_T	K_1	BP
Sans correction			
SUV	0.82* (0.72-0.89)	0.43* (0.19-0.62)	0.89* (0.82-0.93)
TBR	0.81* (0.69-0.88)	0.47* (0.24-0.65)	0.82* (0.72-0.89)
Correction EVP			
SUV	0.90* (0.83-0.94)	0.45* (0.22-0.63)	0.89* (0.82-0.93)
TBR	0.88* (0.81-0.93)	0.48* (0.26-0.65)	0.84* (0.74-0.90)
Correction EVP + débruitage			
SUV	0.90* (0.83-0.94)	0.48* (0.26-0.65)	0.89* (0.81-0.93)
TBR	0.88* (0.81-0.93)	0.51* (0.30-0.68)	0.83* (0.73-0.90)

* $p < 0.01$

2) La correction améliore faiblement les corrélations entre paramètres cinétiques et paramètres simplifiés

→ la validation de paramètres simplifiés ne nécessite pas la PVC

Chapter 4

Sensitivity of [¹⁸F]Fluorodihydrotestosterone PET-CT to Count Statistics and Reconstruction Protocol in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

M.C.F. Cysouw, G.M. Kramer, D. Heijtel, R.C. Schuit, M.J. Morris,
A.J.M. van den Eertwegh, J. Voortman, O.S. Hoekstra, D.E. Oprea-Lager,
R. Boellaard

EJNMMI Res. 2019 Jul 30;9(1):70.

Rappels : imagerie TEP quantitative

- Le TEP est utilisé pour le suivi thérapeutique, où les différences de valeurs sont mesurées pour savoir si un patient répond au traitement
- Pour interpréter des différences de valeurs en TEP (et ailleurs), il faut connaître la variabilité associée aux mesures
- Les corrections réduisent le biais aux dépens de la variabilité

- 1) Etude test-retest TEP F18-FHDT (Fluorodihydrotestostérone) : cible l'expression de récepteurs aux androgènes, elle-même liée à la progression du cancer de la prostate
- 2) 14 patients cancer prostate métastatique, 336 lésions
- 3) Quantification testée pour 2 durées d'acquisition (3 min et 1,5 min) et avec ou sans déconvolution Lucy-Richardson (=EARL2)
- 4) ROI = 50% du SUVpeak avec correction de l'activité de fond locale
- 5) Mesure d'un **coefficient de répétabilité** :
$$CR = SD \times 1,96$$
 où SD est l'écart-type de la différence relative $[(m_2 - m_1) / \text{moyenne}(m_1, m_2)]$ entre les 2 mesures

1) Comme attendu, le CR augmente quand la durée d'acquisition diminue, et augmente après la déconvolution

Image	SUV normalization	SUV type	100% of counts		50% of counts	
			RC% (all lesions)	RC% (>4.2 ml)	RC% (all lesions)	RC% (>4.2 ml)
EARL1	Bodyweight	SUVmean	25.8	23.23	28.2	25.0
		SUVpeak	26.6	24.70	30.2	27.9
		SUVmax	30.8	26.92	35.9	31.5
	AUC-PP	SUVmean	27.6	27.53	29.7	30.0
		SUVpeak	27.7	28.17	31.3	32.2
		SUVmax	31.7	30.39	36.8	35.8
EARL2	Bodyweight	SUVmean	27.3	24.4	29.8	26.2
		SUVpeak	28.1	26.0	32.1	29.6
		SUVmax	33.1	28.6	39.0	34.0
	AUC-PP	SUVmean	28.5	28.0	30.6	30.3
		SUVpeak	28.8	29.2	32.8	33.4
		SUVmax	33.6	31.6	39.5	37.7

Correction PVE

2) La variabilité est de l'ordre de 30%, avec SUVmax moins répétable que SUVmean

→ les différences observées entre 2 examens doivent être d'au moins 30% pour démontrer une évolution biologique

Chapter 5

Repeatability of Quantitative [¹⁸F]DCFPyL PET-CT Measurements in Metastatic Prostate Cancer

B.H.E. Jansen, M.C.F. Cysouw, A.N. Vis, R.J.A. van Moorselaar, J. Voortman,
Y.J.L. Bodar, P.R. Schober, N.H. Hendrikse, O.S. Hoekstra, R. Boellaard,
D.E. Oprea-Lager

J Nucl Med. 2020 Jan 10.
doi: 10.2967/jnumed.119.236075.

Rappels : mesures TEP classiques

- Mesures locales :
 - SUV : intensité de signal normalisée
→ SUVmax, SUVmean, SUVpeak
 - tumeur-sur-sang : TBR
→ TBRmax, TBRmean, TBRpeak
 - volume métaboliquement actif : MTV
→ dépend du contourage
 - fixation totale de la lésion : TLU
→ TLG en FDG
- Mesures globales :
 - TMTV : somme des MTV
 - TTB (total tumor burden) : somme des TLU
- Les mesures de répétabilité doivent idéalement être réalisées pour chaque traceur et chaque biomarqueur

- 1) Etude test-retest PET F18-DCFPyL : ligand PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) de 2^{ème} génération
- 2) 10 patients cancer prostate métastatique, 36 lésions
- 3) Quantification testée pour différents biomarqueurs locaux (SUV, TBR, MTV) et globaux
- 4) ROI = 50% du SUVpeak avec correction de l'activité de fond locale
- 5) Mesure d'un **coefficient de répétabilité** :
$$CR = SD \times 1,96$$
 où SD est l'écart-type de la différence relative [$(m2 - m1) / \text{moyenne}(m1, m2)$] entre les 2 mesures

1) La variabilité dépend du biomarqueur (SUV, TBR, MTV, etc)

Parameter	Mean test-retest difference %	RC%
Lesion-level		
<i>Volume</i>	-1.1	28.1
<i>SUV_{mean}</i>	1.0	24.4
<i>SUV_{peak}</i>	1.8	25.3
<i>SUV_{max}</i>	1.9	31.0
<i>TBR_{mean}</i>	1.9	31.8
<i>TBR_{peak}</i>	2.6	31.7
<i>TBR_{max}</i>	2.7	37.3
<i>TLU_{SUV}</i>	-0.1	32.1
<i>TLU_{TBR}</i>	-3.5	39.3
Patient-level		
<i>TTV</i>	-2.2	17.0
<i>TTB_{SUV}</i>	-0.2	23.2
<i>TTB_{TBR}</i>	-2.1	33.4

SUV moins variables que **TBR[#]**

attention : pour les traceurs très spécifiques, TBR parfois mieux corrélés aux paramètres pharmacocinétiques que SUV

2) La variabilité tend à être plus faible pour les biomarqueurs globaux

→ intérêt potentiel des biomarqueurs globaux pour le suivi thérapeutique

Chapter 6

Machine Learning-based Analysis of [¹⁸F]PSMA PET Radiomics for Risk Stratification in Primary Prostate Cancer.

M.C.F. Cysouw, B.H.E. Jansen, T. van de Brug, D.E. Oprea-Lager, E. Phaehler,
B.M. de Vries, R.J.A. van Moorselaar, O.S. Hoekstra, A.N. Vis, R. Boellaard

Submitted.

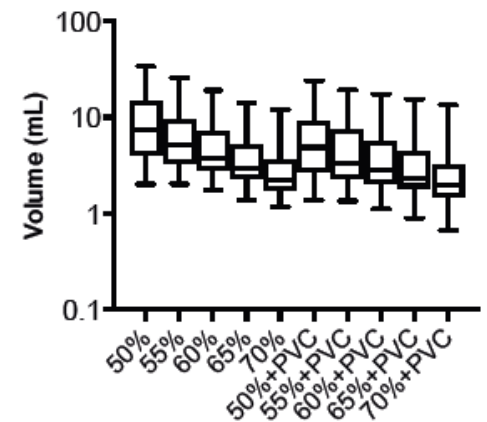
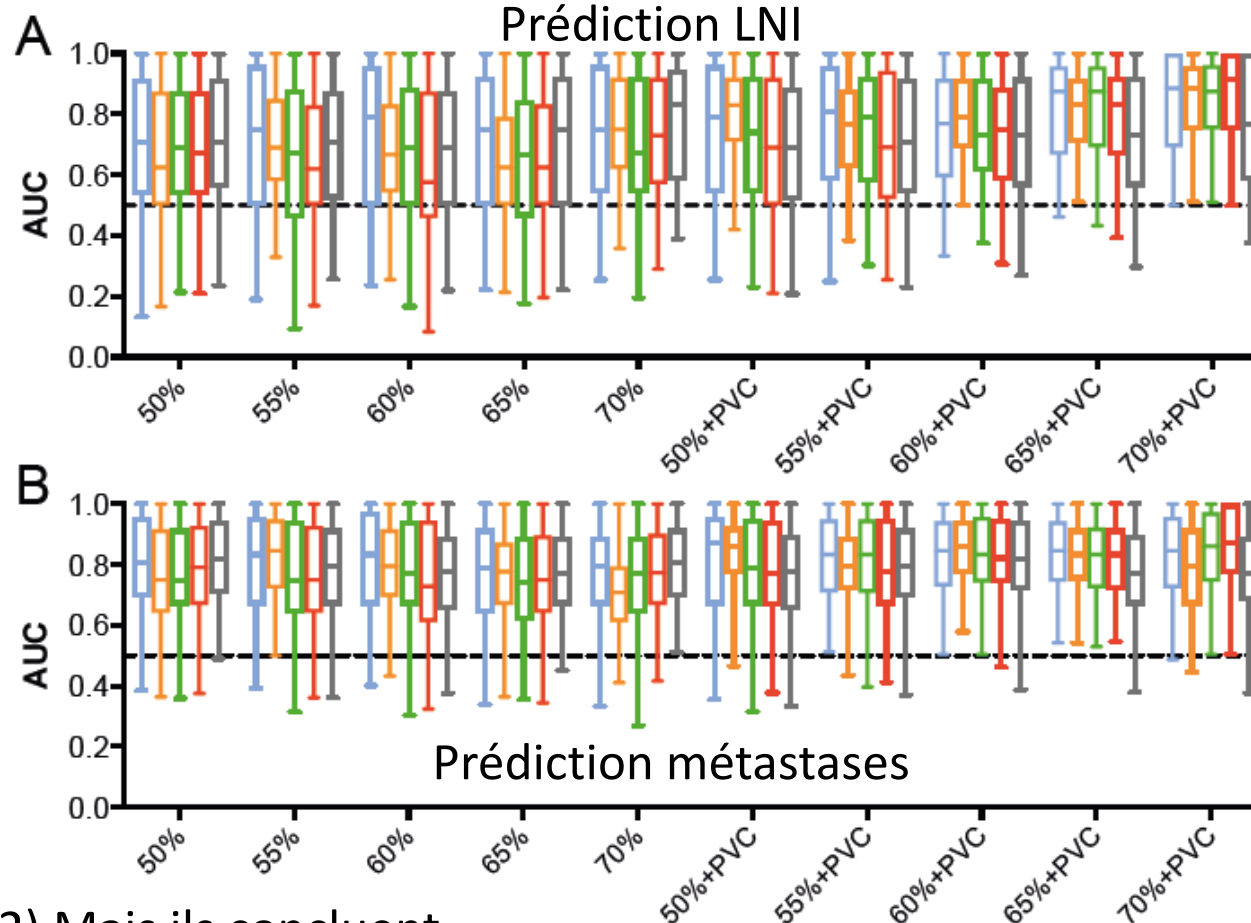
Rappels : radiomique en TEP

- Beaucoup de publications suggèrent une valeur ajoutée des caractéristiques radiomiques sophistiquées par rapport aux biomarqueurs TEP "classiques"
- Aucun modèle radiomique supérieur aux biomarqueurs classiques validé à grande échelle en TEP

- 1) Etude PET F18-DCFPyL : ligand PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) de 2^{ème} génération
- 2) 76 patients cancer prostate primaire
- 3) Calcul de 480 caractéristiques radiomiques / tumeur
- 4) Prédiction de l'envahissement ganglionnaire (LNI), la présence de métastases, le score de Gleason ≥ 8 (dérivé des coupes histologiques pour caractériser l'agressivité tumorale), et la présence d'extension extracapsulaire
- 5) Validation croisée à 5 plis répétée 50 fois et tests de permutation
- 6) Etude de la stabilité des modèles en fonction de la correction EVP, méthode de segmentation et type de modèles

1) Pas de mise en évidence de la supériorité des modèles radiomiques

■ No reduction
 ■ PCA
 ■ RFE-RF
 ■ Univariate
 ■ Standard PET metrics



très petites tumeurs

2) Mais ils concluent

→ interprétation
 fallacieuse des résultats

^{18}F PSMA PET radiomic features analyzed with ML are significantly predictive for LNI, presence of any metastasis, and high-risk pathological tumor features in primary PCa patients. These data demonstrate that the spatial distribution and



Ne jamais lire que l'abstract et la conclusion
des articles !

Chapter 10

**Prostate-Specific Membrane Antigen
Expression Measured on Positron
Emission Tomography as a Novel
Biomarker in Primary Prostate Cancer.**

M.C.E. Cysouw, B.H.E. Jansen, D.E. Oprea-Lager, O.S. Hoekstra,
R.J.A. van Moorselaar, T. van de Brug, R. Boellaard, A.N. Vis

To be submitted

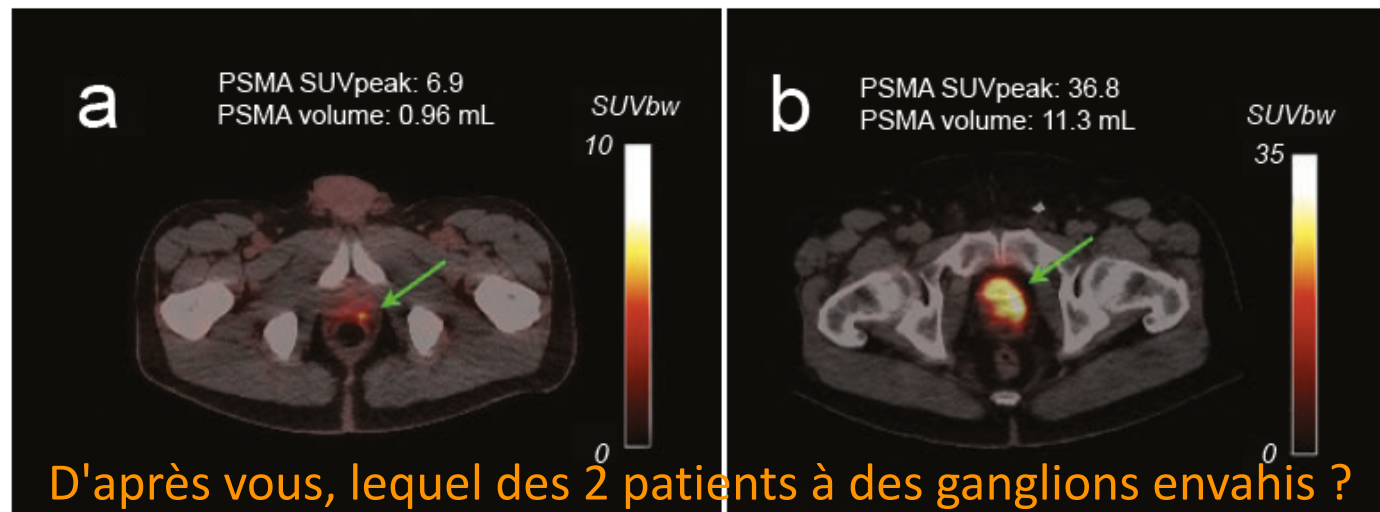
Rappels : radiomique/IA en TEP

- Buzz word
- A la recherche du 1^{er} modèle radiomique validé ...

- 1) Le "meilleur" modèle radiomique de l'article présenté juste avant (forêt aléatoire avec sélection de caractéristiques et SMOTE) pour prédire l'invasion ganglionnaire
- 2) 76 patients cancer prostate (même cohorte)

1) le PET au PSMA est une approche pertinente pour la stratification des patients avec cancer de la prostate

2) AUC=0.86 pour la prédiction de l'invasion ganglionnaire avec le modèle radiomique (ref à l'article précédent) avec l'exemple suivant !



3) Ils concluent treatment stratification of primary PCa patients. The predictive value of PSMA-expression on PET seems to be valid using both basic PET analysis (5) and radiomics analysis (3,4), and using both [^{18}F]-labelled and [^{68}Ga]-labelled PSMA-ligands, and may even outperform existing prediction models. In clinical practice,

Chapter 7

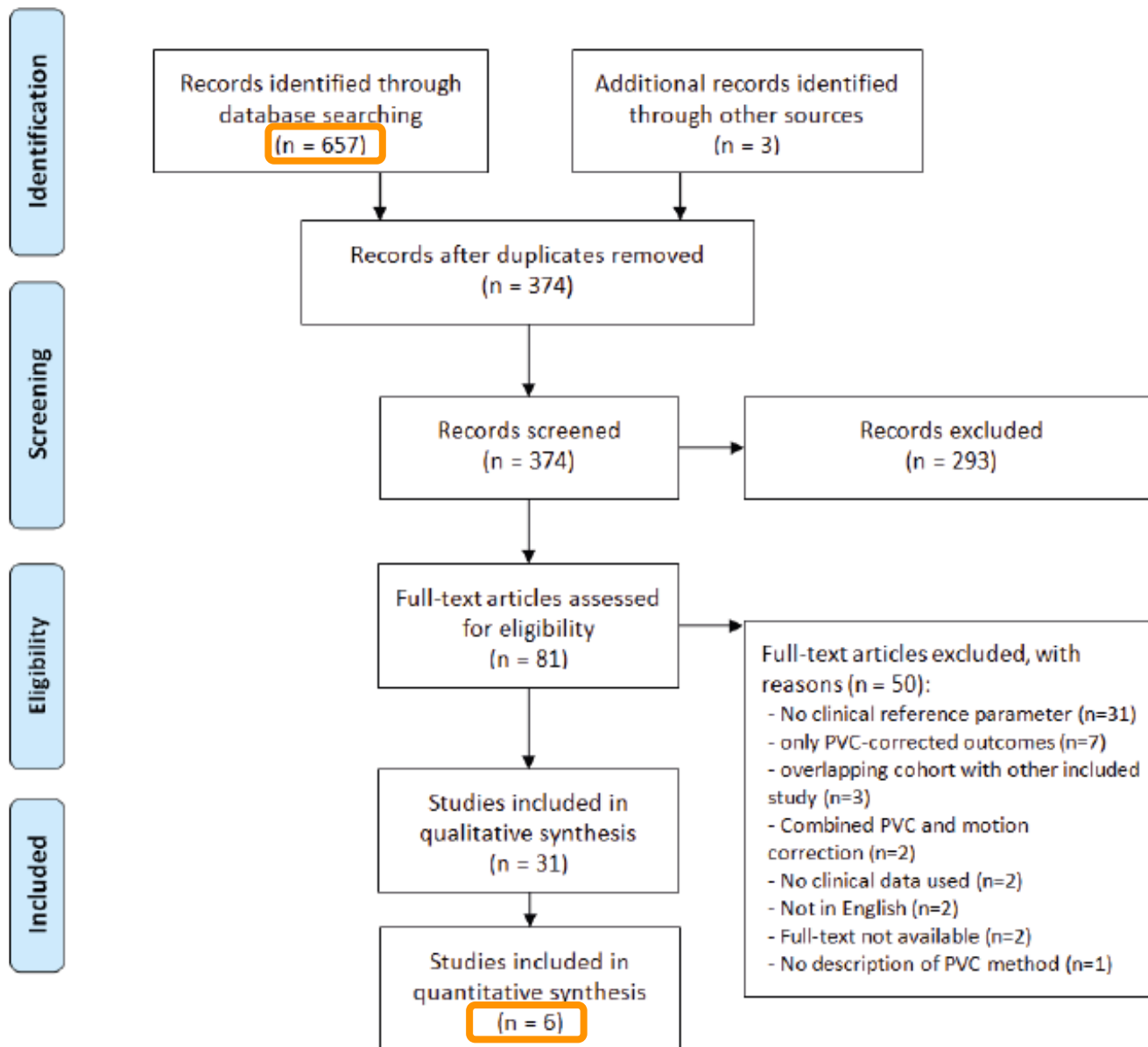
Impact of Partial-Volume Correction in Oncological PET Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis

M.C.F. Cysouw, G.M. Kramer, L.J. Schoonmade, R. Boellaard, H.C.W. de Vet,
O.S. Hoekstra

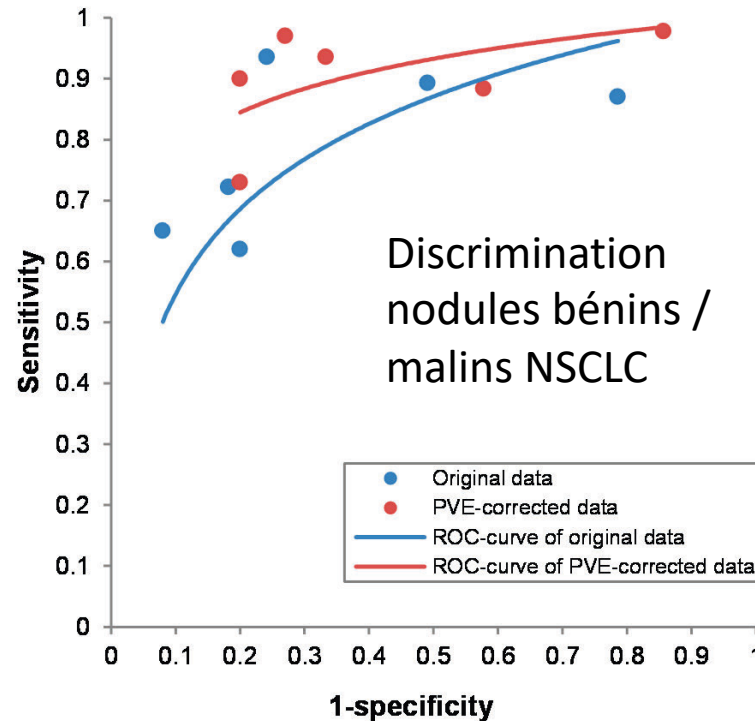
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Nov;44(12):2105-2116.

Méthodologie intéressante pour la réalisation d'une méta-analyse


- Méta-analyse : analyse qualitative et quantitative d'un ensemble d'articles pour en extraire de nouvelles conclusions



1) Des "tendances" en faveur de la correction de volume partiel



2) Malheureusement, aucune conclusion solide car trop de variabilités et facteurs confondants dans les études considérées (pas de stratification en fonction de la taille des lésions, même cut-off avec et sans correction EVP, etc)

- 
- Beaucoup de publications d'évaluation de méthodes existantes \pm contributives
 - Méthodologies rigoureuses
 - Biais d'interprétation récurrents

Imagerie TEP de petites tumeurs

- La correction de volume partiel par déconvolution est une bonne option
- Intérêt de la correction d'EVP en imagerie dynamique non démontré
- SUV plus stable que TBR
- Paramètres corps entier plus reproductibles que paramètres locaux (coeff de reproductibilité $\sim 20\%$ vs $\sim 30\%$)
- Intérêt de la radiomique sur petites tumeurs non démontré