

OligoPSMA:

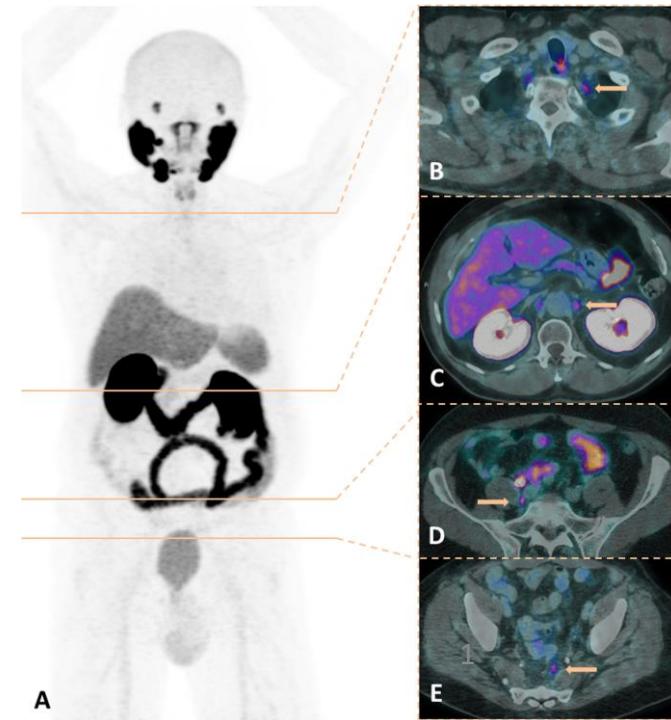
Prédiction de la non-réponse à la radiothérapie stéréotaxique à partir de la TEP
au 68Ga-PSMA-11
chez les patients porteurs de cancer de prostate oligométastatique

Benjamin Nicaise

M2 Imagerie Biomédicale

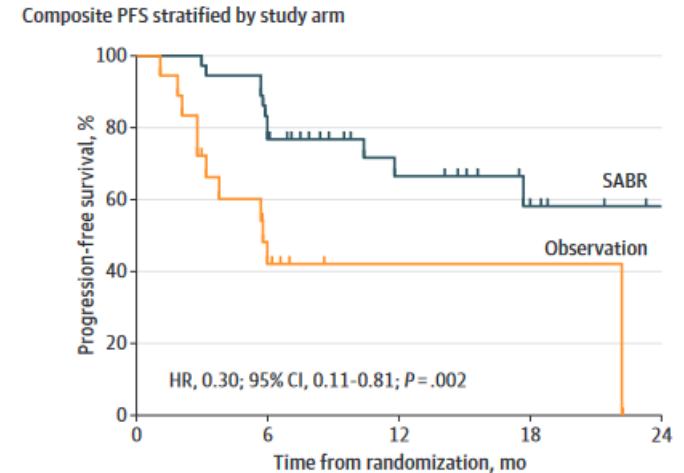
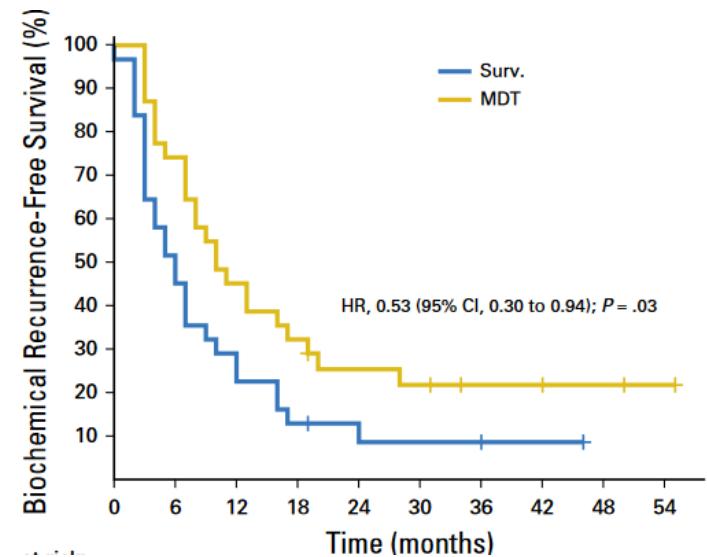
Laboratoire : LITO Institut Curie

I. Buvat, G. Créhange, F. Orlhac, H. Tissot



Contexte

- **Cancer de prostate oligométastatique:** pronostic intermédiaire entre stade localisé et polymétastatique
- **Manque de biomarqueurs** pour identifier les vrais patients oligométastatiques
- => Définition : Moins de 3 ou 5 lésions métastatiques
- Bénéfice en PFS de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) des métastases vs. observation (essais randomisés de phase II STOMP and ORIOLE)
- Mais : 20% d'échec à 6 mois
- **Le PET/TDM au PSMA** devient un standard pour le staging
- Marqueurs radiomiques dérivés du 68Ga-PSMA-11 : pourraient être prédictifs de la réponse à la radiothérapie stéréotaxique (travail original)



Objectif

- Développer un **modèle prédictif de la non-réponse à 12 mois** à la radiothérapie stéréotaxique chez les patients porteurs de cancer de prostate oligométastatique à partir des données de la TEP au 68Ga-PSMA-11 et des données cliniques

Méthodes : Patients

- **Inclusion:**
 - Adénocarcinome de prostate oligométastatique
 - Traitement par SBRT de toutes les lésions métastatiques visibles à la TEP au 68Ga-PSMA-11 pré-SBRT (moins de 5 fixations, avec ou sans lésion TDM sous-jacente)
 - Lésions osseuses, ganglionnaires pelviennes et extrapelviennes
 - Maladie oligométastatique synchrone (diagnostic du primitif et des oligométastases dans les 6 mois)
 - Oligorécurrence métachrone (diagnostic des oligométastases plus de 6 mois après le diagnostic du primitif)
 - Oligoprogression métachrone sous hormonothérapie débutée depuis moins de 3 mois
 - Oligorécurrence répétée à condition qu'une nouvelle oligométastase apparaisse sur la TEP après que les précédentes ont été traitées localement avec succès
- **Non inclusion:**
 - Maladie oligométastatique induite (initialement polymétastatique)
 - Durée de suivi < 1 an sans survenue d'événement
 - Lésion du primitif à la TEP au 68Ga-PSMA-11 non traitée

Méthodes : Design

- **Cohorte rétrospective multicentrique:**

- Institut Curie
- CLCC Nantes
- CHU Tenon
- CLCC Dijon
- CLCC Clermont-Ferrand
- CHU Brest
- CLLC Lille

Méthodes : Collecte des images

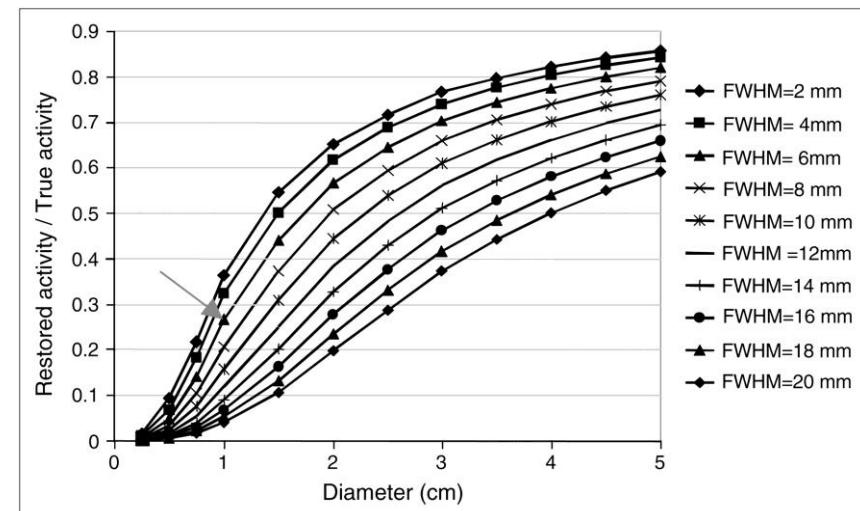
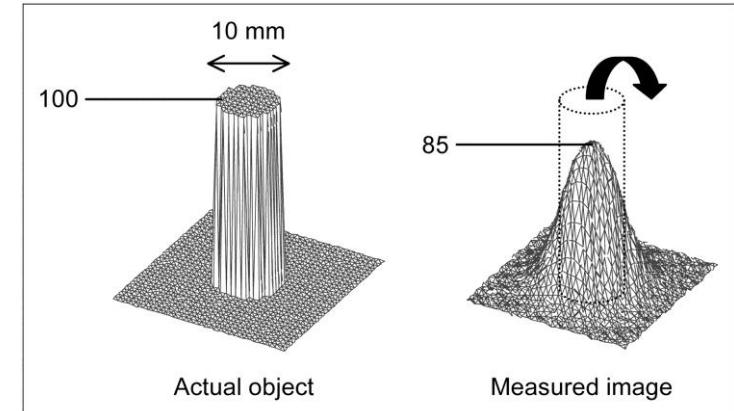
- Transfert des DICOM pseudonymisés sur serveur SFTP
- Images corps entier, temps d'acquisition standard (50-100 min)
- **Selecture des examens** (Dr H. Tissot) :
 - Echelle PSMA-RADS v1.0 : caractère atypique (2), typique mais fixation faible (3), typique et fixation forte (4), typique et fixation forte avec lésion TDM (5)
 - Echelle PROMISE v2.0 (PSMA expression score) : 1 (\leq foie), 2 ($>$ foie), 3 ($>$ parotides)
- **Contourage manuel** des lésions (validation Dr H. Tissot) avec fenêtre SUV 0-5
- **Seuillage absolu** SUV $>$ 2,5
- Contourage manuel ROI sphérique foie droit (diam : 3 cm)

Méthodes : Variables radiomiques

- Rééchantillonnage spatial : 1,65 x 1,65 x 1,65 mm (résolution spatiale la plus basse)
- Variables radiomiques (LIFEX v.7.4) :
 - Intensité (+ ratio par le SUVmean du foie + transformations logarithmiques)
 - Histogramme (largeur des bins = 1)
 - Morphologiques
 - Dmax
 - Non calculable : SUVpeak, textures (présence de lésions de moins d'1 mm³)
- Early fusion :
 - Règle générale : variable patient = variable lésion au plus grand SUVmax
 - Variables intégratives (somme, moyenne, écart-type des SUVmax et des SUVmeanC, PSMA-TV et TL-PSMA total)
- Harmonisation ComBat impossible (petits effectifs)

Méthodes : Correction de l'effet de volume partiel

- Effet de volume partiel: sous-estimation du SUVmean des lésions de diamètre < 2.5 cm ($\sim 3 \times \text{FWHM}$)
- Coefficients de recouvrement approximatifs (abaques pour une FWHM de 8 mm):
 - Diam < 0,7cm : $\text{SUVmeanC} = \text{SUVmean} \times 12,5$
 - Diam 0,7-1cm : ... x 6,6
 - Diam 1-1.5cm : ... x 3,8
 - Diam 1.5-2cm : ... x 2,3
 - Diam 2-3cm : ... x 1,66
 - Diam 3-4cm : ... x 1,5
 - Diam 4-5cm : ... x 1,33
 - Diam > 5 cm : ... x 1



Méthodes : Collecte des données cliniques

- Cible : **non-réponse à 12 mois**
 - Non-réponse initiale du PSA (décroissance < 70%) OU apparition d'une nouvelle métastase OU introduction d'un nouveau traitement
- Variables d'entrée :
 - Description au diagnostic du primitif (PSA, ISUP, T, N, traitement initial)
 - PSA maximal préSBRT
 - $\text{PSA-DT} = \ln 2 / [(\text{PSA max préSBRT} - \text{PSA nadir préSBRT})/\text{Durée}]$
 - Oligorécurrence métachrone, maladie oligométastatique synchrone, oligoprogression métachrone, oligorécurrence répétée
 - Méta osseuse, ganglionnaire pelvienne, extrapelvienne
 - miTNM au TEP-TDM (ex. miN+, miM1b uni, miM1b oligo, miM1a RP ou CI)
 - BED de la SBRT (Biologically effective dose)
 - Hormonothérapie concomitante

Méthodes statistiques

- Statistiques descriptives
- Tests univariés (t-test, Chi2) puis corrélogramme avec agrégation par classification hiérarchique : sélection progressive des variables significatives en univarié ($p < 0.05$) ayant un coefficient de Pearson < 0.8 avec les variables déjà sélectionnées
- Normalisation (par la moyenne et l'écart-type sur l'échantillon d'entraînement)
- Modèle multivarié : **régression logistique** avec tuning de l'hyperparamètre de régularisation **ridge**
- Cross-validation **StratifiedShuffleSplit** de sklearn (100 splits, 25% test)
- Mesure : **Balanced accuracy** (avec p-value du permutation test score sur 100 perm. de la cible)
 - **Modèle radiomique**
 - **Modèle clinique**
 - **Modèle clinique + radiomique**
- Permutation importances des variables (100 perm. des variables)
- Sous-groupes :
 - **Cohorte entière**
 - **Sous-groupe sans hormonothérapie**

Résultats Statistiques descriptives : Patients

- **92 patients** ; 90 pts après seuillage SUV > 2 ; **88 pts** après seuillage SUV > 2,5
- Suivi médian 30 mois
- Taux de non-réponse : 70%

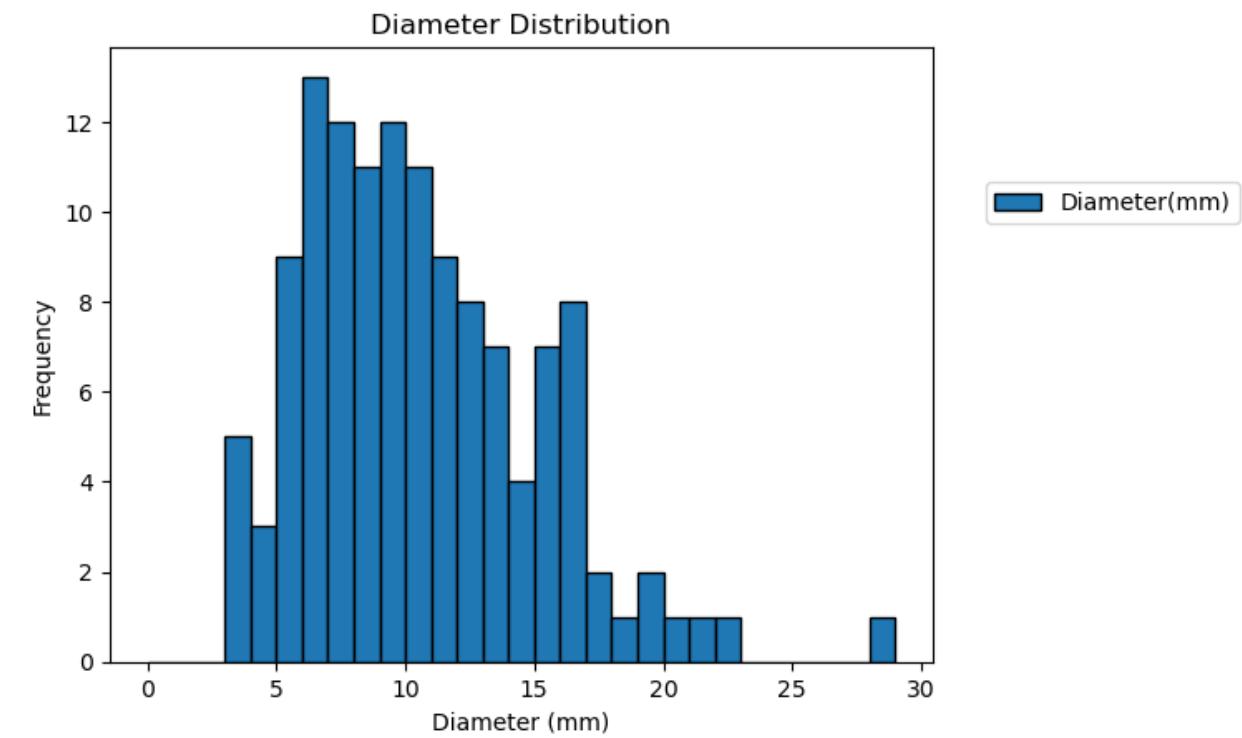
- 48 pts de Nantes
- 70% ttt initial par prostatectomie + radiothérapie de rattrapage
- 79% oligorécurrence métachrone, 17% oligorécurrence répétées
- 47 pts avec lésions osseuses, 24 avec lésion ggl pelvienne, 22 avec lésion ggl rétropéritonéale ou iliaque commune
- 68 pts sans hormonothérapie concomitante à la SBRT

Résultats Statistiques descriptives : Machines

Centre de médecine nucléaire et machines	Nombre de patients	Taille des pixels (mm)	Reconstruction
ICO (Nantes, Saint-Herblain)	48		
	18	3,3x3,3x1,65 ou 1,65x1,65x1,85	PSF+TOF 4i5s
	18	4,07x4,07x2,03 ou 2,03x2,03x2,03	OSEM 3D 3i24s
	12	4,07x4,07x2,03 ou 2,03x2,03x2,03	PSF+TOF 3i21s
CHU Tenon			
	8	4x4x4	BLOB-OS-TF
	11	4,07x4,07x2,03	PSF+TOF 2i21s
Centre Jean-Perrin	8		
	4	1,82x1,82x3,27	Q.Clear
	2	2,73x2,73x3,27	Q.Clear
	2	1,8x1,8x2,8	Q.Clear
CHU Brest	6		
	6	1,65x1,65x1,65	PSF+TOF 3i5s
CHU Lille	5		
	5	4,07x4,07x2,03	PSF+TOF 3i21s
Institut Bergonié (Bordeaux)	1		
	1	2,7x2,7x3,3	Q.Clear
Institut Jules Bordet (Bruxelles)	1		
	1	2,73x3,37	VPFXS
GE Discovery 690			

Résultats Statistiques descriptives : Lésions

	Nombre de lésions (Pourcentage)
PSMA-RADS v1.0	
2	3 (2,3%)
3A	35 (27,3%)
3B	33 (25,8%)
3C	1 (0,78%)
4	39 (30,4%)
5	17 (13,3%)
PROMISE v2.0 expression score	
1	71 (55,5%)
2	47 (36,7%)
3	10 (7,8%)



Résultats des modèles (cible décroissance PSA < 70% OU nouvelle métastase OU nouveau traitement à 12 mois)

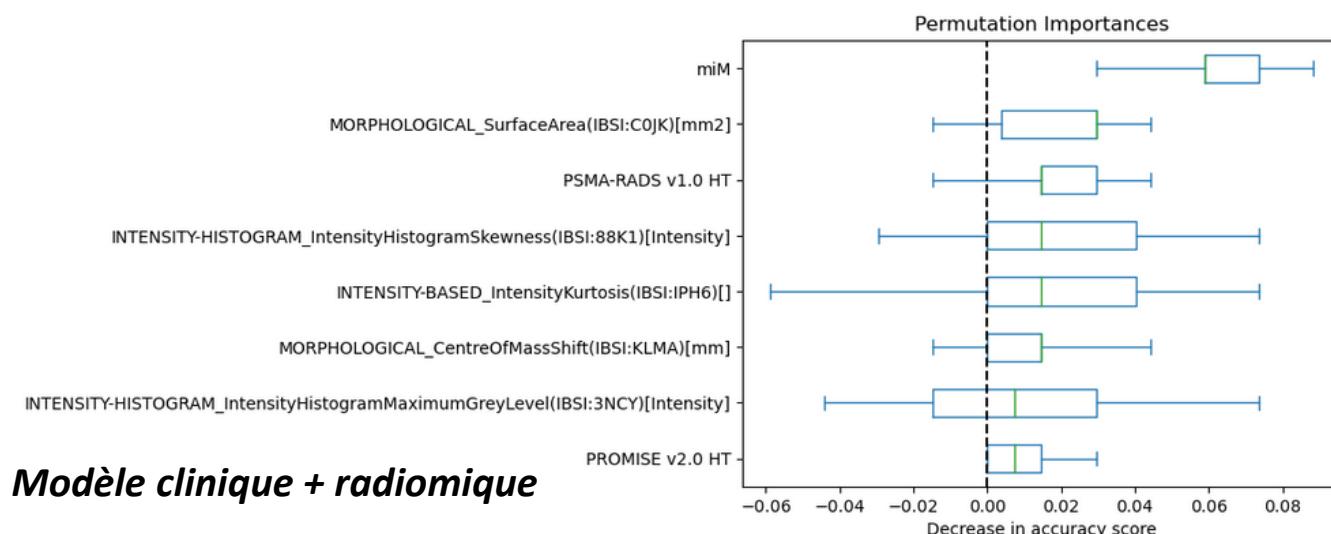
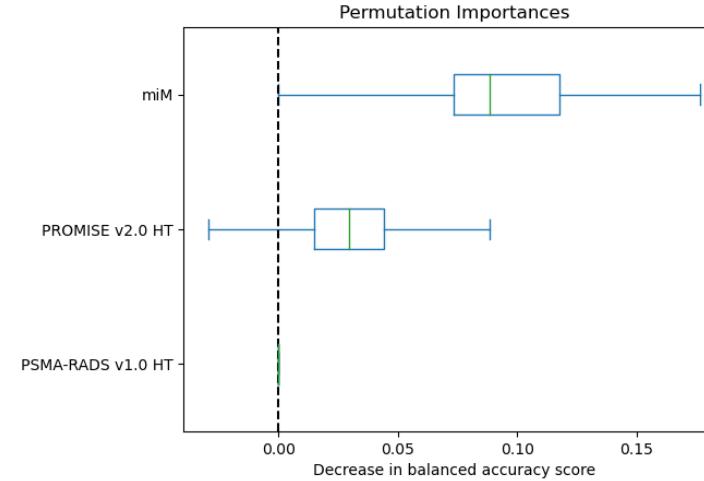
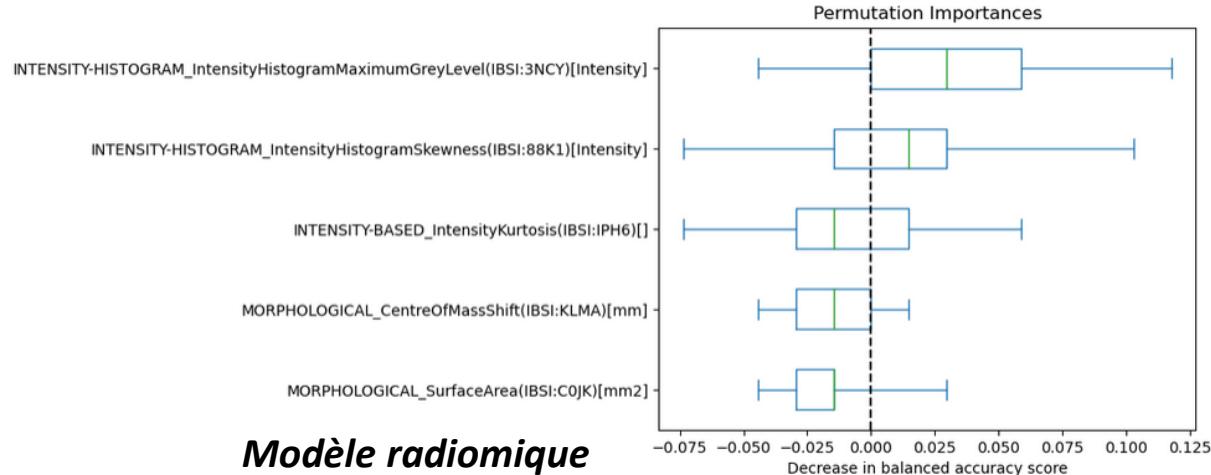
- **Sous-groupe sans hormonothérapie, ROI seuillées (SUV > 2.5) : 68 patients**
- **Cohorte entière, ROI seuillées (SUV > 2.5) : 88 patients**

Modèle	Balanced accuracy (moy +/- std)
Radiomique (5 var)	0.74 +/- 0.11 (p=0.01)
Clinique (3 var)	0.67 +/- 0.13 (p=0.01)
Clinique + Radiomique (8 var)	0.82 +/- 0.09 (p=0.01)

Modèle	Balanced accuracy (moy +/- std)
Radiomique (4 var)	0.62 +/- 0.09 (p=0.03)
Clinique (3 var)	0.79 +/- 0.08 (p=0.03)
Clinique + Radiomique (7 var)	0.80 +/- 0.08 (p=0.01)

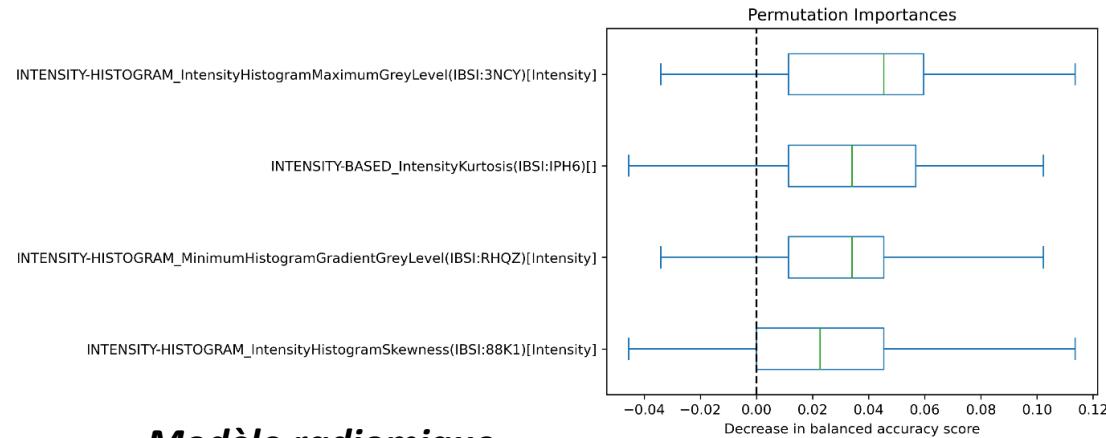
Résultats (cible décroissance PSA < 70% OU nouvelle méta OU nouveau traitement à 12 mois)

- Sous-groupe sans hormonothérapie, ROI seuillées (SUV > 2.5)**

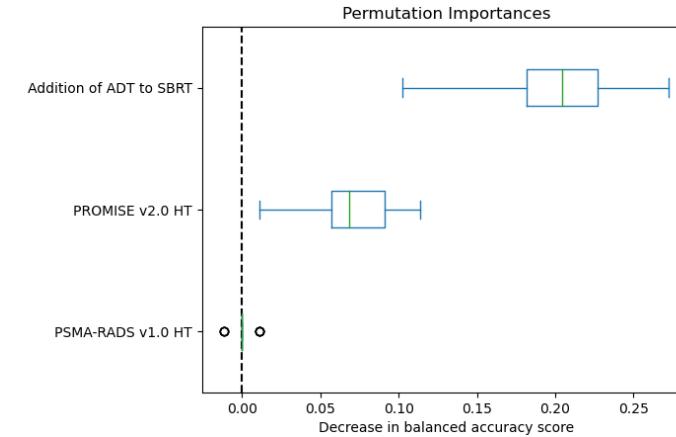


Résultats (cible décroissance PSA < 70% OU nouvelle méta OU nouveau traitement à 12 mois)

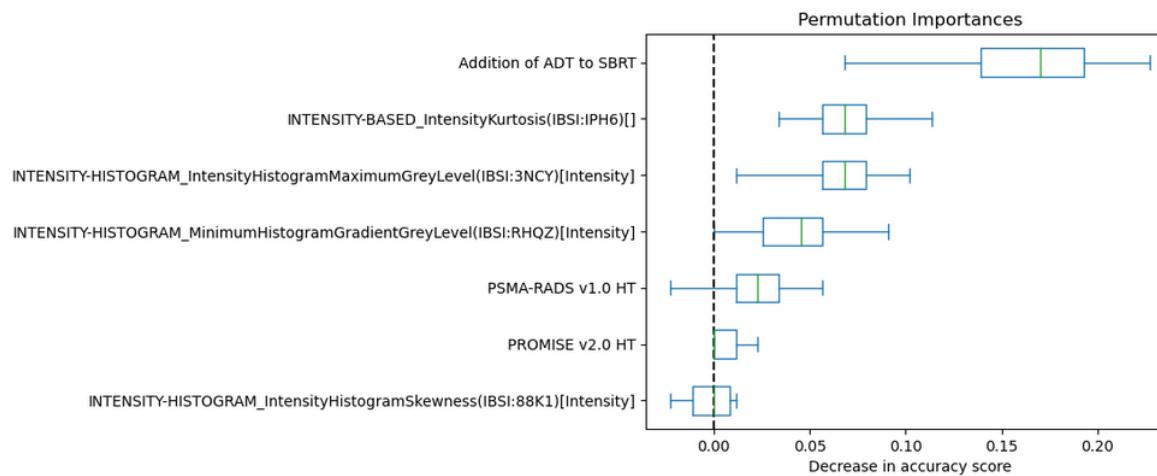
- Cohorte entière, ROI seuillées ($SUV > 2.5$)



Modèle radiomique



Modèle clinique



Modèle clinique + radiomique

Discussion

- Balanced accuracy du modèle radiomique de l'ordre de 0.60, mais de 0.74 dans le sous-groupe sans hormonothérapie
- Modèle clinique + radiomique : balanced accuracy de l'ordre de 0.80
- Interprétation : l'hormonothérapie concomitante est une variable prédictive majeure, c'est un facteur de confusion qui vient diminuer les performances du modèle radiomique.
- Limites : étude rétrospective, faible effectif, hétérogénéité des machines, effet de volume partiel, pas de double contour
- Perspectives : Distinguer les lésions osseuses bénignes (faux positifs de la TEP au PSMA) qui logiquement n'entraînent pas de réponse du PSA, des oligométastases de mauvais pronostic avec mauvaise réponse.