

Copie Interdite

Nouveaux indices en imagerie TEP

«mythes et réalités»

Copie Interdite

Dimitris Visvikis

Directeur de Recherche INSERM

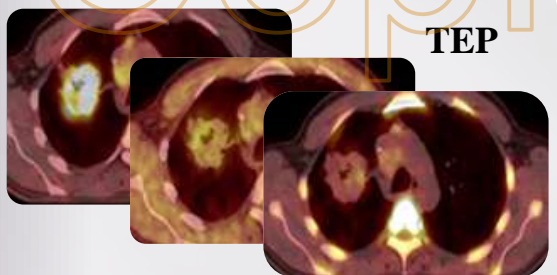
Laboratoire du Traitement de l'Information Médicale

LaTIM, UMR INSERM-UBO 1101, Brest



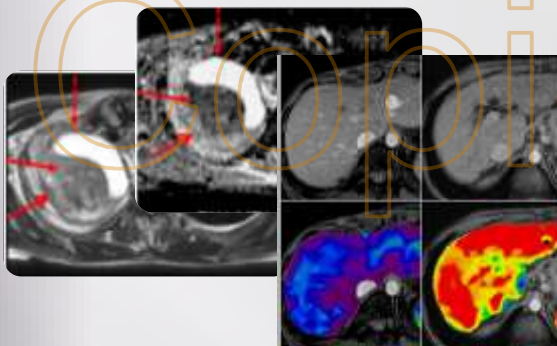
Introduction: imagerie multimodale

Multiple traceurs / séquences



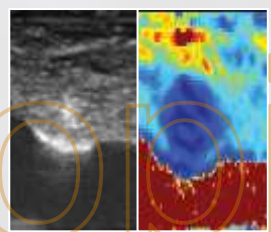
TEP

Métabolisme, hypoxie, prolifération...

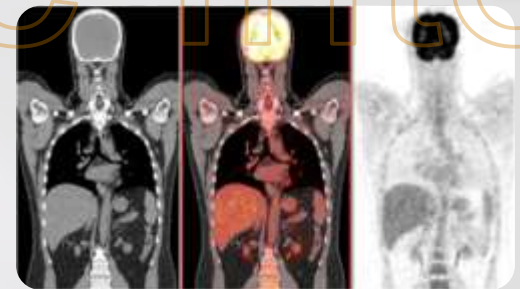


IRM T1, T2, FLAIR...

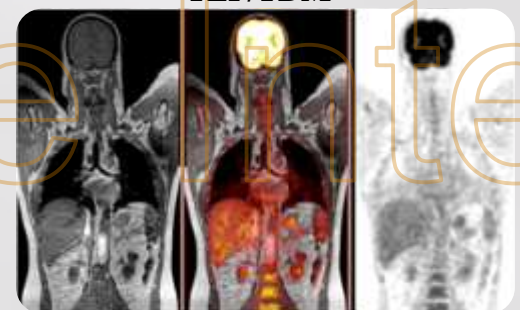
Ultrasons, optique...



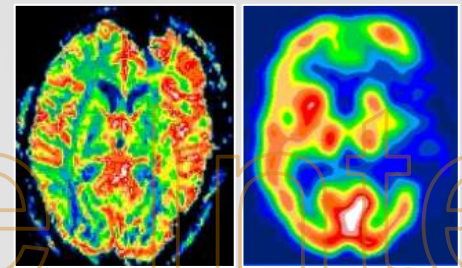
Multi modalités



TEP/TDM

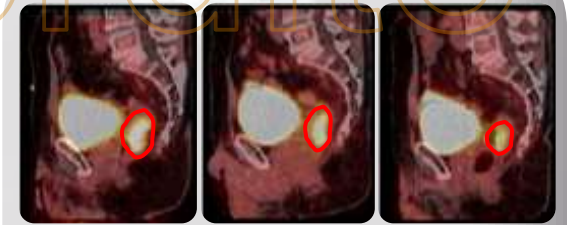


TEP/IRM

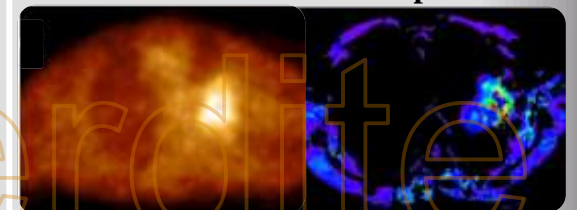


TEMP/IRM

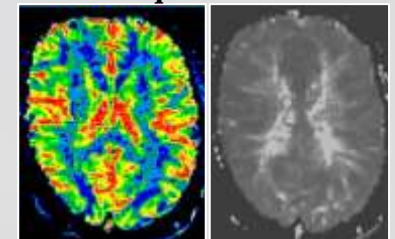
Dimensions temporelles



Suivi et traitement adaptatif



Cinétique des traceurs



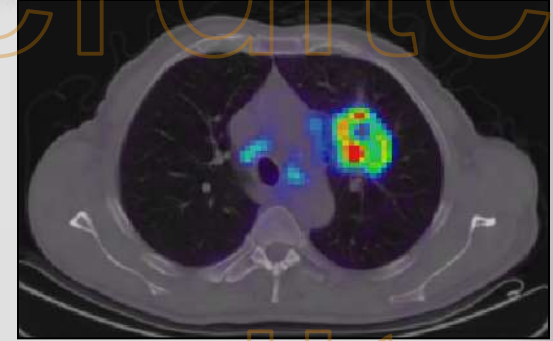
IRM dynamique



Mouvements respiratoires/cardiaques

Introduction: état de l'art clinique

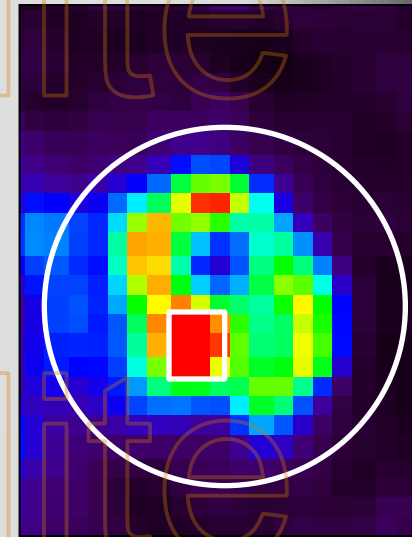
- ◉ Routine clinique :
 - Diagnostic, bilan d'extension
 - Repérage visuel
 - Suivi, évaluation du traitement
 - Manuelle / visuelle
 - Métriques simples
 - Grands axes (TDM)
 - SUV^*_{max} , SUV_{peak} (TEP)



Fusion TEP et TDM



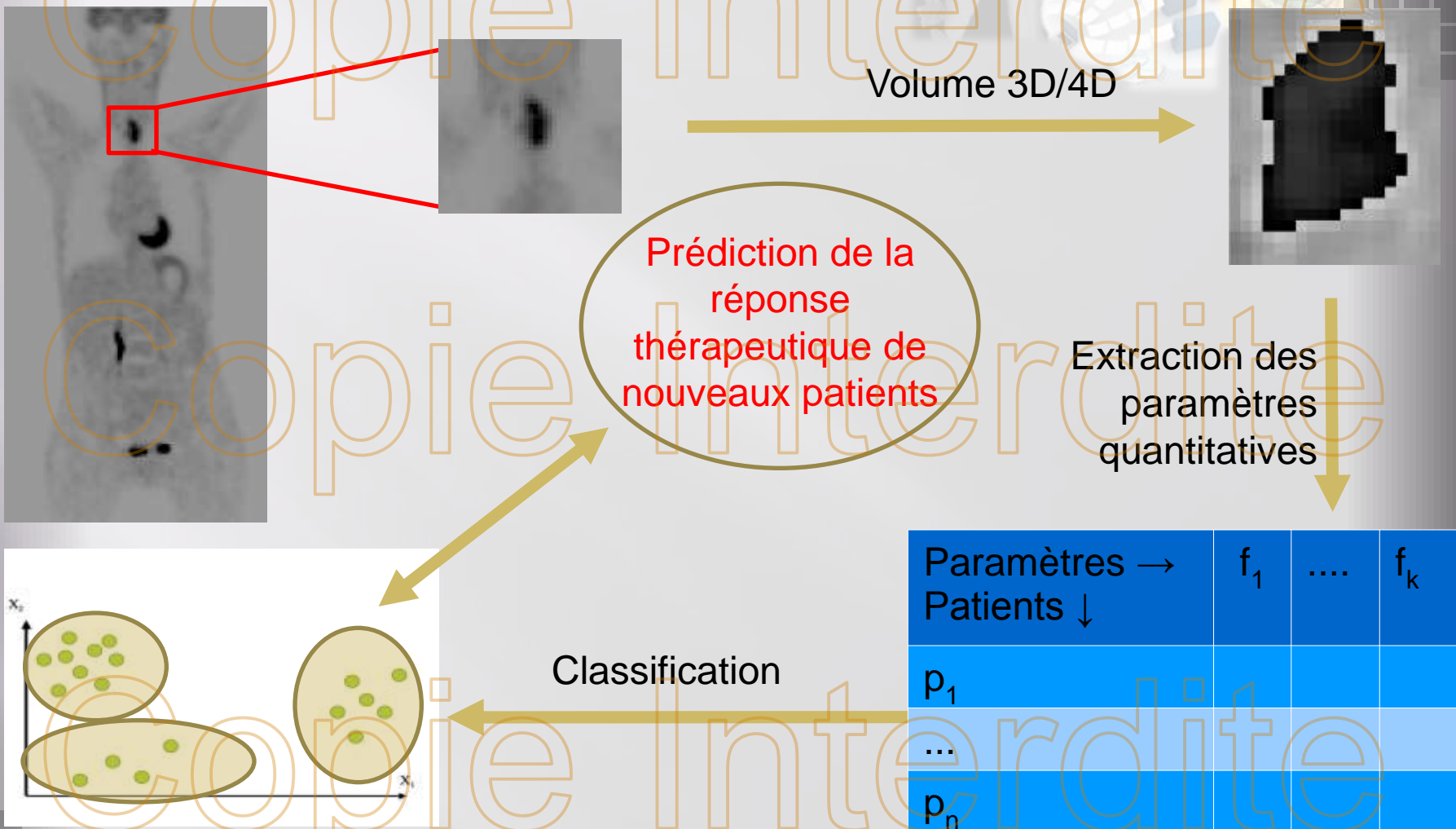
TDM



TEP - FDG

*SUV = standardized uptake value

Future: analyse multiparamétrique?



Paramètres → Patients ↓	f_1	f_k
p_1			
...			
p_n			

Caractérisation tumorale

• Caractérisation :

- Problème : définir une signature d'imagerie
 - Descripteurs, indices, biomarqueurs, *radiomics*, *features*... → paramètres quantitatifs
 - La signature doit être :
 - Quantitative, robuste, reproductible, non redondante... et pronostique/prédictive!
- Objectif : extraire de l'image un vecteur de valeurs décrivant la tumeur
 - Forme géométrique et volume (TEP et/ou TDM)
 - Accumulation (traceur TEP) et densité de tissus (TDM)
 - Statistiques standards (valeurs moyennes, maximum...)
 - Hétérogénéité (à différentes échelles)

Segmentation volume fonctionnel

✓ Bruit statistique

✓ Effets volumes partiels
(résolution spatiale)

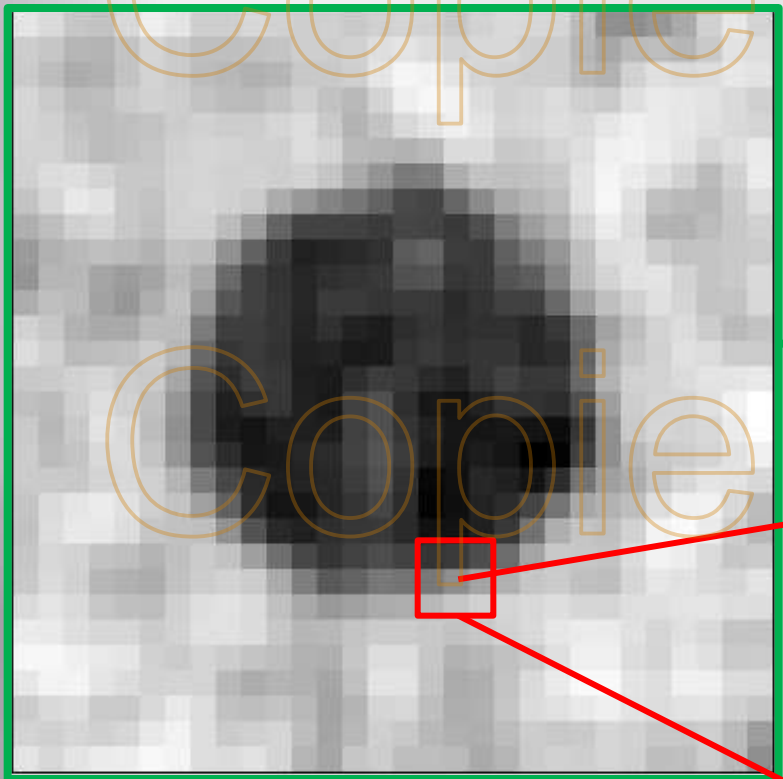
✓ Taille voxel (4-5 mm)

✓ Hétérogénéité tumorale

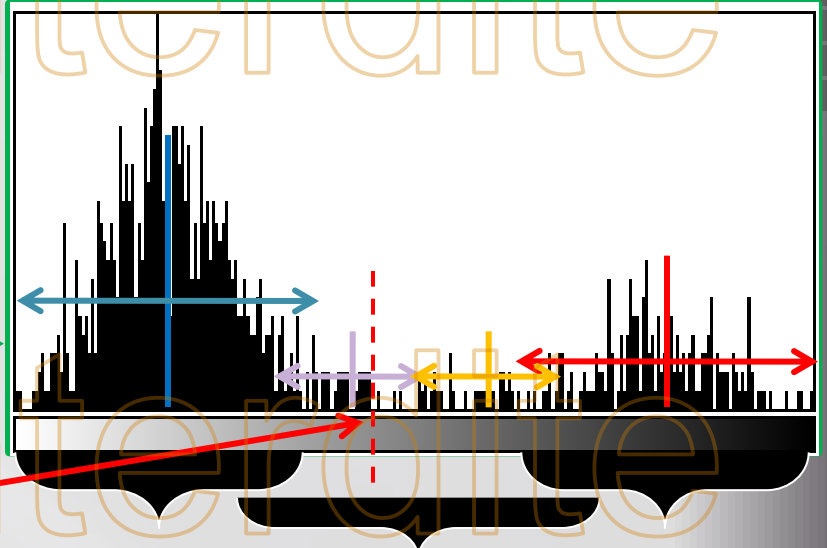




FLAB: Fuzzy Locally Adaptive Bayesian



Probability of observation $P(Y|X)$



Spatial correlation probability $P(X)$

$$P(X|Y) = \frac{P(X, Y)}{P(Y)} = \frac{P(Y|X)P(X)}{P(Y)}$$

1	2	3
4	5	6
7	8	9



Final map

Segmentation volume fonctionnel

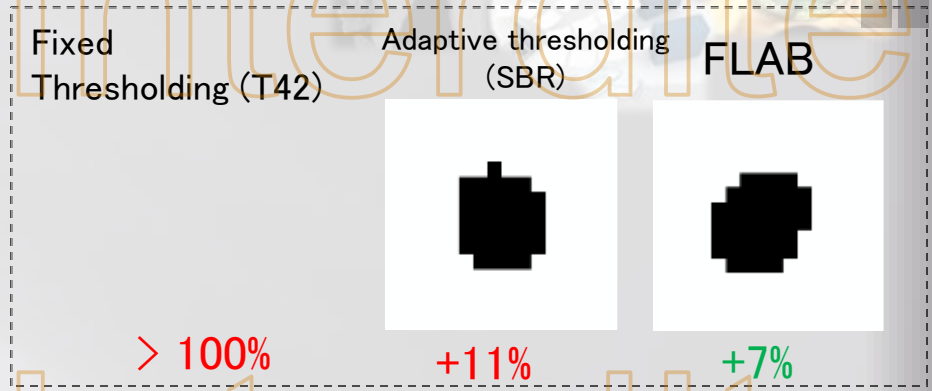
Known Simulated ET



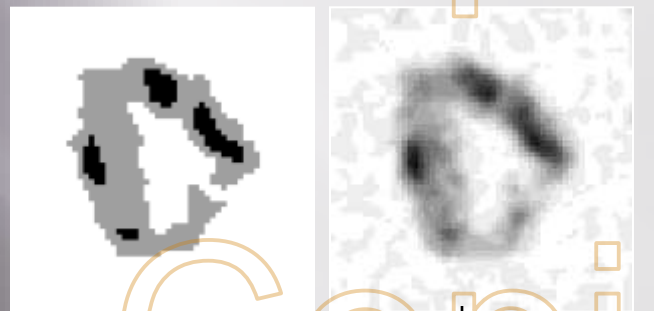
Fixed Thresholding (T42)

Adaptive thresholding (SBR)

FLAB



Known Simulated ET



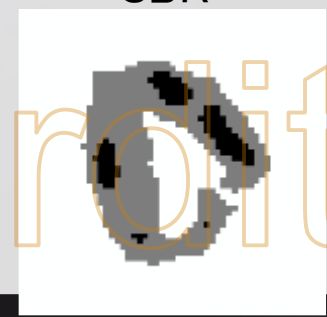
-62%

T42



+37%

SBR



z1: +4%
z2: <1%

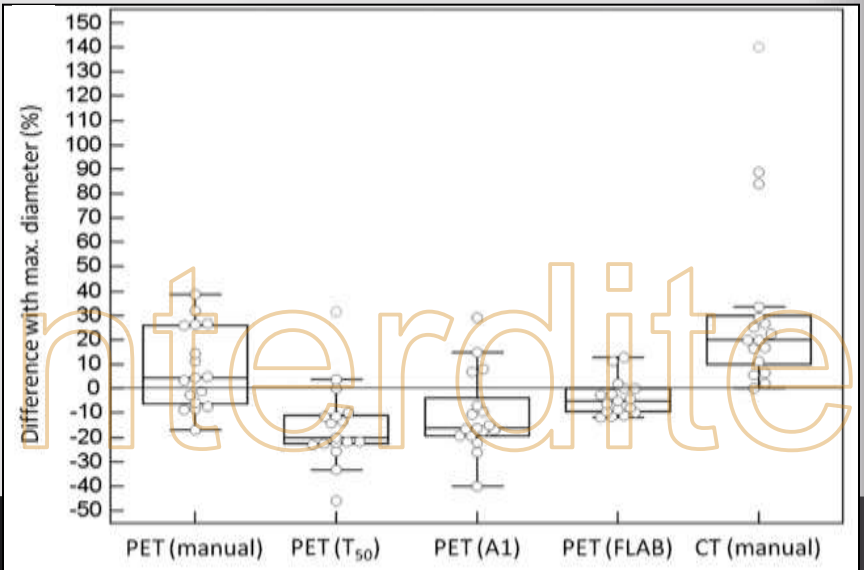
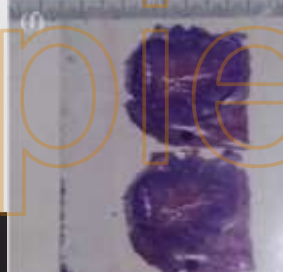
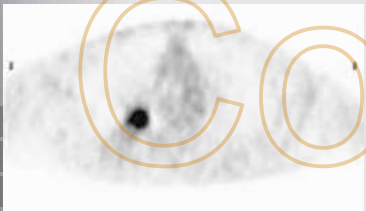
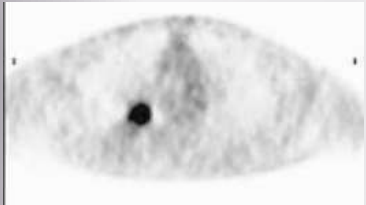
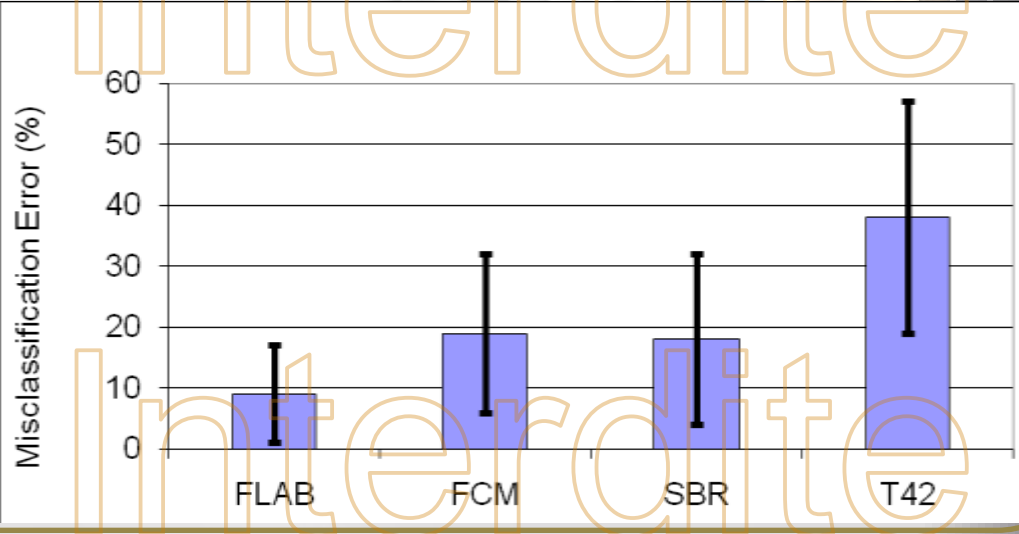
FLAB

Segmentation

Segmentation volume fonctionnel

20 NSCLC + ORL

- ✓ max diameter: 12–82 mm
- ✓ Heterogeneite: variable
- ✓ Formes: variable



Segmentation volume fonctionnel: répétabilité

Copie Interdite

TABLE 1. Repeatability Evaluation

Method	Esophageal lesion		Breast lesion	
	Mean variability (%)	SD	Mean variability (%)	SD
FLAB	0.6	0.3	1.1	0.7
FCM	1.4	1.6	2.3	1.9
Fixed threshold	0	0	0	0
Adaptive threshold	2.9	2.7	4.7	3.6
Manual delineation (expert 1)	14.1	12.2	22.1	18.7
Manual delineation (expert 2)	16.4	11.3	23.8	17.8
Manual delineation (expert 2 with respect to 1)	17.1	14.3	27.4	21.9

Data are mean variability and SD around mean segmented volume for repeated delineations of 17 esophageal and 12 breast lesions on first baseline ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FLT scans, respectively.

Copie Interdite

Segmentation volume fonctionnel: robustesse

Copie Interdite

TABLE 1. Repeatability Evaluation

Method	Esophageal lesion		Breast lesion	
	Mean variability (%)	SD	Mean variability (%)	SD
FLAB	0.6	0.3	1.1	0.7
FCM	1.4	1.6	2.3	1.9
Fixed threshold	0	0	0	0
Adaptive threshold	2.9	2.7	4.7	3.6
Manual delineation (expert 1)	14.1	12.2	22.1	18.7
Manual delineation (expert 2)	16.4	11.3	23.8	17.8
Manual delineation (expert 2 with respect to 1)	17.1	14.3	27.4	21.9

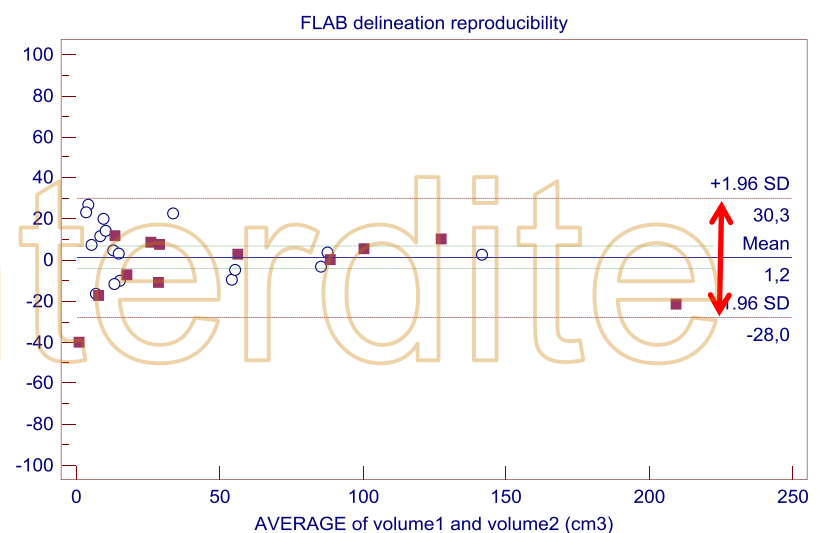
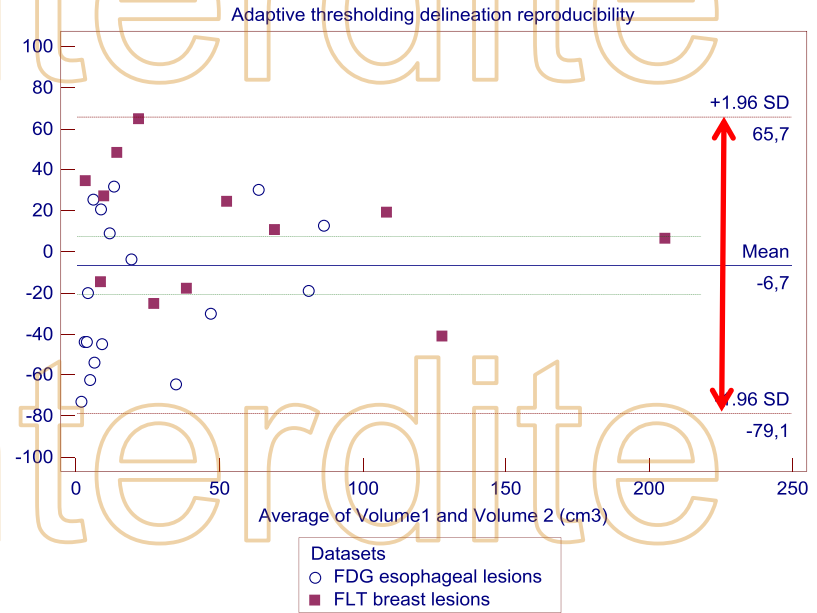
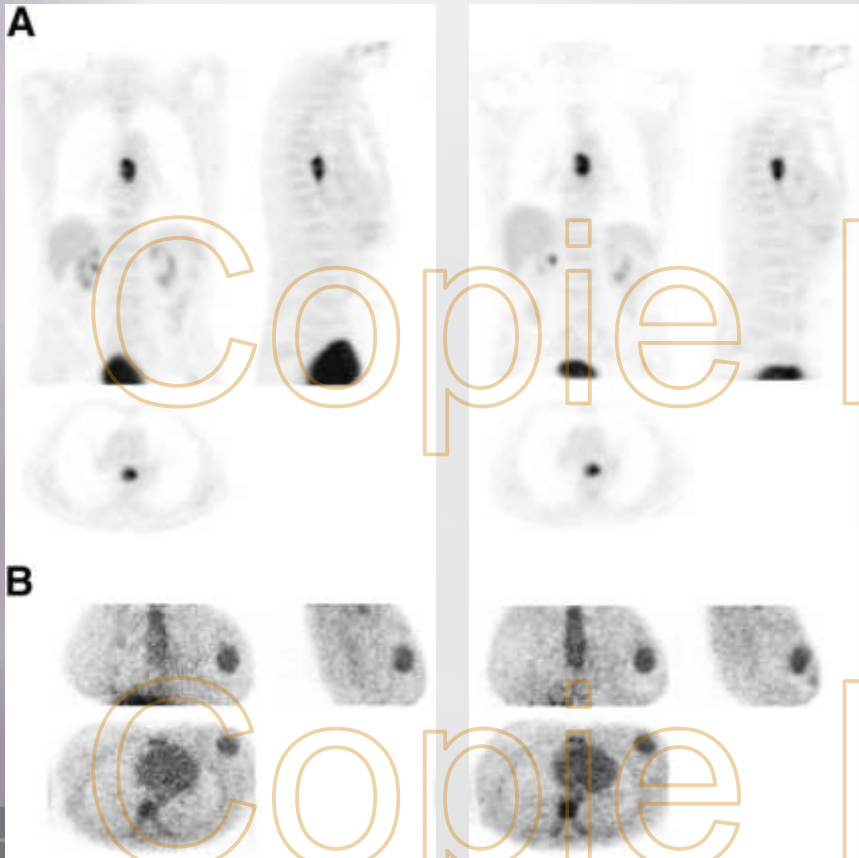
Data are mean variability and SD around mean segmented volume for repeated delineations of 17 esophageal and 12 breast lesions on first baseline ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FLT scans, respectively.

Copie Interdite



Segmentation volume fonctionnel: reproductibilité

Double baseline PET



Volume fonctionnel: réponse thérapeutique et survie

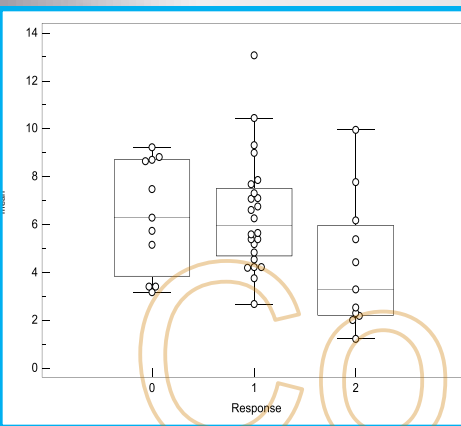
Image TEP FDG initiale



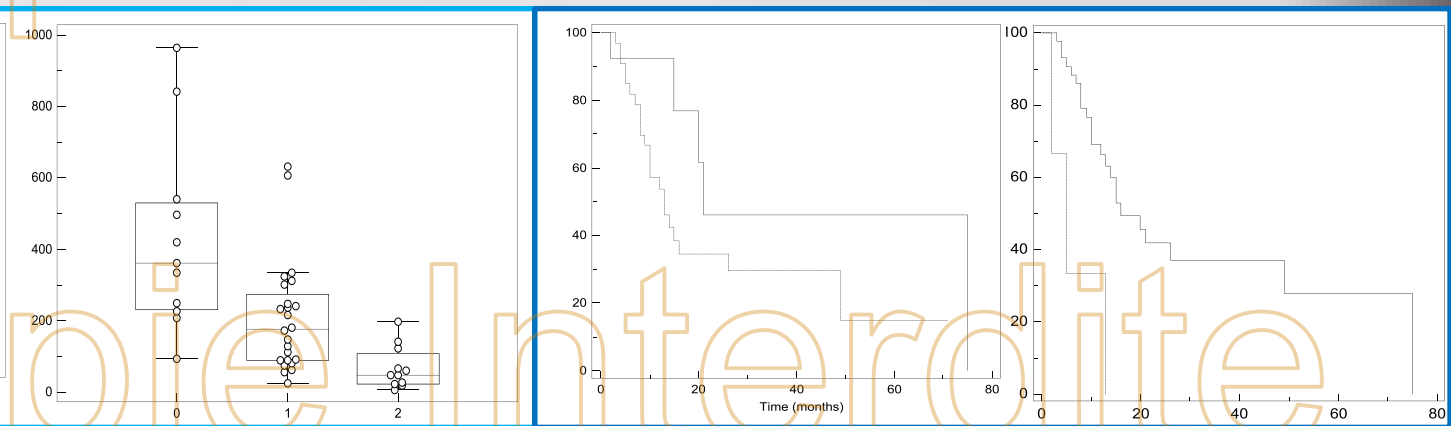
Objectifs: Meilleure stratification des patients (survie, réponse thérapeutique)

Exemple: 45 cancers œsophage

Réponse



Survie



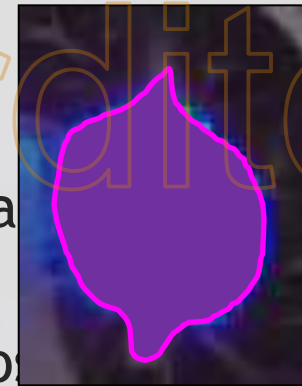
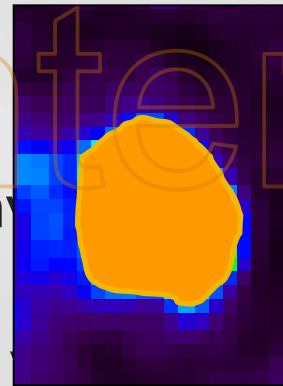
Caractérisation tumorale: formes

• Forme géométrique 3D :

- Hypothèses: associée à l'agressivité de la tumeur, potentiel métastatique...
- Morphologique, fonctionnelle et/ou morpho-fonctionnelle :

• Descripteurs de

- (a)sphéricité, s... on... ta
- excentricité...
- Forme de la fixation : 10



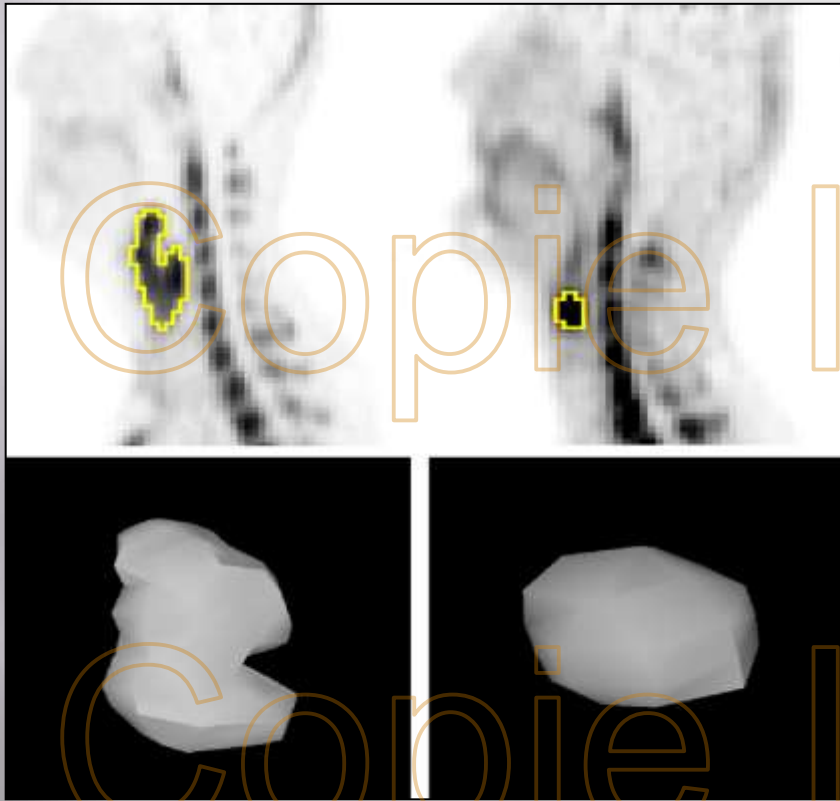
indépendante démontrée dans

- Cancer de la sphère ORL¹
- Cancer du poumon²

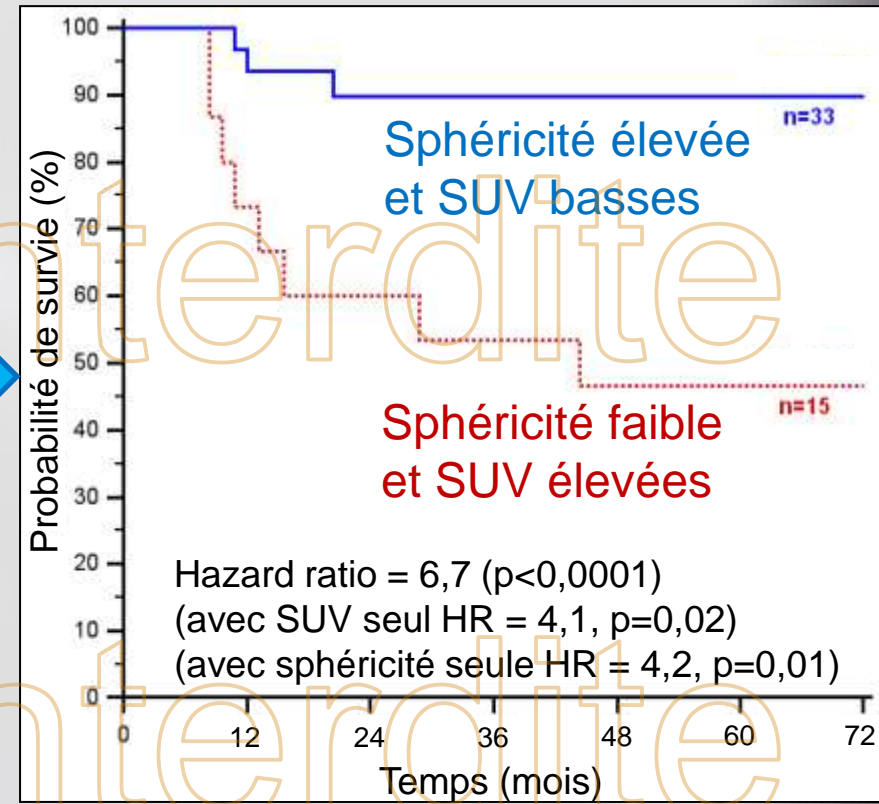
Caractérisation tumorale: formes

Forme géométrique 3D :

¹⁸FLT TEP pendant la chimioradiothérapie¹

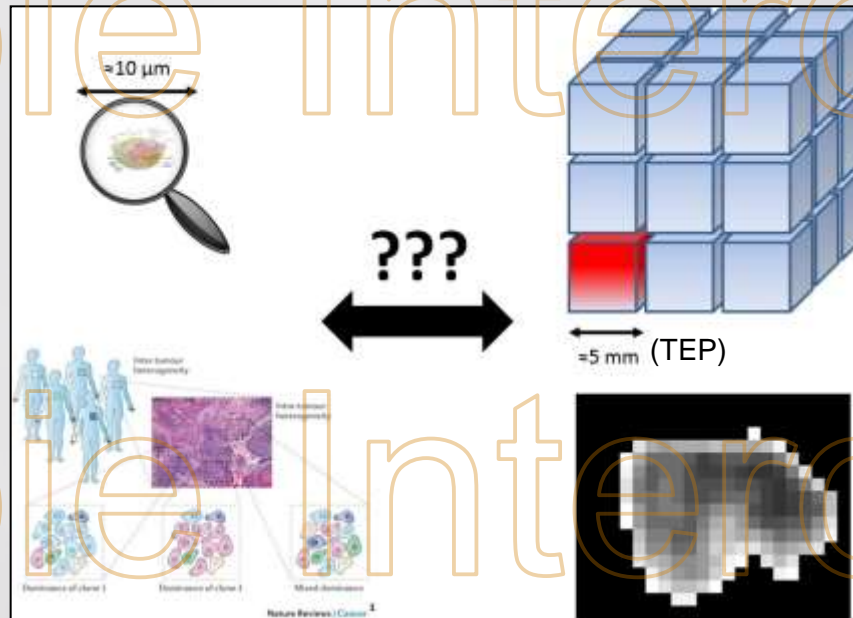


Valeur pronostique de la sphéricité²



Caractérisation tumorale: hétérogénéité

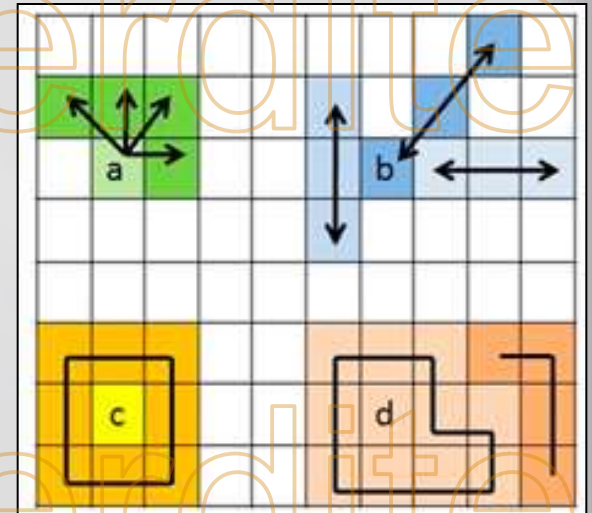
- **Hétérogénéité :**
 - Tumeurs : entités hétérogènes¹ aux échelles
 - Génétique, cellulaire, macroscopique
 - Hypothèse : l'hétérogénéité dans les images reflète en partie l'hétérogénéité aux échelles inférieures^{2,3}



1. Gerlinger M, et al. N Engl J Med. 2012
 2. Segal E, et al. Nat Biotechnol. 2007
 3. Aerts HJ, et al. Nat Commun. 2014

Caractérisation tumorale: hétérogénéité

- Objectif : quantifier l'hétérogénéité
 - L'analyse de textures peut quantifier différents types d'arrangement spatial et de motifs ou variations d'intensité
 - Différences
 - d'intensité (contrastes)
 - de tailles de groupes de voxels
 - de directionnalité
 - IRM¹, TDM², puis TEP^{3,4}



Caractérisation tumorale: hétérogénéité

Complexité et difficulté d'interprétation

Versatilité et potentiel

Order of textural feature	Description	Global	Examples
First	Grey level frequency distribution from histogram analysis		Minimum, mean and maximum intensity Standard deviation Skewness Kurtosis

Analyse d'histogramme
Pas d'info spatiale

Matrices de co-occurrences
Information spatiale locale

Information spatiale régionale

Caractérisation tumorale: hétérogénéité

1^{er} ordre :

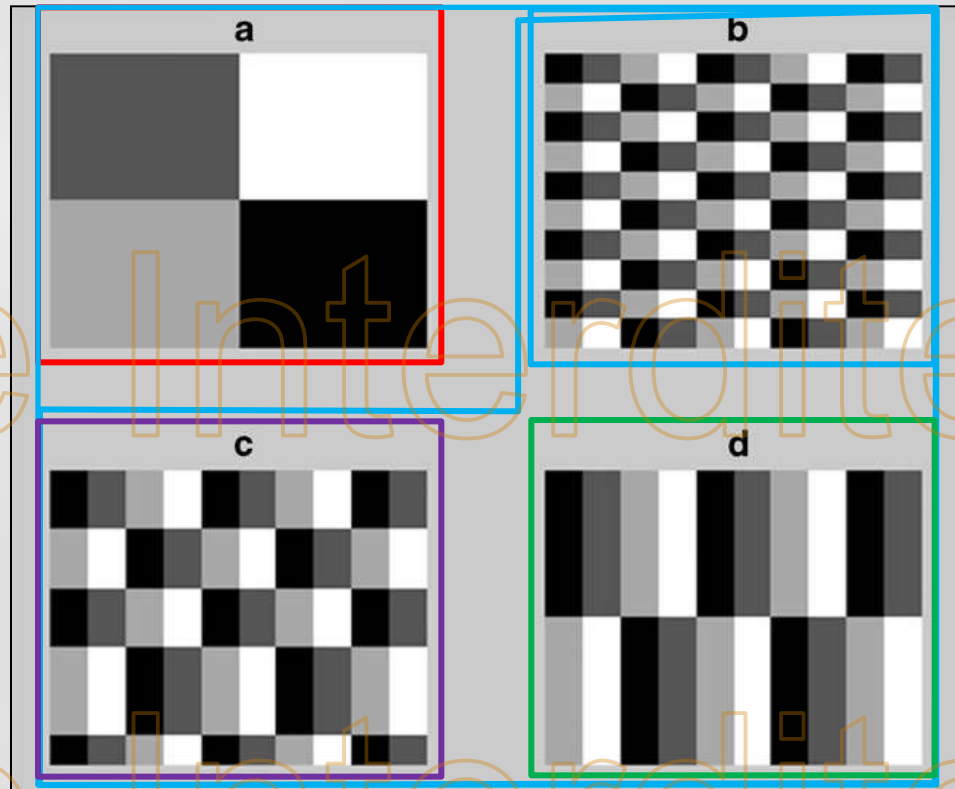
$$a = b = c = d$$

2nd ordre :

$$a \# (b = c = d)$$

3^{ème} ordre :

$$a \# b \# c \# d$$

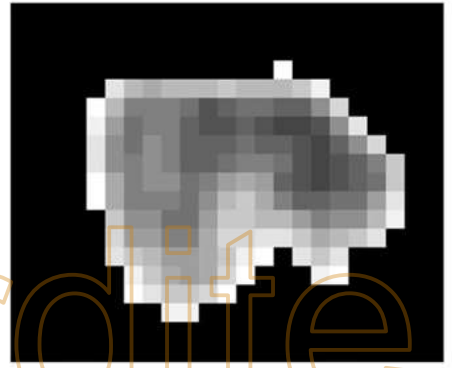
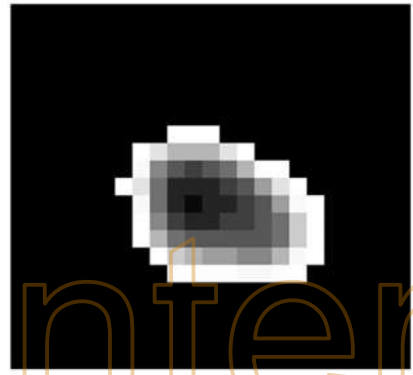
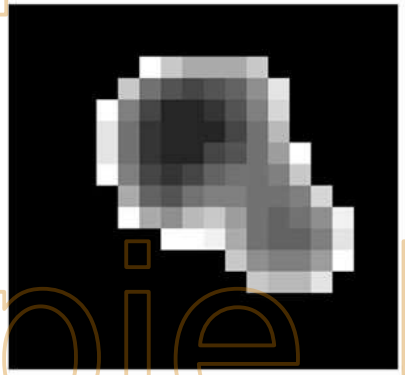


Hétérogénéité tumorale: cancer de l'oesophage

Répondeur Complet

Répondeur Partiel

Non Répondeur



Local features

Local homogeneity
Local entropy

0.27
0.32

0.42
0.66

0.87
1

Regional features

Intensity variability
Size-zone variability

0.07
0.27

0.15
0.17

1
0

Global features

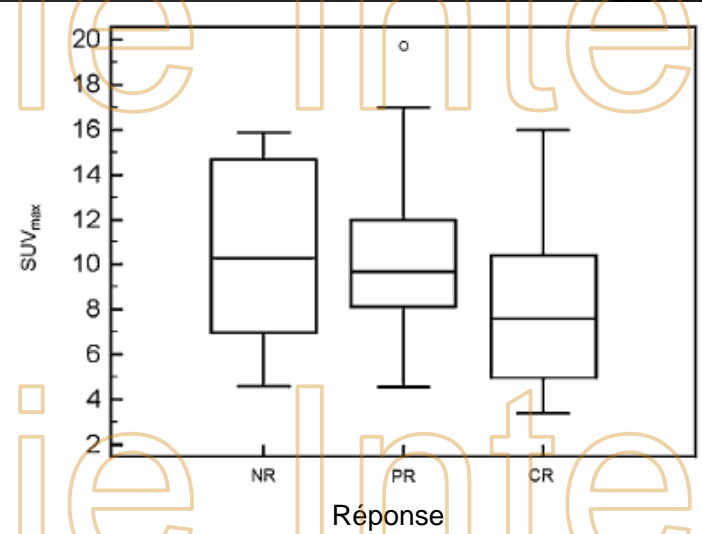
Maximum intensity
Mean intensity

11.7
8.2

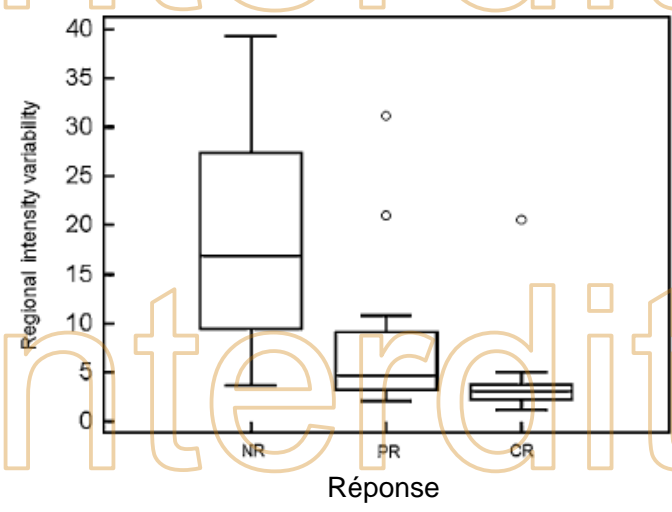
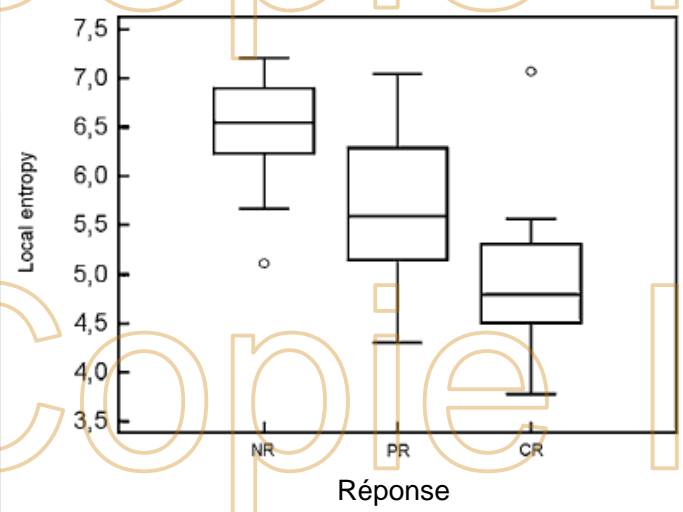
11.0
7.3

9.6
5.3

Hétérogénéité tumorale: cancer de l'oesophage

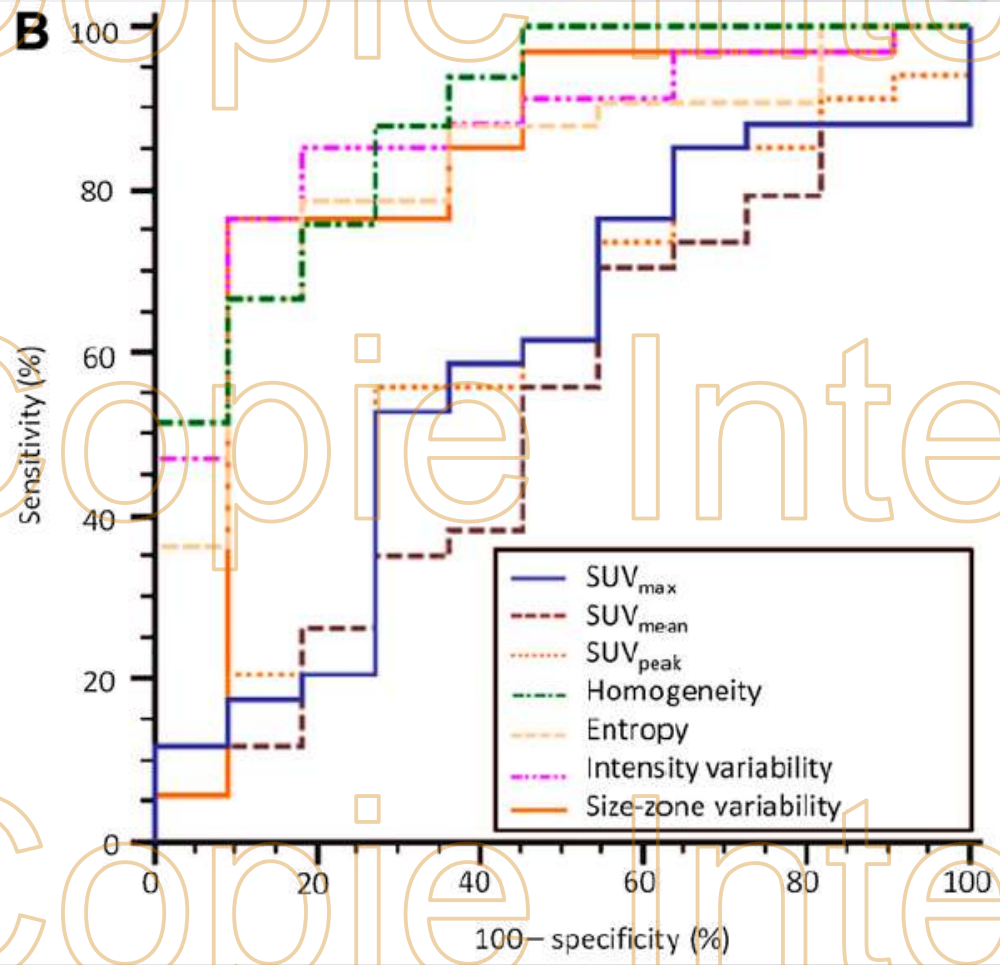


NR = Non Répondeur
 PR = Répondeur Partiel
 CR = Répondeur Complet





Hétérogénéité tumorale: cancer de l'oesophage



Sensibilité < 88%

Spécificité < 91%

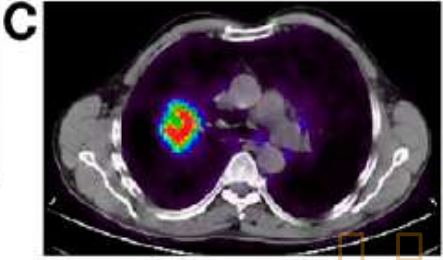
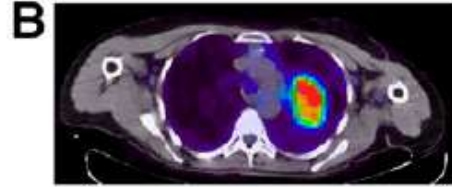
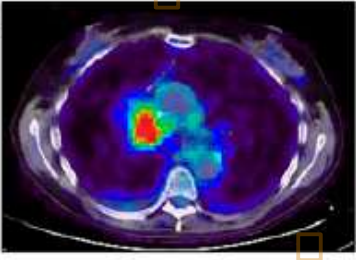
Hétérogénéité: visuelle vs quantitative

Visual Versus Quantitative Assessment of Intratumor ¹⁸F-FDG PET Uptake

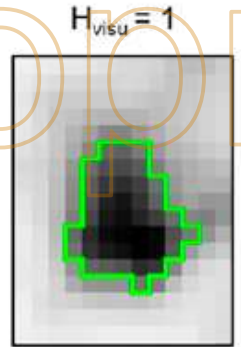
Heteroç A

Florent Tixier
Perdrisot,

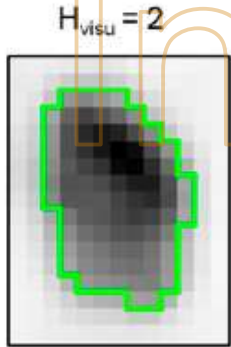
J Nucl Med
Published
Doi: 10.29



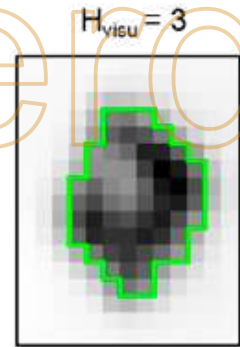
ingrand, Remy



MATV = 36 cm³
SUV_{max} = 3.6
H = 0.24
ZP = 0.61

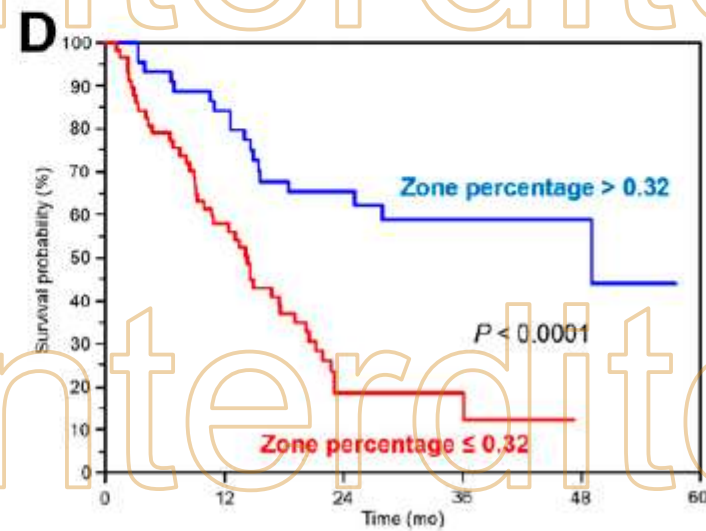
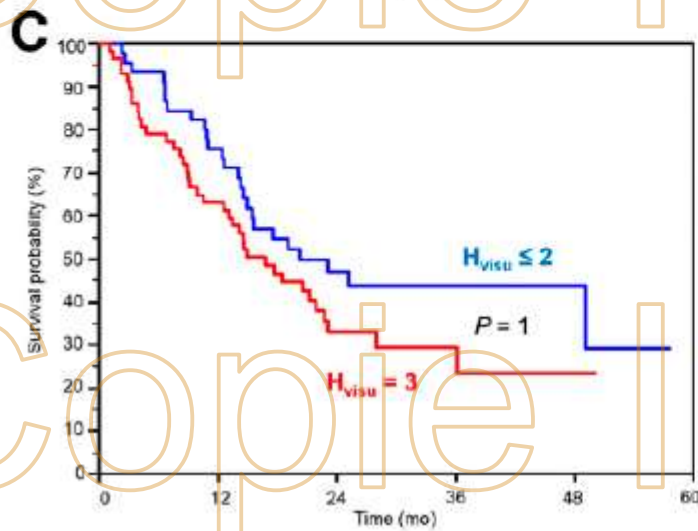
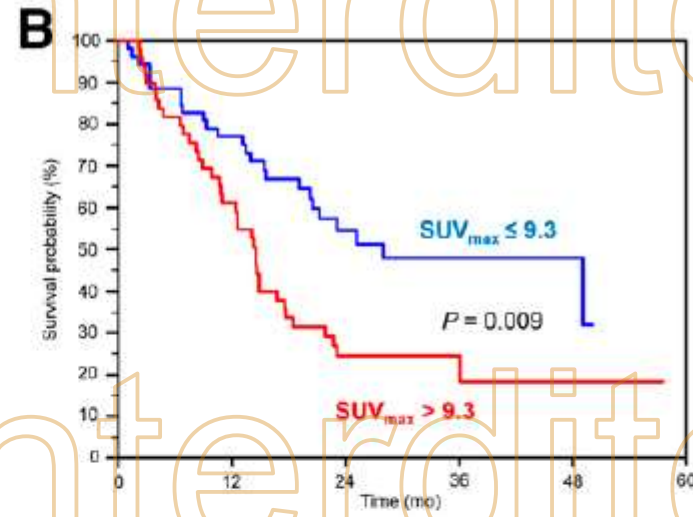
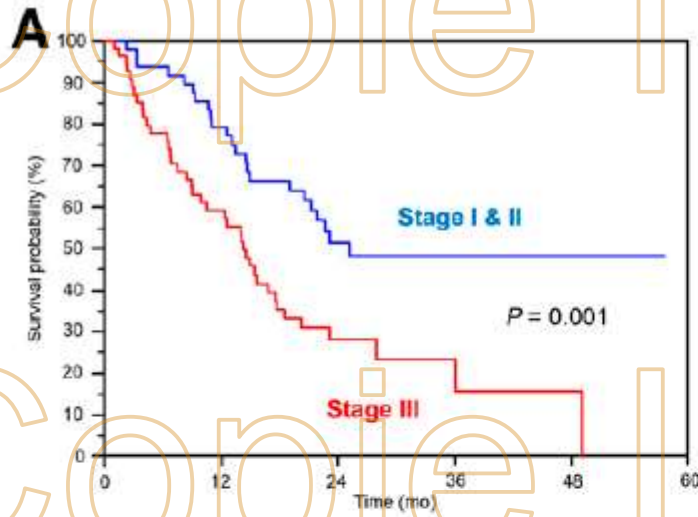


MATV = 34 cm³
SUV_{max} = 17.2
H = 0.51
ZP = 0.22



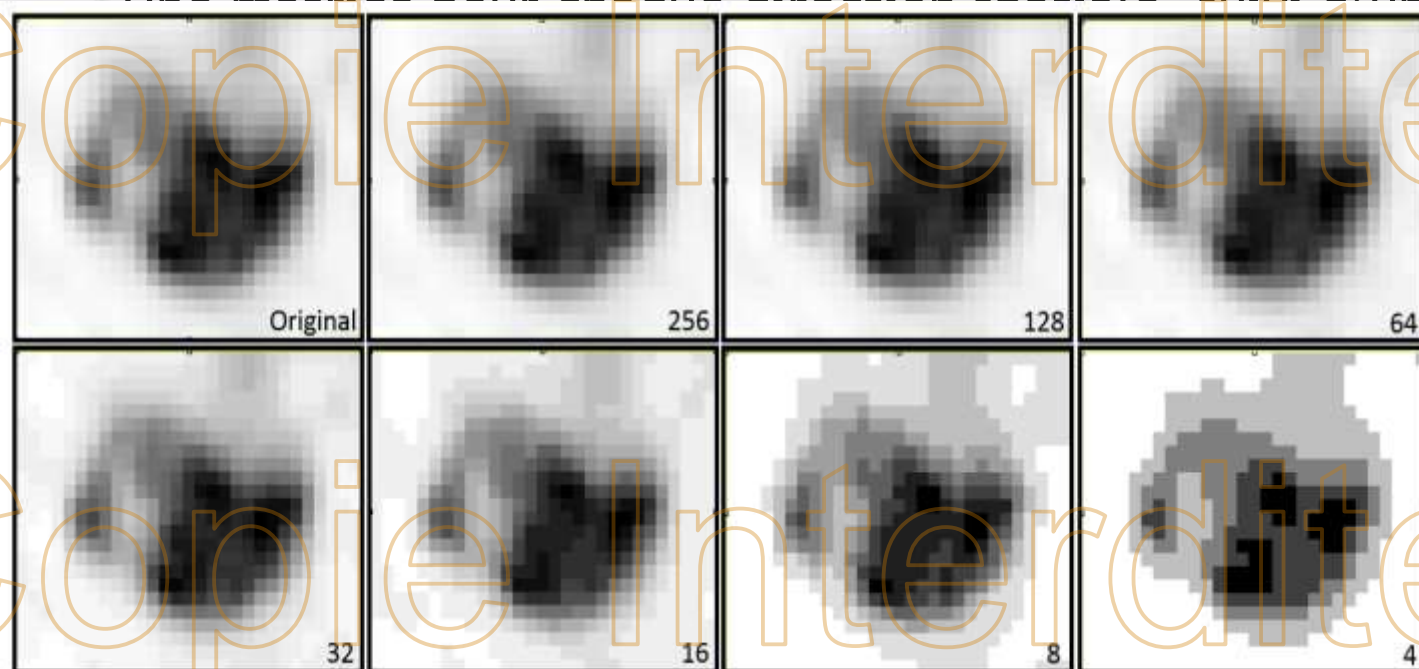
MATV = 28 cm³
SUV_{max} = 5.7
H = 0.81
ZP = 0.14

Hétérogénéité: visuelle vs quantitative



Hétérogénéité tumorale: paramètres

- Pré-traitements (bruit, PVE, segmentation...)
- *Quantization* (ré-échantillonnage)
- Choix de la construction des matrices
 - Dimensions = *quantization*



Haralick, et al. Textural Features for Image Classification. IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics. 1973

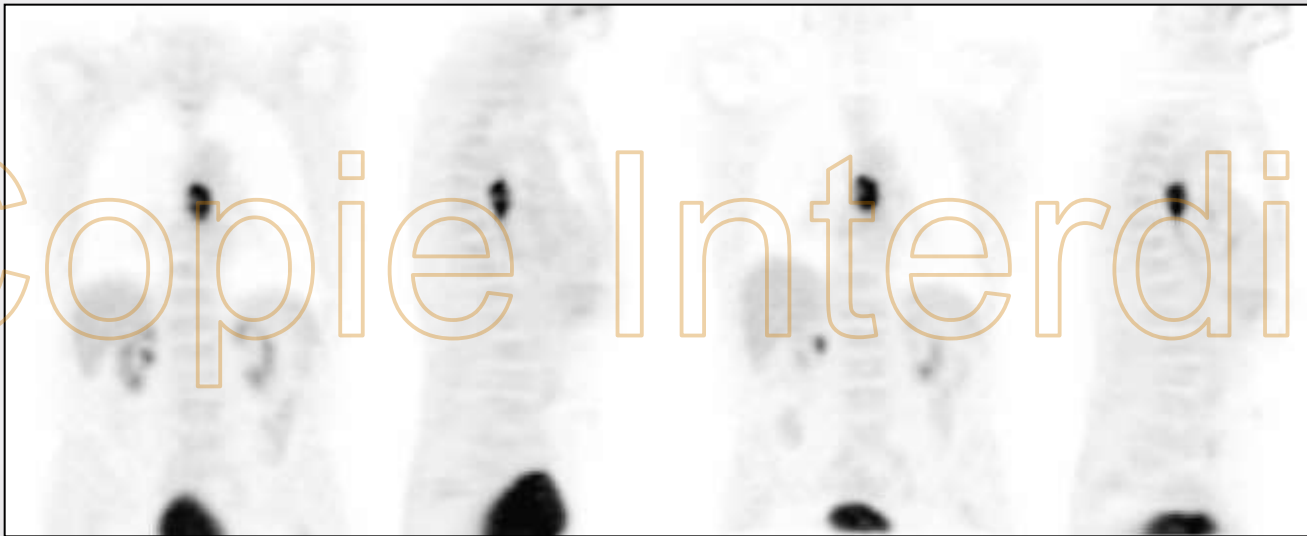
The GLCM tutorial page <http://www.fp.ucalgary.ca/mhallbey/tutorial.htm>

Hétérogénéité tumorale: robustesse

- **Selection, validation des paramètres**
 - Avant d'étudier leur éventuelle valeur clinique
 - Evaluer leur robustesse
 - Algorithmes et paramètres de reconstruction¹
 - Paramètres et protocoles d'acquisition
 - Chaîne de traitement et d'analyse²
 - Observations :
 - Plus un paramètre est sensible aux variations d'intensité moins il est robuste
 - La plupart des paramètres fondés sur l'analyse de petites zones et/ou de faibles intensités sont peu robustes
 - Les paramètres robustes sont peu nombreux

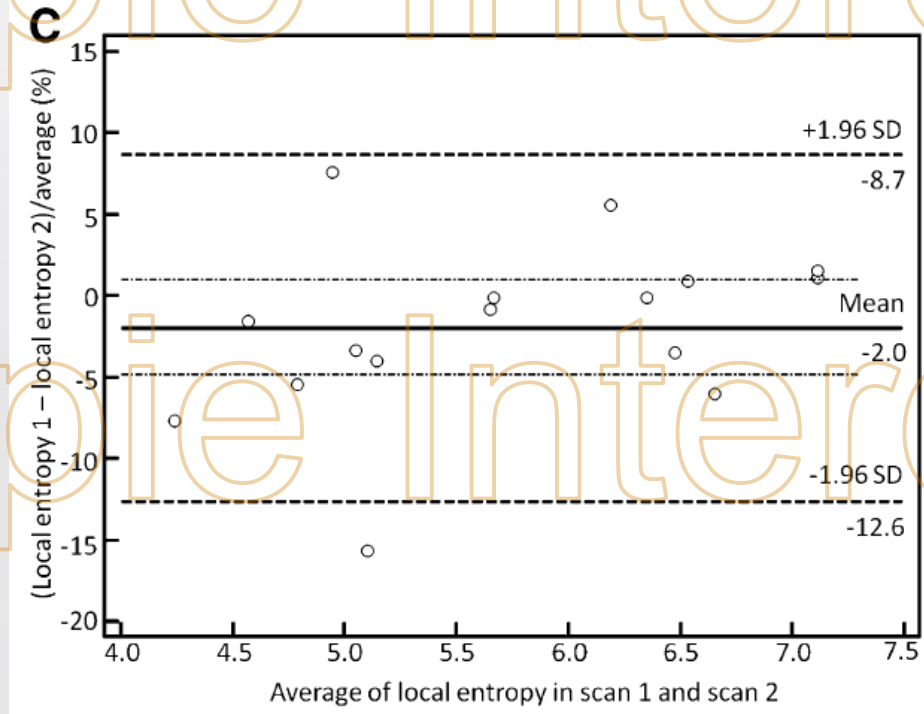
Hétérogénéité tumorale: reproductibilité

- Evaluer la reproductibilité
 - Images test-retest (double baseline)^{1,2}



→ Sur les dizaines de paramètres, seuls quelques uns sont suffisamment robustes et reproductibles

Hétérogénéité tumorale: reproductibilité



- local entropy
- high intensity regions, large size homogenous regions
- size zone variability, intensity variability

Hétérogénéité vs volume tumoral

• Quel volume minimal^{1,2} ?

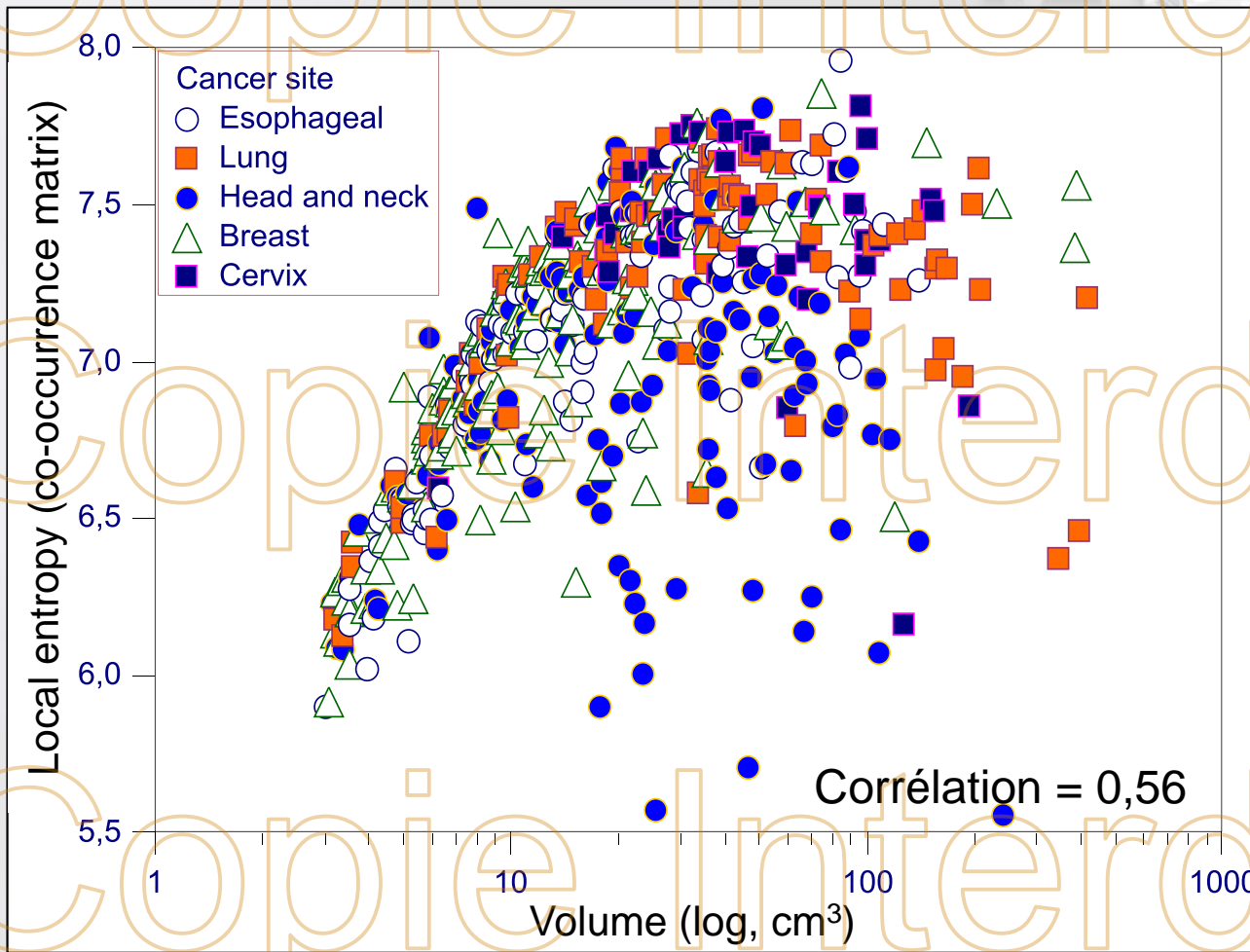
- Une étude récente² a suggéré la valeur de 45 cm³
- Remarques :
 - Un seul paramètre de texture a été considéré
 - Choix de ré-échantillonnage et de construction de matrices contestables
 - Investigation réalisée³ :
 - 555 tumeurs (poumon, œsophage, sein, ORL, col)
 - Volumes 3-415 cm³ (moy. 35, med. 19)
 - Plusieurs paramètres de textures considérés
 - Impact du ré-échantillonnage
 - Impact de la méthode de construction de matrices

1. Orhac F et al. J Nuc Med 2014

2. Brooks FJ and Grigsby PW. J Nuc Med 2014

3. M. Hatt, et al. J Nuc Med 2015

Hétérogénéité vs volume tumoral

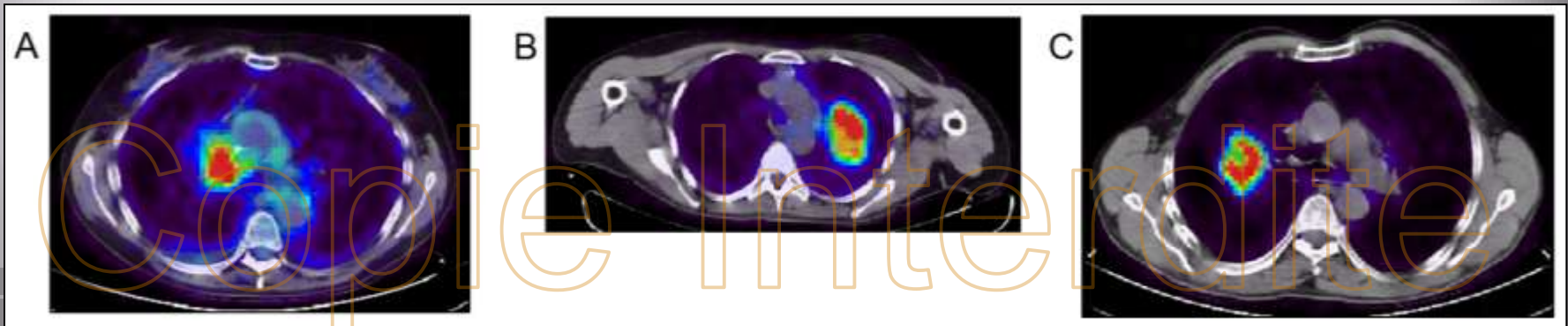
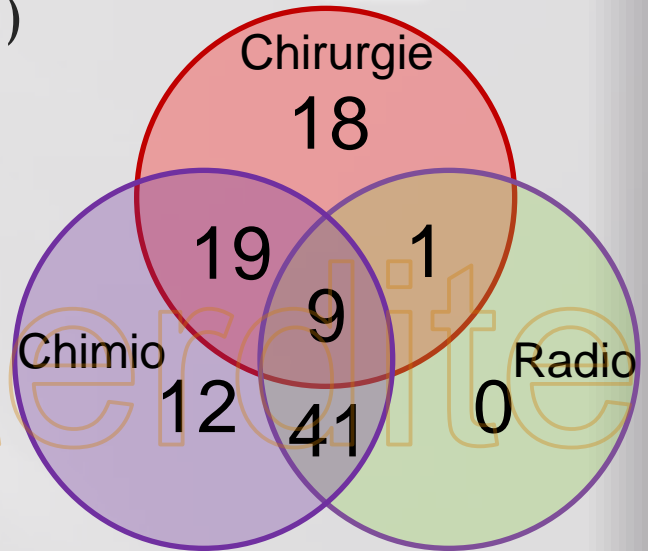


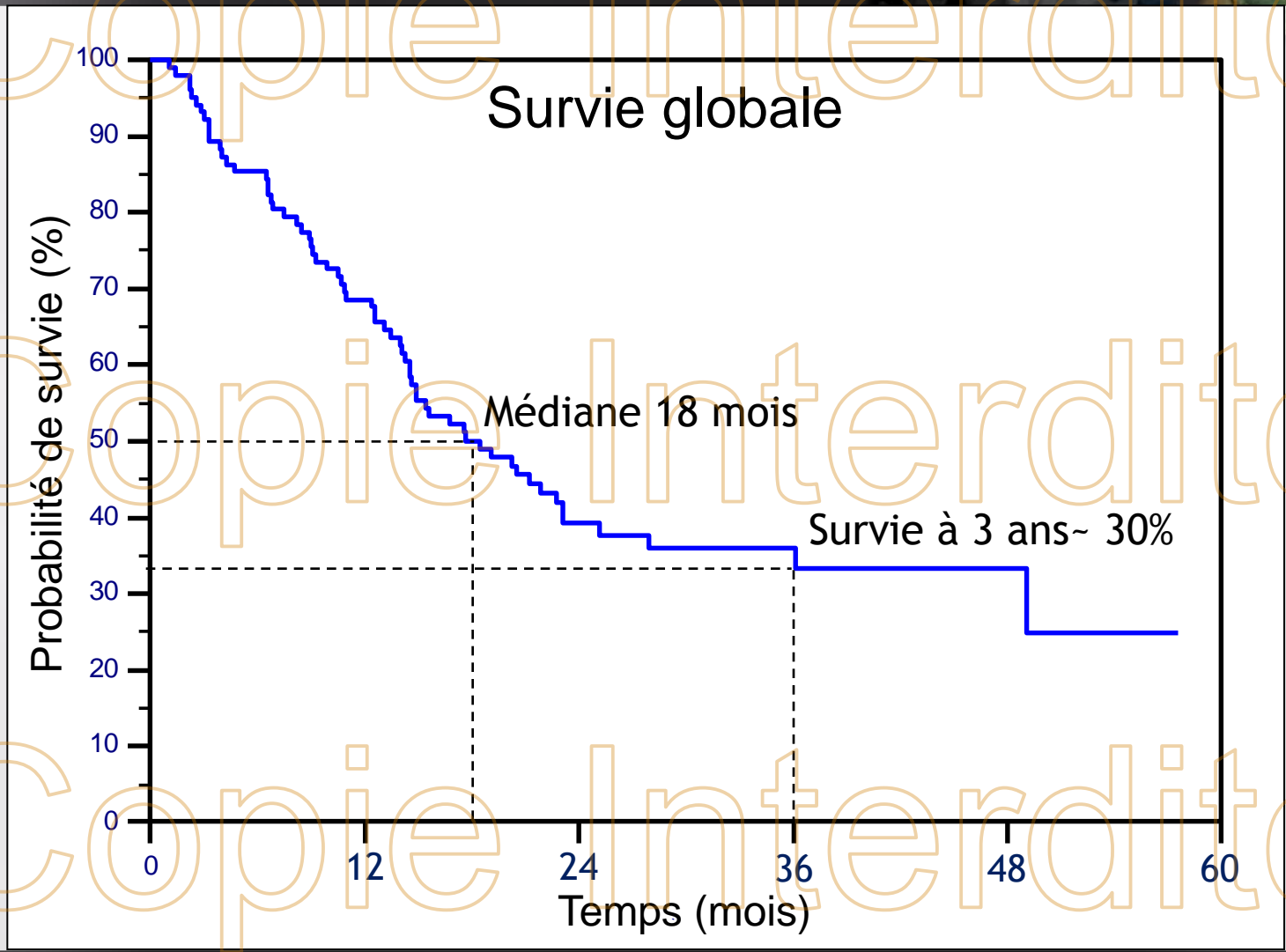
Quantization
= 1628
13 matrices
+ moyenne

Exemple: NSCLC



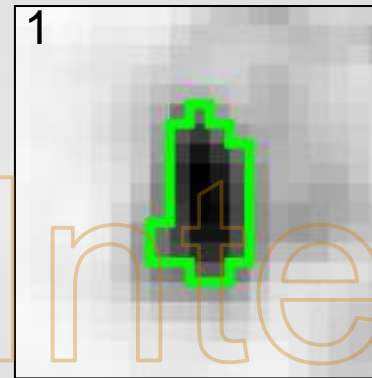
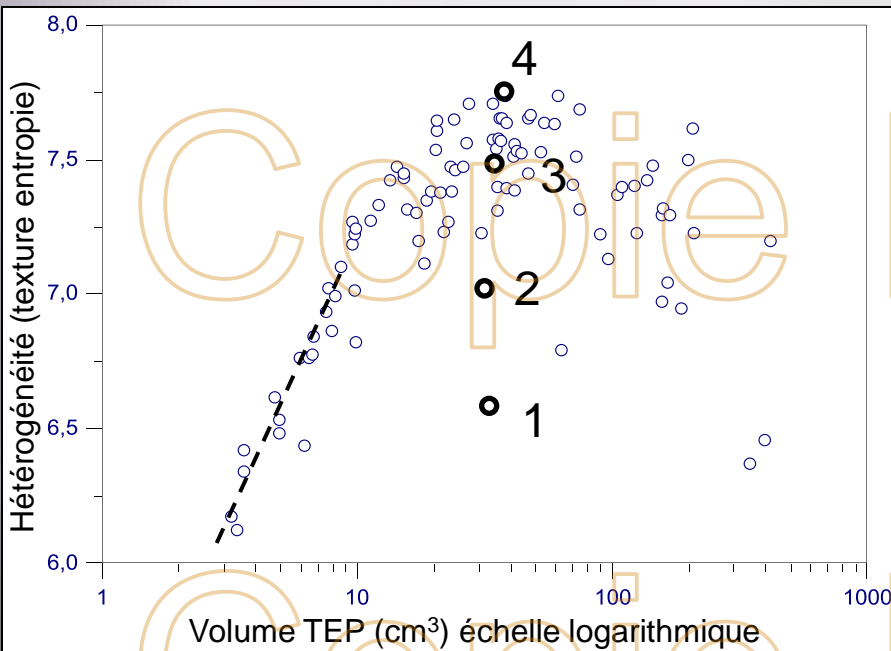
- NSCLC sans métastases (n=100)
- Stade I (n=18), II (n=29), III n=(53)
- Hommes (n=78), Femmes (n=22)
- Age 64±9
- Traitement :
 - Chirurgie (n=47)
 - Chimiothérapie (n=82)
 - Radiothérapie (n=51)





Hétérogénéité ET volume tumoral

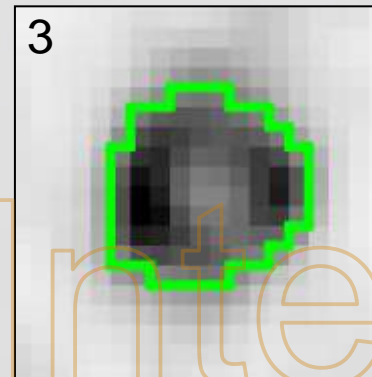
- Complémentarité volume - hétérogénéité TEP



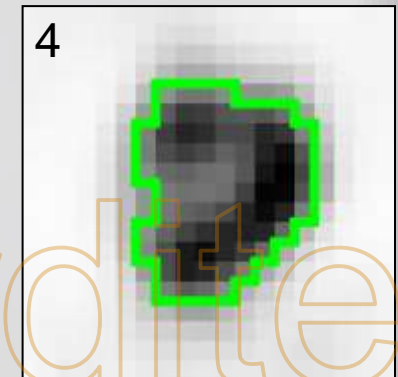
V = 34 E = 6,6



V = 32 E = 7



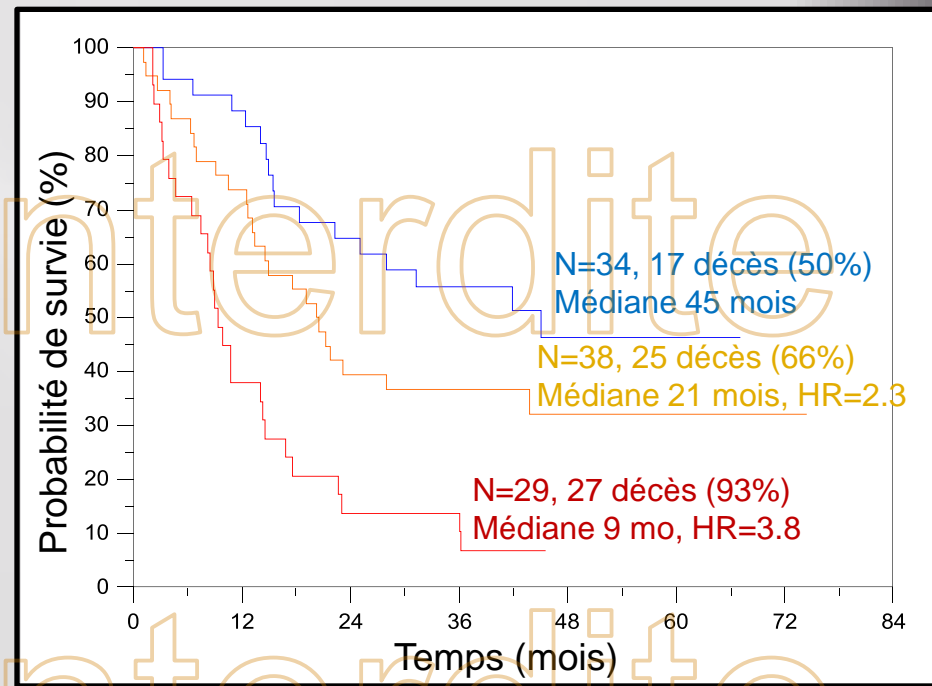
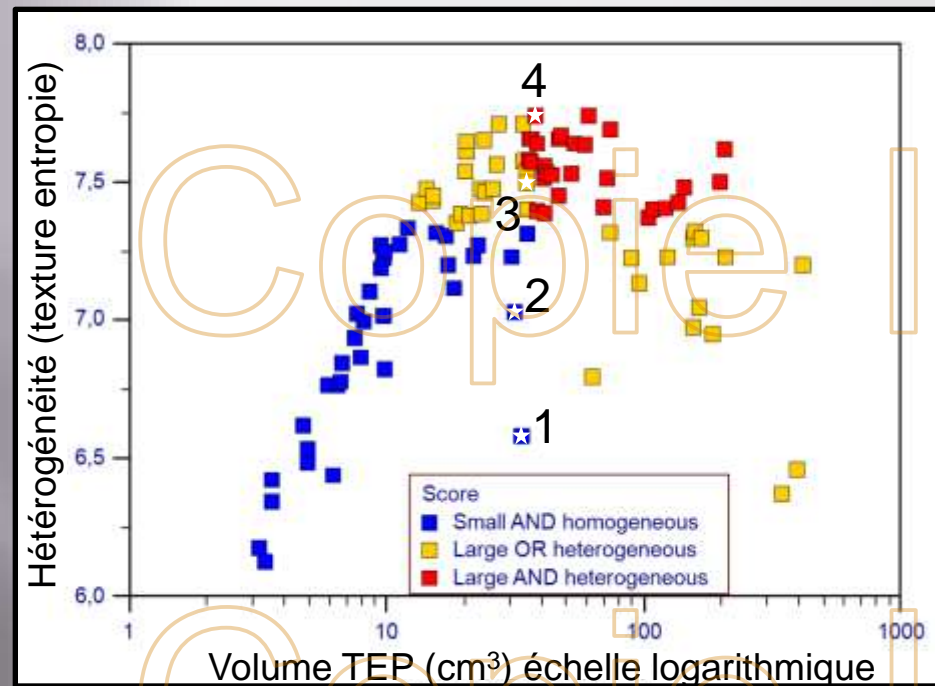
V = 35 E = 7,5



V = 35 E = 7,7

Hétérogénéité ET volume tumoral

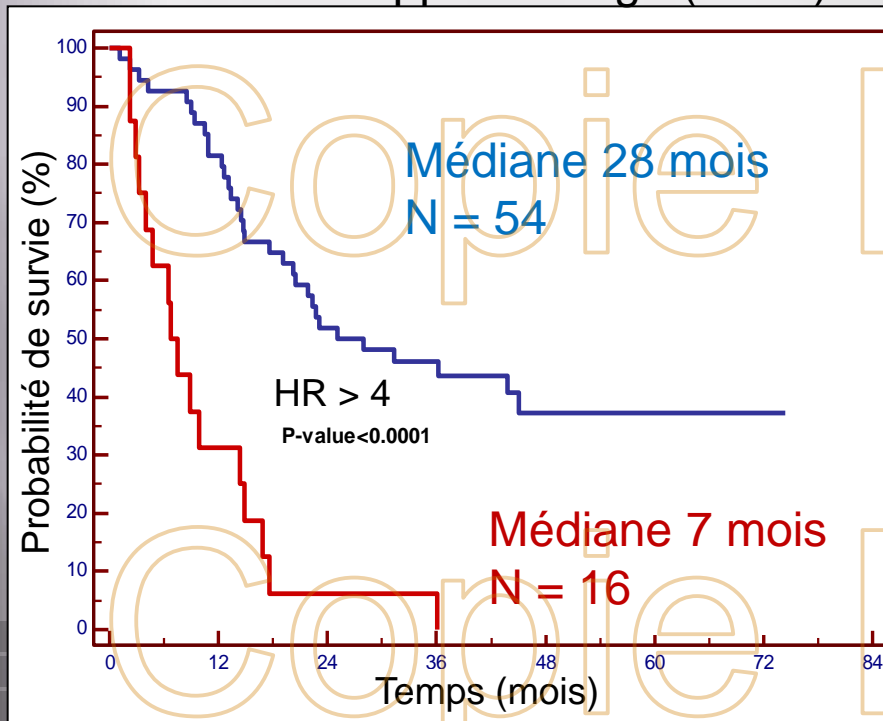
- Complémentarité volume - hétérogénéité TEP



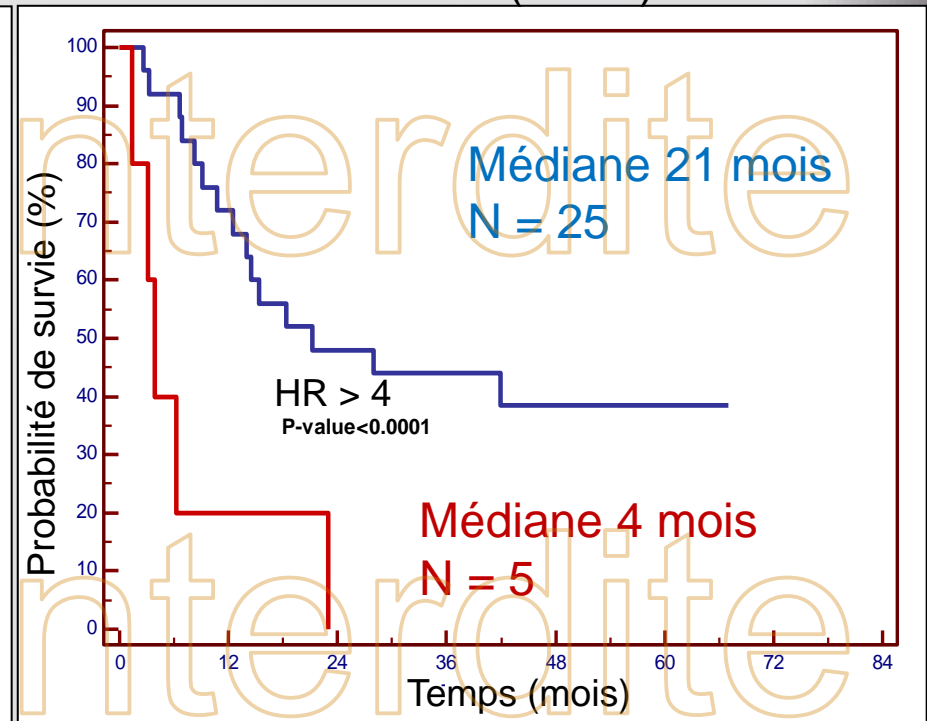
NOMOGRAM: Modélisation multiparamétrique

- Modèle pronostique TEP/TDM combine :
 - Stade, volume TEP, hétérogénéité TEP et TDM

Apprentissage (N=70)



Validation (N=30)

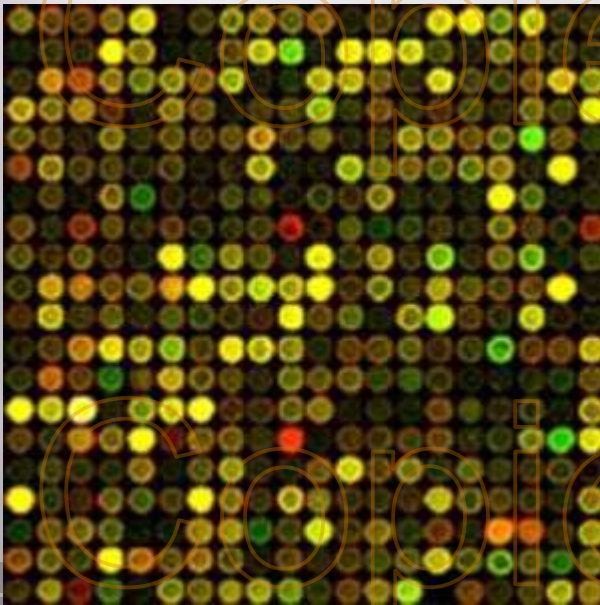


Liens entre physiome et génome

➔ Etudes prospectives en vue d'une personnalisation des traitements

GENOME

Altération de l'expression de gènes (p53, EGFR, VEGF ...)



TEP : Imagerie fonctionnelle PHYSIOME

Signature définie par un ensemble de valeurs sur les paramètres d'hétérogénéité



Hétérogénéité
Locale:
(v_1, v_2, \dots, v_k)
Régionale:
(w_1, w_2, \dots, w_k)



Expression genique ET imagerie

LETTERS

**nature
biotechnology 2007**

Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging

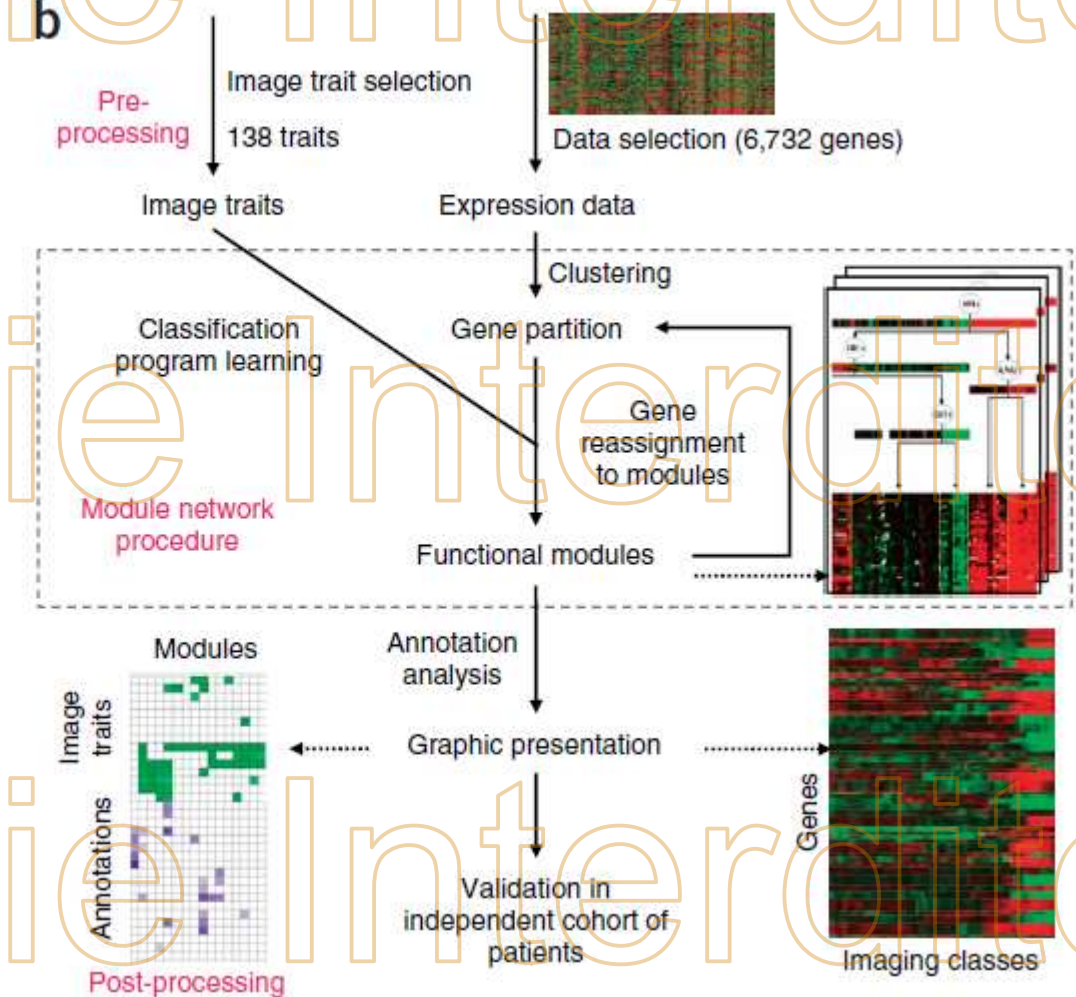
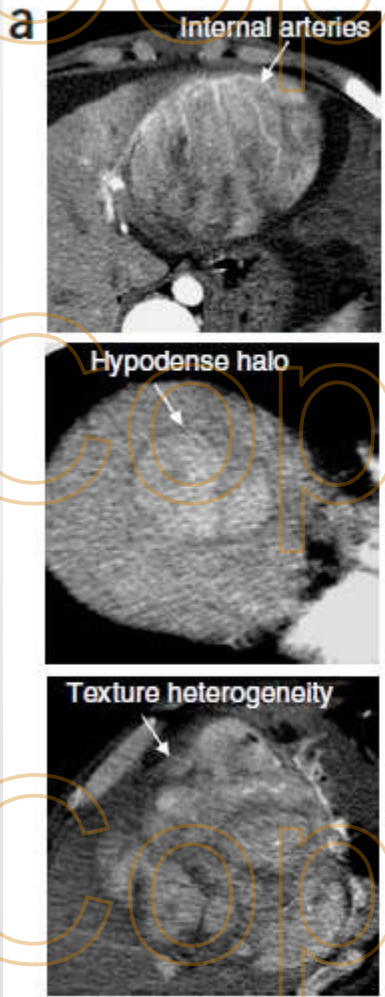
Eran Segal¹, Claude B Sirlin², Clara Ooi⁴, Adam S Adler⁵, Jeremy Gollub⁶, Xin Chen⁸, Bryan K Chan², George R Matcuk⁷, Christopher T Barry³, Howard Y Chang⁵ & Michael D Kuo²

naturebiotechnology

Relation entre expression genique et imagerie

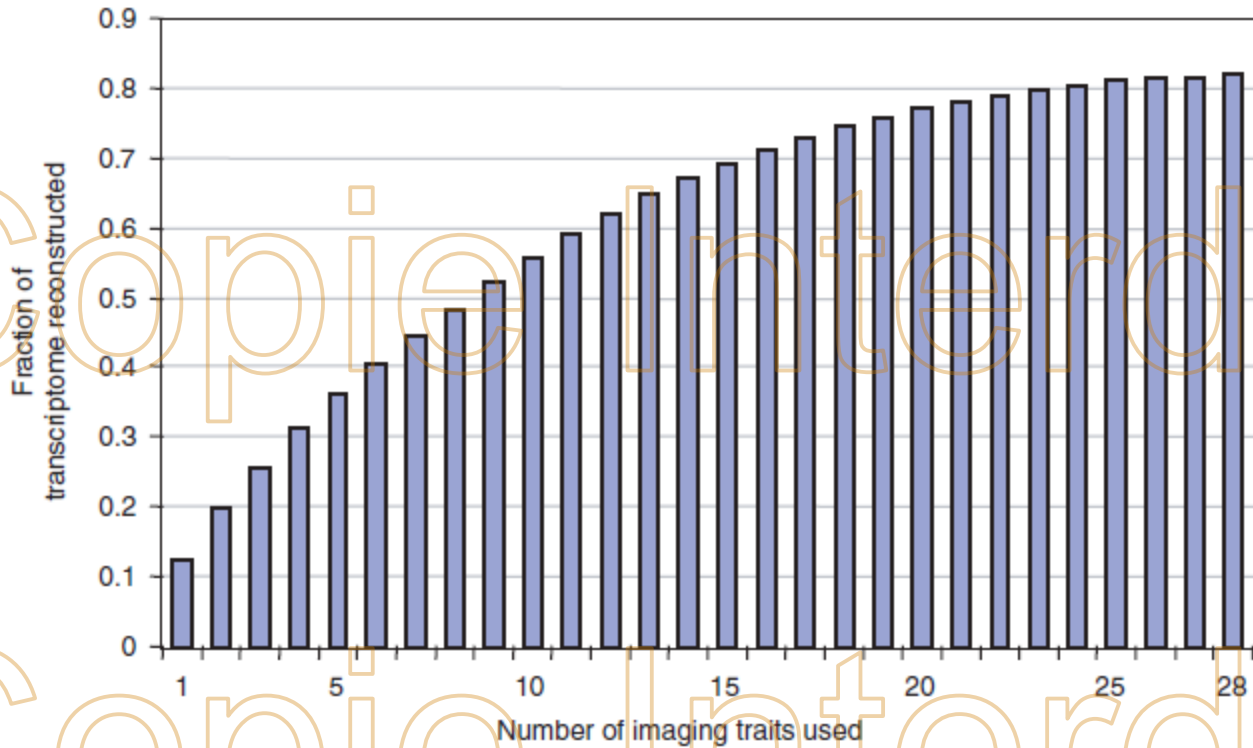
- 28 carcinomes hepatocellulaires
- 3-phase contrast enhanced CT scans; 138 “imaging signatures”
- Gene expression; analyse micro-array

Expression genique ET imagerie



Expression génique ET imagerie

b





Expression génique ET imagerie

nature
COMMUNICATIONS

ARTICLE

Received 25 Nov 2013 | Accepted 29 Apr 2014 | Published 3 Jun 2014

DOI: 10.1038/ncomms5006

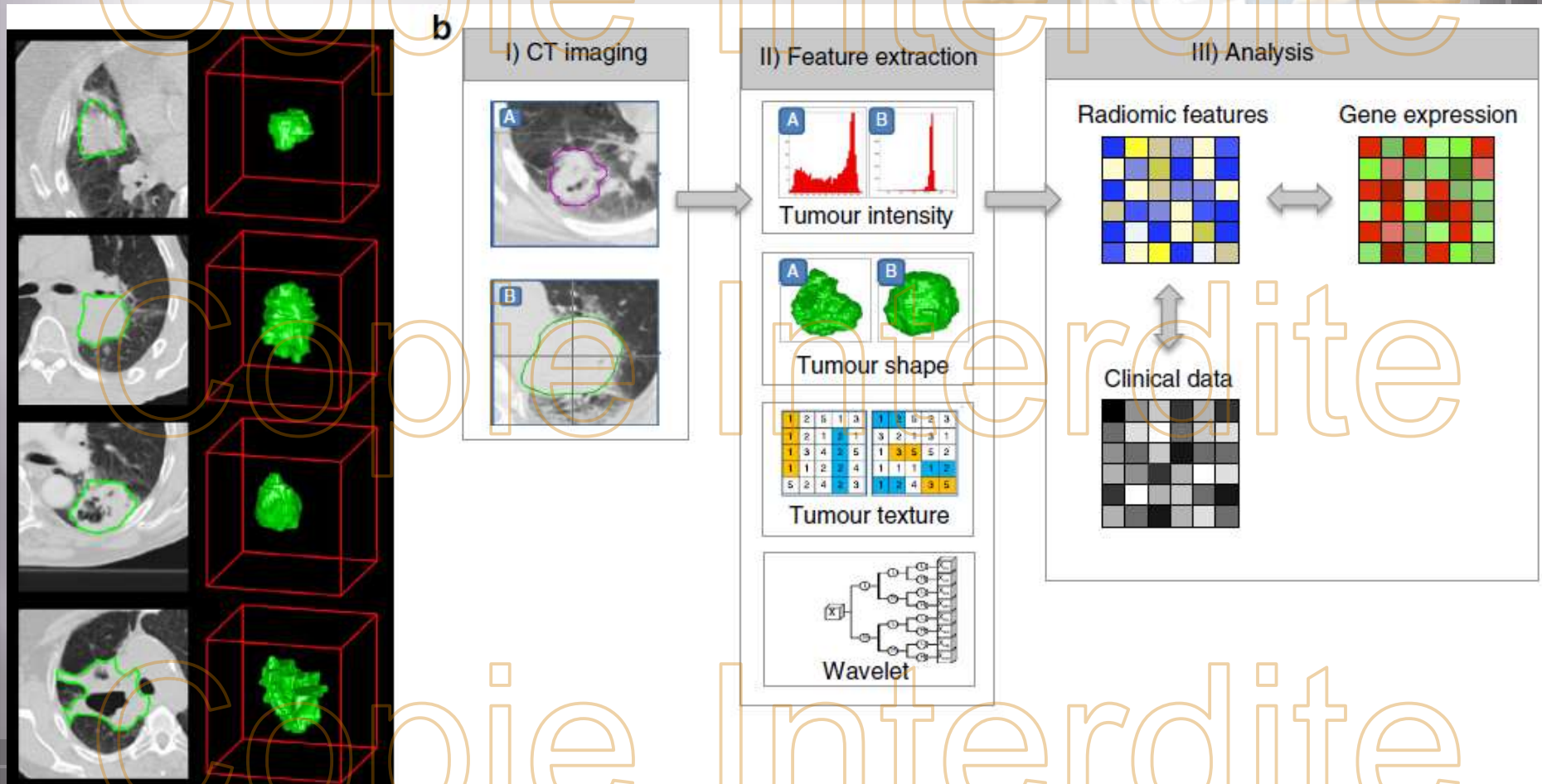
OPEN

Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach

Hugo J.W.L. Aerts^{1,2,3,4,*}, Emmanuel Rios Velazquez^{1,2,*}, Ralph T.H. Leijenaar¹, Chintan Parmar^{1,2}, Patrick Grossmann², Sara Cavalho¹, Johan Bussink⁵, René Monshouwer⁵, Benjamin Haibe-Kains⁶, Derek Rietveld⁷, Frank Hoebbers¹, Michelle M. Rietbergen⁸, C. René Leemans⁸, Andre Dekker¹, John Quackenbush⁴, Robert J. Gillies⁹ & Philippe Lambin¹

Significant associations between image derived texture parameters and gene expression in lung cancer

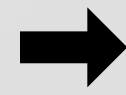
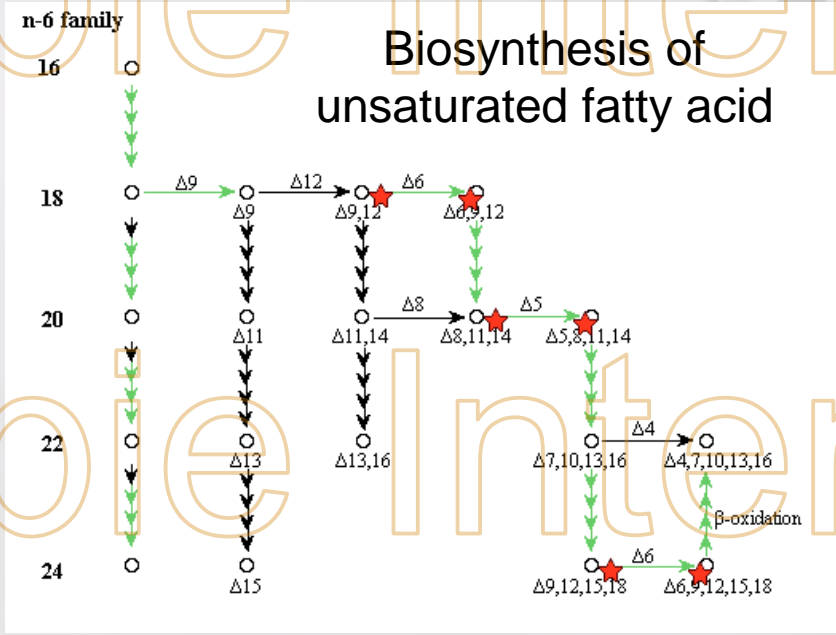
Expression genique ET imagerie





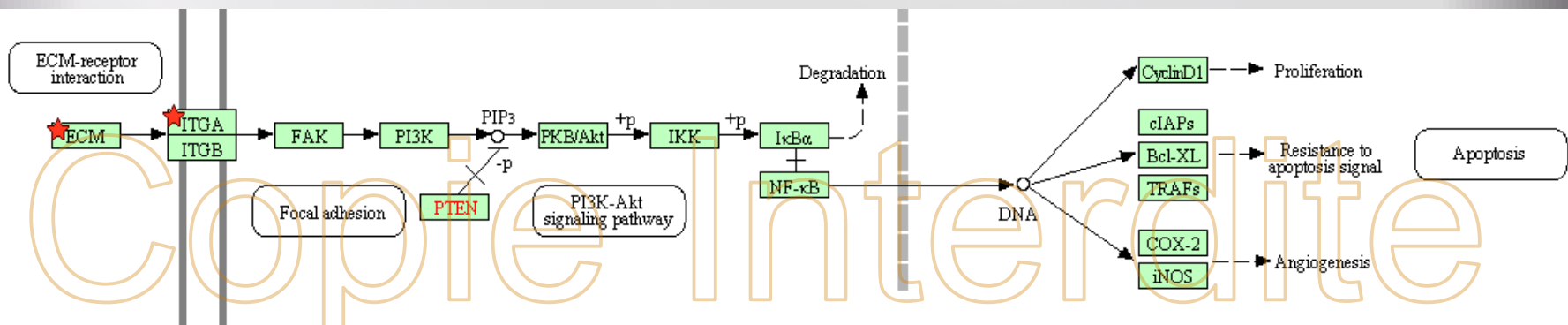
TEP + analyse transcriptomique

Copie Interdite



Dissimilarity
SUV_{SD}
HIE

Entropy
HIE
↑



Conclusions

► Réalité:

- ✓ Faisable
- ✓ Validation technique et paramètres
- ✓ Potentiel de fournir des informations complémentaires aux données contextuelles

► Mythes

- ✓ Hétérogénéité tumorale = volume tumoral
- ✓ Analyse visuelle ou histogramme d'intensité

► Perspectives

- Etudes prospectives, multi-centriques, grand nombre de patients
- Association entre imagerie et biologie/génétique

Merci pour votre attention

