

# ParaPET : Méthode de cartographie 3D des paramètres cinétiques de fixation du $^{18}\text{F}$ FDG en TEP

E. Colard<sup>1</sup>, L. Padovani<sup>2</sup>, S. Delcourt<sup>3</sup>, S. Thureau<sup>1,4</sup>, B. Farman Ara<sup>3</sup>, P. Gouel<sup>5</sup>, I. Gardin<sup>1,5</sup>, P. Vera<sup>1,5</sup>, D. Taïeb<sup>3,6</sup>, D. Barbolosi<sup>7</sup>, S. Hapdey<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>QuantIF, LITIS EA 4108, Université de Rouen

<sup>2</sup>Radiothérapie, CHU La Timone, Marseille

<sup>3</sup>Médecine Nucléaire, CHU La Timone, Marseille

<sup>4</sup>Radiothérapie, Centre Henri Becquerel, Rouen

<sup>5</sup>Médecine Nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen

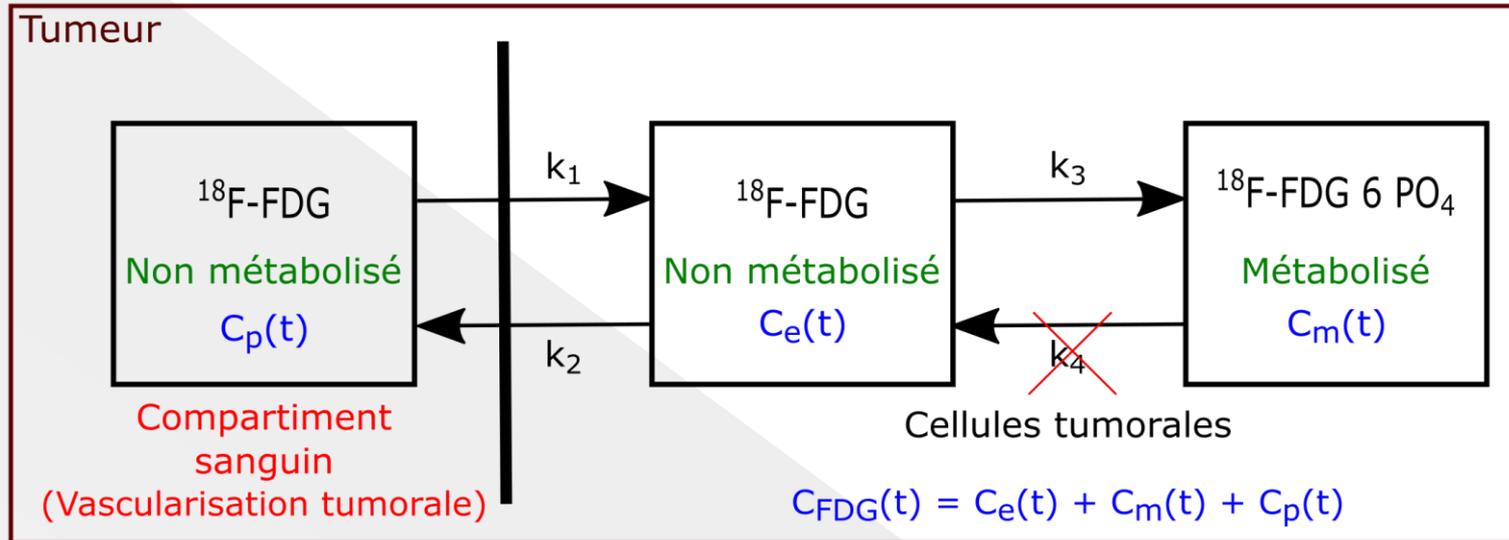
<sup>6</sup>Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED), Marseille

<sup>7</sup>SMARTc, INSERM, UMR CRO2, Université Aix-Marseille

18 Mai 2017

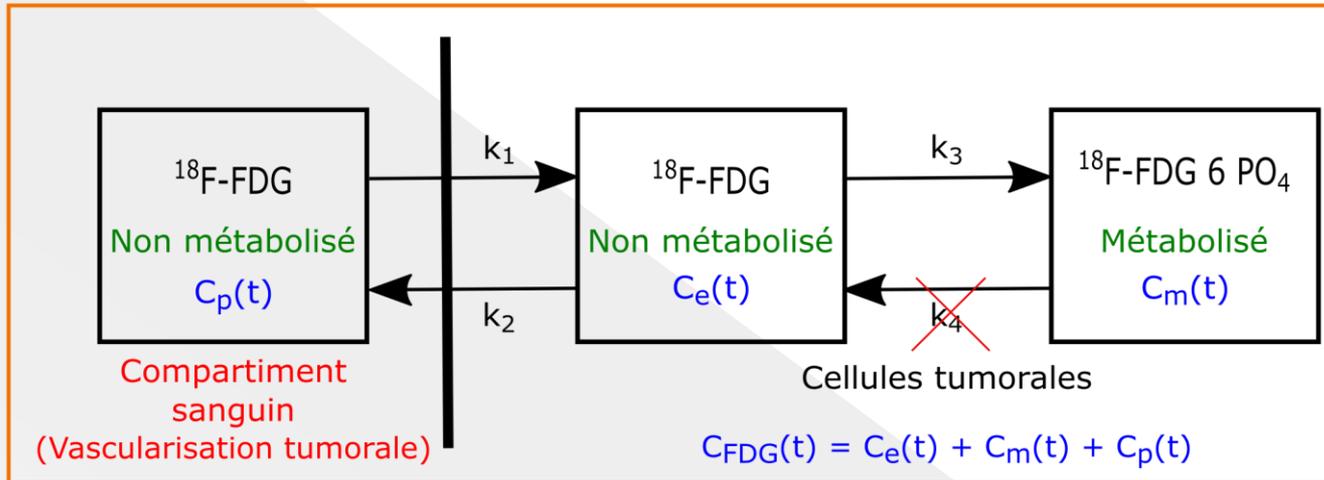
## Objectif

Extraire des paramètres pharmaco-cinétiques quantitatifs à l'échelle du voxel, à des fins de diagnostic et d'évaluation de la réponse au traitement chez des patients atteints de CBNPC

Cinétique du  $^{18}\text{F}$ FDG

- Modèle à 3 compartiments pour l'étude de la cinétique du  $^{18}\text{F}$ FDG (Sokoloff) :
  - $k_1$  et  $k_2$  : constantes d'échange du  $^{18}\text{F}$ FDG entre plasma et tissu
  - $k_3$  : phosphorylation du  $^{18}\text{F}$ FDG en  $^{18}\text{F}$ FDG 6  $\text{PO}_4$

# Le SUV & ses limites

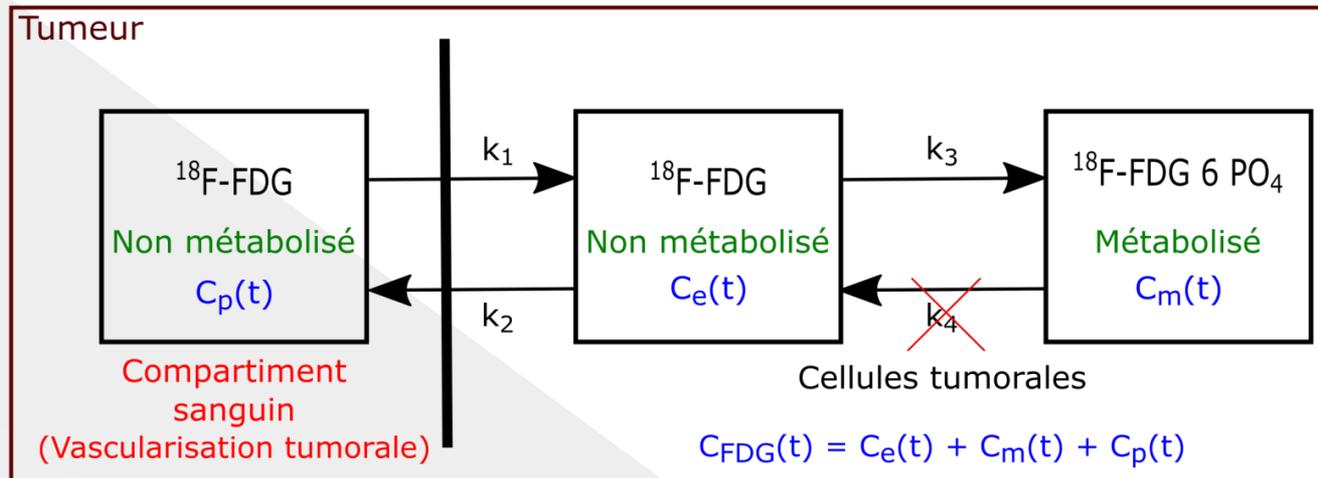


Quantification en routine clinique : le SUV

- Quantification **normalisée** à partir d'une image TEP statique acquise 60 min post-injection
- Mesure de la fixation **globale** du  $^{18}\text{F}$ FDG
- Multiples sources de biais et variabilité :
  - Délai post-injection, paramètres d'acquisition et de reconstructions, ROI de mesure

➔ Variation du SUV de l'ordre de 20% à 50% [Weber, JNM-2015]

# Cinétique du $^{18}\text{F}$ FDG



- Résolution du modèle : 
$$C_{FDG}(t) = K_i \int_0^t C_p(\tau) d\tau + V_p C_p(t)$$

Avec  $K_i$  : débit net entrant de  $^{18}\text{F}$ FDG dans la tumeur où  $K_i = (k_1 \cdot k_2) / (k_2 + k_3)$

$V_p$  : fraction de volume plasmatique dans la région d'intérêt

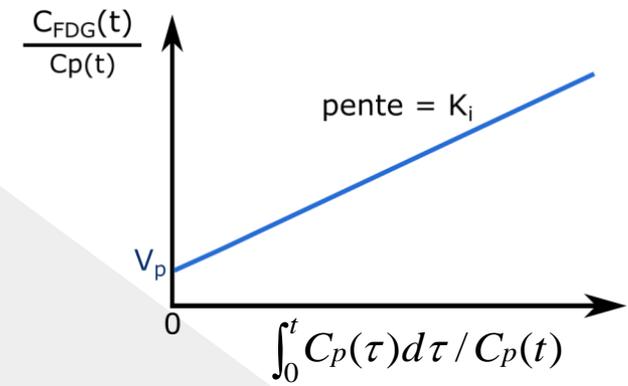
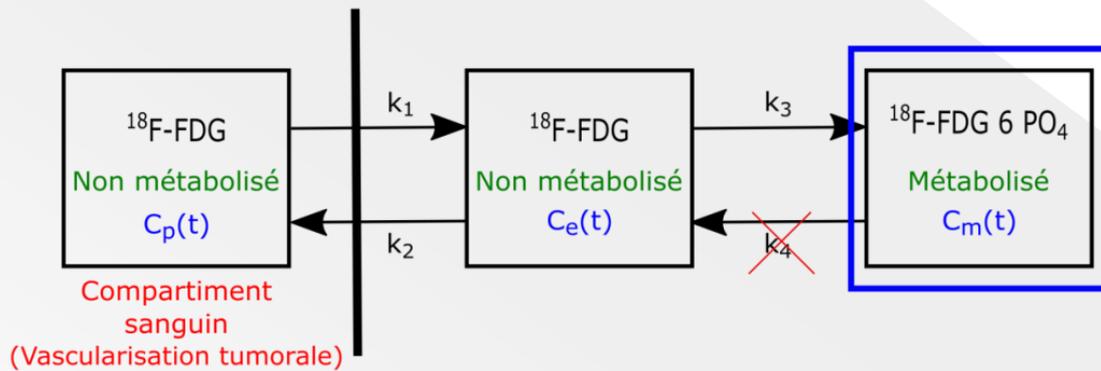
## Données nécessaires :

- $C_{FDG}(t)$  -> acquisition TEP dynamique de 60 min depuis l'injection du  $^{18}\text{F}$ FDG
- $C_p(t)$  -> prélèvements sanguins le long de l'acquisition

# Imagerie paramétrique : Méthodes

- Existence de méthodes de quantification plus élaborées permettant d'accéder à la fraction de <sup>18</sup>F-DG réellement métabolisée.
- **Analyse graphique de Patlak** : le « Gold Standard »

$$\frac{C_{FDG}(t)}{C_p(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V_p$$



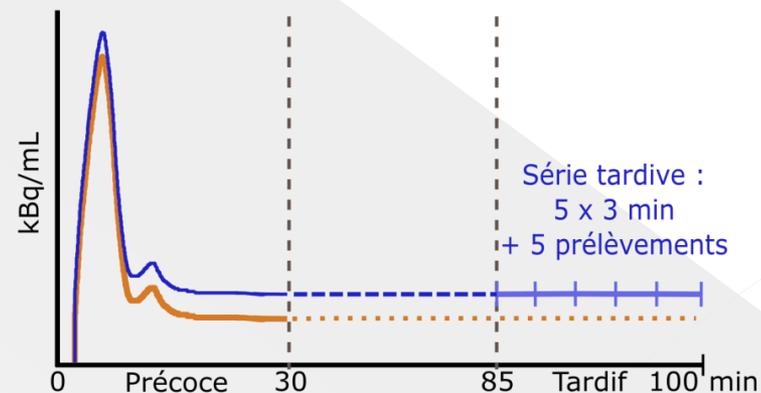
# Imagerie paramétrique : Méthodes

- Existence de méthodes de quantification plus élaborées permettant d'accéder à la fraction de  $^{18}\text{F}$ FDG réellement métabolisée.
- **Analyse graphique de Patlak** : le « Gold Standard »

$$\frac{C_{FDG}(t)}{C_p(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V_p$$

- **Limites :**

- Acquisition TEP dynamique de 45 min (soit 30 min entre le début de l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG + 5 acquisitions tardives de 3 min)
- 5 prélèvements veineux associés aux acquisitions tardives pour ajuster l'amplitude de la courbe  $C_p(t)$



# Imagerie paramétrique : Méthodes

- **Approche statistique de Barbolosi** [MBEC 2016] intégrant une modélisation de l'erreur de mesure des données
  - Estimation de  $[K_i, V_p]$  en minimisant la fonction

$$f(x, y) = \sum_k \left[ x \int_0^{t_k} C_p(\tau) d\tau + y C_p(t_k) - C_{FDG}(t_k) \right]^2$$

**Variabilité des mesures d'activité sanguine**

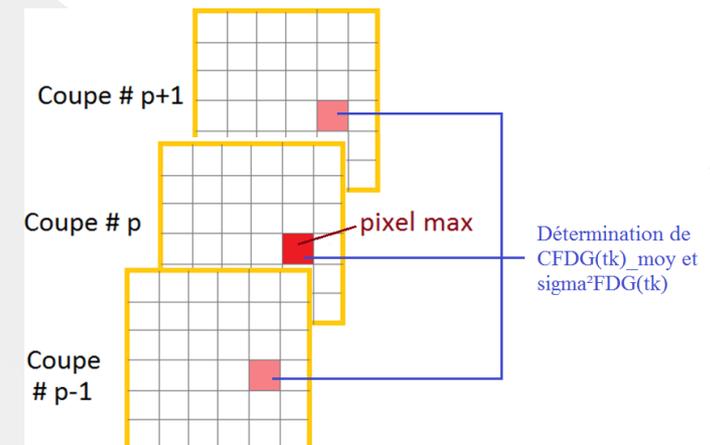
$$C_p(t_k) = \overline{C_p(t_k)} + \varepsilon_p$$

Détermination à partir de multiples comptages des prélèvements sanguins

**Variabilité des mesures d'activité des images TEP**

$$C_{FDG}(t_k) = \overline{C_{FDG}(t_k)} + \varepsilon_{FDG, t_k}$$

Mesure réalisée au point d'activité maximale de la tumeur



# Imagerie paramétrique : Méthodes

- **Approche statistique de Barbolosi** [MBEC 2016] intégrant une modélisation de l'erreur de mesure des données
  - Estimation de  $[K_i, V_p]$  en minimisant la fonction

$$f(x, y) = \sum_k \left[ x \int_0^{tk} C_p(\tau) d\tau + y C_p(tk) - C_{FDG}(tk) \right]^2$$

## **Avantage :**

- 4 acquisitions tardives de 3 minutes + 4 prélèvements sanguins

## **Limite :**

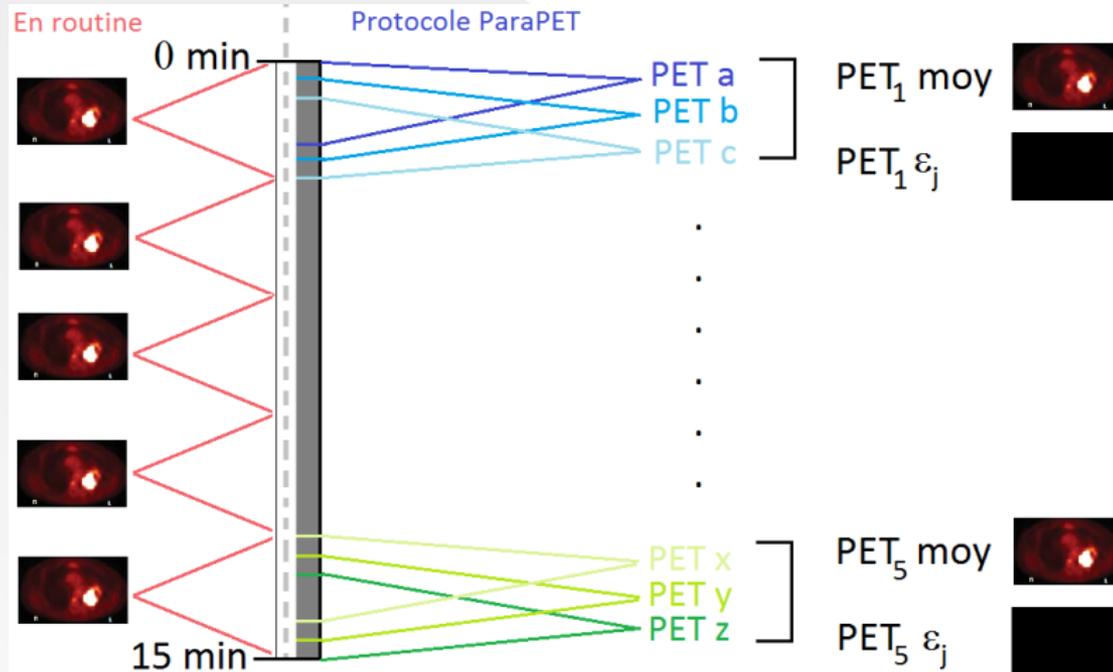
- Un seul couple de paramètres  $[K_i, V_p]$  pour toute la tumeur

# ParaPET

- Méthode ParaPET basée sur les développements de [Barbolosi MBEC 2016]

- Améliorations proposées :

- Nouveau modèle d'estimation des erreurs de mesure  $C_{FDG}(tk)$  utilisant un protocole de reconstructions multiples
  - Génération de 5 images (de 3 minutes) de  $C_{FDG}(tk)$  et de 5 images de l'erreur associée



# ParaPET

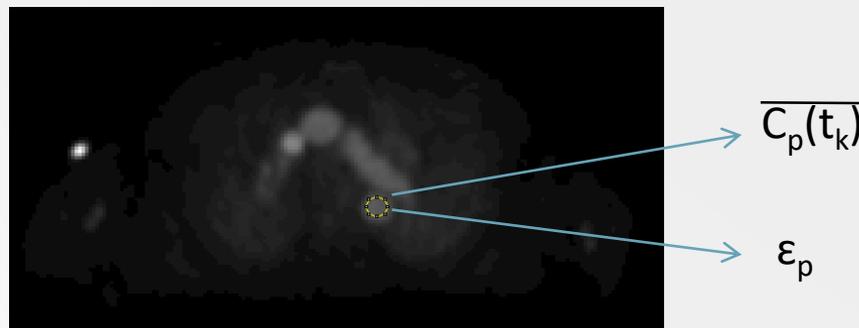
- Méthode ParaPET basée sur les développements de [Barbolosi MBEC 2016]
  - Améliorations proposées :
    - Nouveau modèle d'estimation des erreurs de mesure  $C_{FDG}(tk)$  utilisant un protocole de reconstructions multiples
      - Génération de 5 images (de 3 minutes) de  $\overline{C_{FDG}(tk)}$  et de 5 images de l'erreur associée
      - Résolution statistique de la fonction  $f(x,y)$  à l'échelle du voxel
- ➔ Cartographie 3D des paramètres cinétiques de la lésion étudiée

# ParaPET

- Méthode ParaPET basée sur les développements de [Barbolosi MBEC 2016]
- Améliorations proposées :
  - Nouveau modèle d'estimation des erreurs de mesure  $C_{FDG}(t_k)$  utilisant un protocole de reconstructions multiples
    - Génération de 5 images (de 3 minutes) de  $\overline{C_{FDG}(t_k)}$  et de 5 images de l'erreur associée
    - Résolution statistique de la fonction  $f(x,y)$  à l'échelle du voxel

➔ Cartographie 3D des paramètres cinétiques de la lésion étudiée

- Détermination de  $\overline{C_p(t_k)}$  à partir des images TEP centrées sur l'aorte (pour s'affranchir des prélèvements sanguins) et de l'erreur associée  $\epsilon_p$



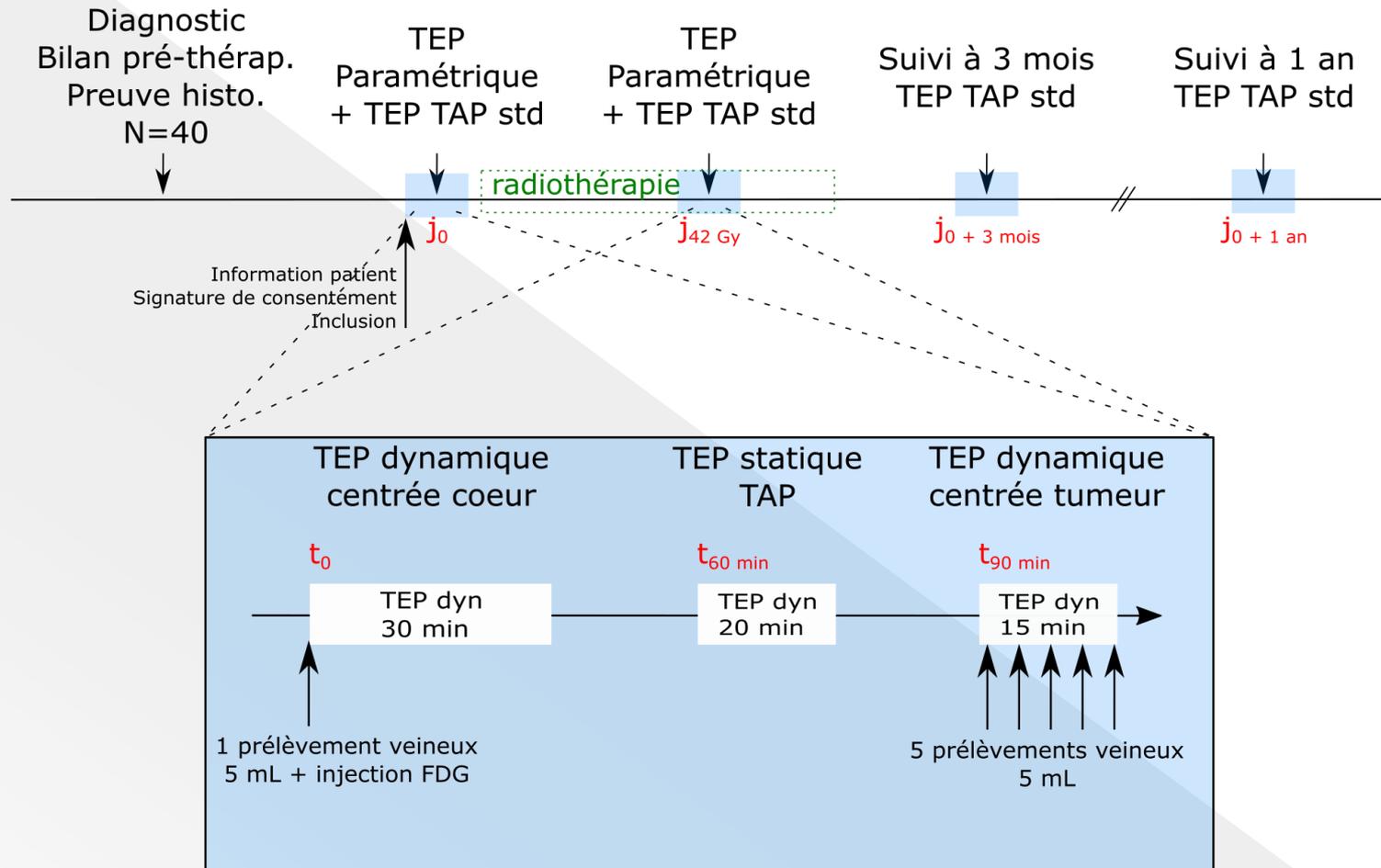
## ParaPET : Schéma de l'étude clinique

- Essai non randomisé bicentrique ParaPET (NCT 02821936)
- Objectif principal : **Evaluer l'intérêt de l'imagerie ParaPET pour le pronostic précoce de récurrence à 1 an, chez des patients atteints de CBNPC traités par radio-chimiothérapie.**
- Informations générales :
  - 40 inclusions prévues (30 initialement)
  - Durée des inclusions : 1 an (débuté en 07/2016) prolongée à 2 ans
  - Suivi des patients : 1 an
- Autorisations :
  - Etude préliminaire : Accords CPP et ANSM reçus le 5/11/2015 et le 03/12/2015 respectivement
  - Etude ancillaire : Amendement accepté le 01/02/2016 par le CPP et le 05/02/2016 par l'ANSM.

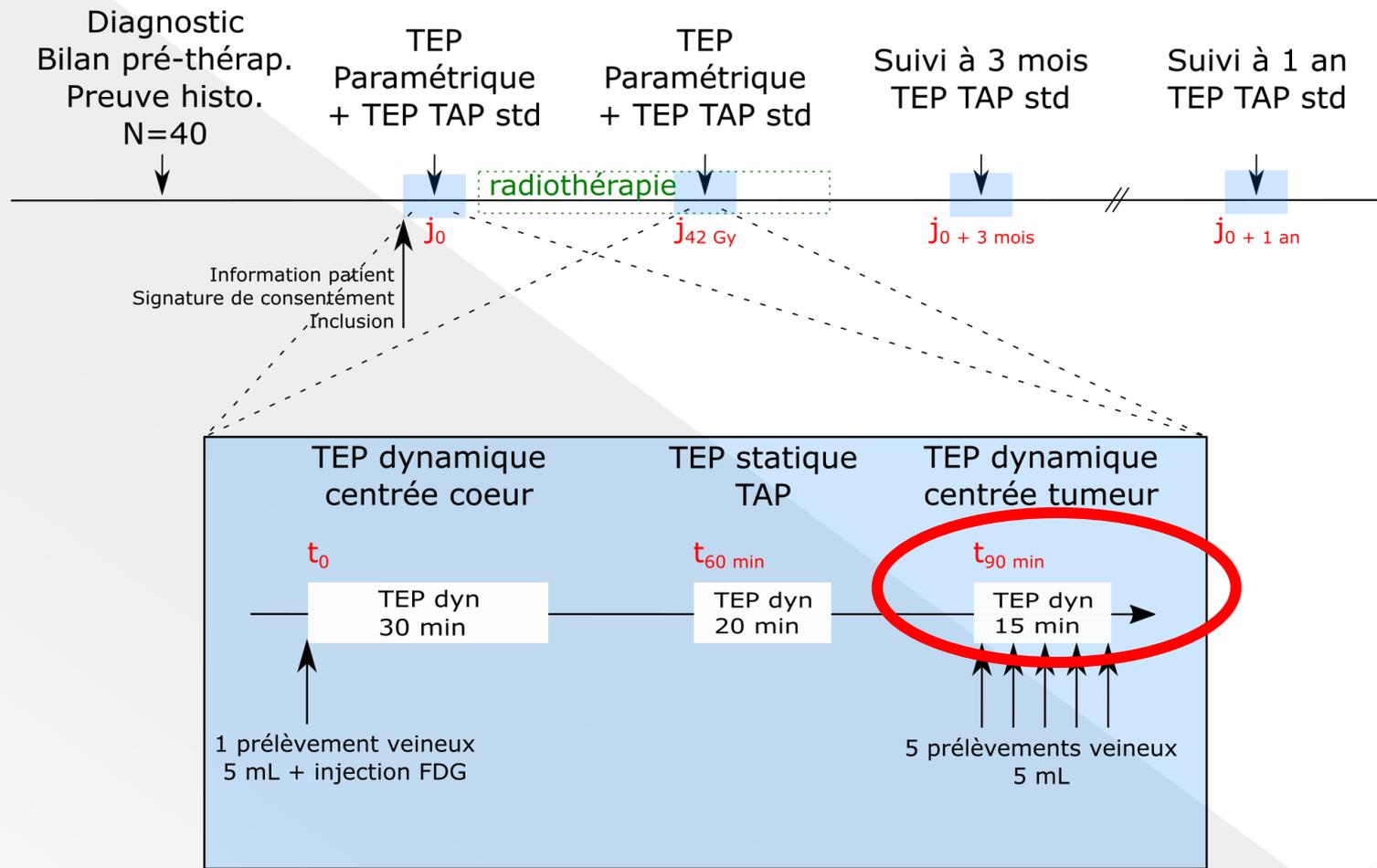
# ParaPET : Schéma de l'étude clinique

- Critères d'inclusion :
  - Age supérieur à 18 ans
  - **CBNPC histologiquement prouvé**
  - Tumeur de stade  $\geq$  IIa
  - Patients relevant d'un **traitement à visée curative par RCT** concomitante ou séquentielle à base de sels de platine
  - TEP<sub>0</sub> au FDG positive

# ParaPET : Schéma de l'étude clinique



# ParaPET : Schéma de l'étude clinique



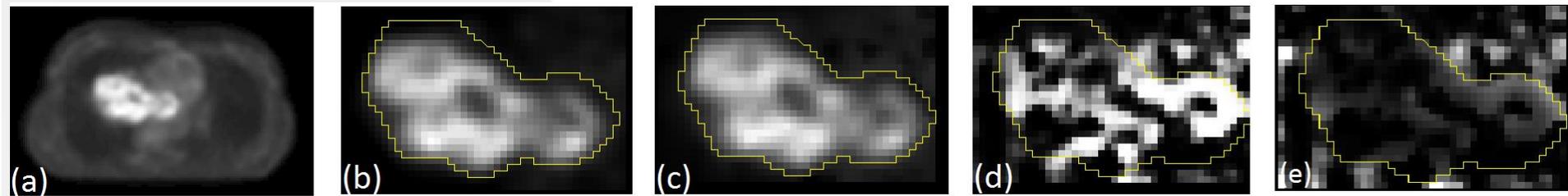
➤ Seule l'acquisition TEP tardive de 15 minutes est nécessaire pour l'implémentation de l'approche ParaPET

## ParaPET : Résultats Préliminaires

- 20 patients inclus (60 % hommes)  
dont 2 exclusions après TEP<sub>0</sub> et 1 inclusion à tort (aucun TEP)
- 11 patients ayant bénéficié d'un TEP 42 Gy (→ **30 examens au total**)
- Âge moyen : 62,5 ± 8,1 ans
- Histologie : 47% ADK ; 37% CE ; 11% C peu différencié ; 5% C malpighien
- Localisation tumeur primitive :
  - droite 74% (sup 42%, moyen 26%, inf 5%)
  - gauche 26% (sup 21%, inf 5%)
- **Taux d'échecs des prélèvements sanguins :**
  - 40% sans prélèvements/inexploitables;
  - 10% avec 1-3 prélèvements;
  - 50% ≥ 4 prélèvements
- Problème d'imagerie pour 7/30 examens (23%)  
→ **14 examens exploitables** (données TEP et prélèvements exploitables)

# ParaPET : Résultats Préliminaires

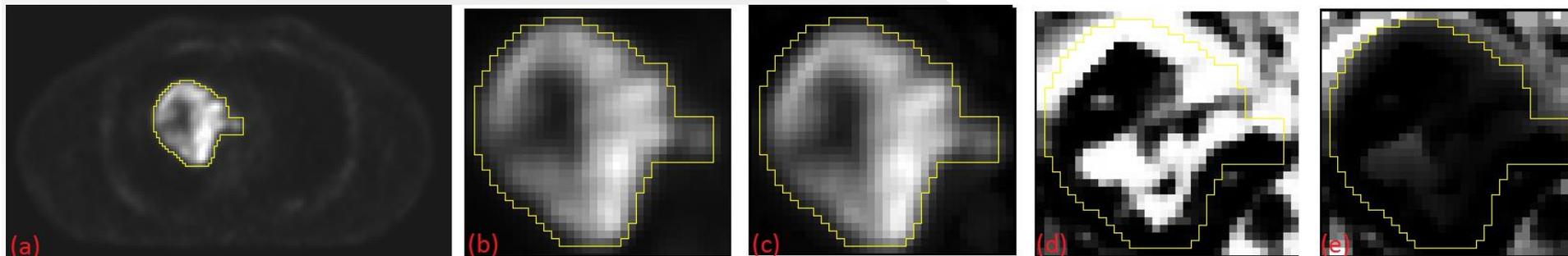
Exemple d'images TEP standard (a et b) et des paramètres  $K_i$  (c),  $V_p$  (d) et T80 (e) (paramètre d'intérêt proposé par Barbolosi et al.) générées par la méthode ParaPET



Au voxel d'intensité max :  $K_i = 0,0436 \text{ min}^{-1}$

$V_p = 0,302$

$T_{80} = 1,2 \text{ min}$



Au voxel d'intensité max :  $K_i = 0,0712 \text{ min}^{-1}$

$V_p = 0,949$

$T_{80} = 15,8 \text{ min}$

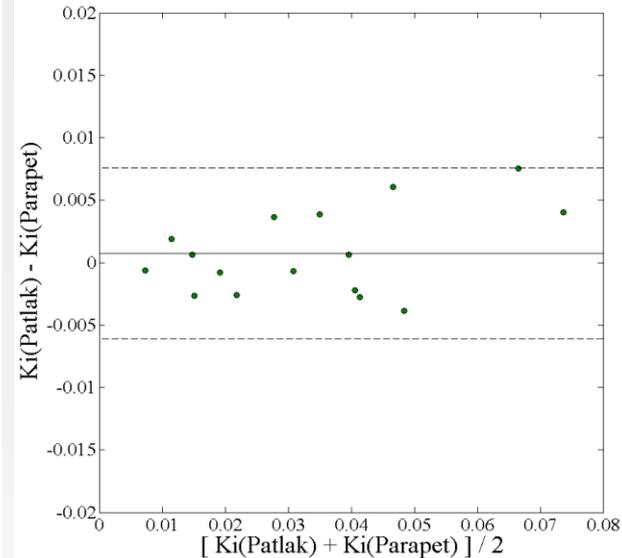
# ParaPET : Résultats Préliminaires

- 8 examens traités => 16 lésions
- Comparaison du paramètre  $K_{i-ParaPET}$  et  $K_{i-Barbolosi}$  (avec ou sans prélèvements) vs.  $K_{i-Patlak}$  (la référence)

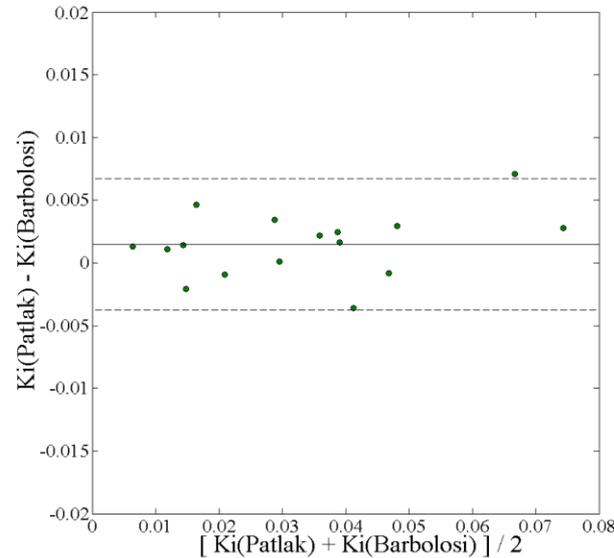
Erreur vs Patlak	Erreur moyenne (%) ± SD	Coeff. de corrélation de Spearman
<b>ParaPET</b>	<b>- 0,2 ± 10,2 %</b>	<b>0,991</b>
<b>Barbolosi</b>	- 4,9 ± 9,8 %	0,974
<b>Barbolosi sans prlvmts</b>	- 1,3 ± 15,5 %	0,953

# ParaPET : Résultats Préliminaires

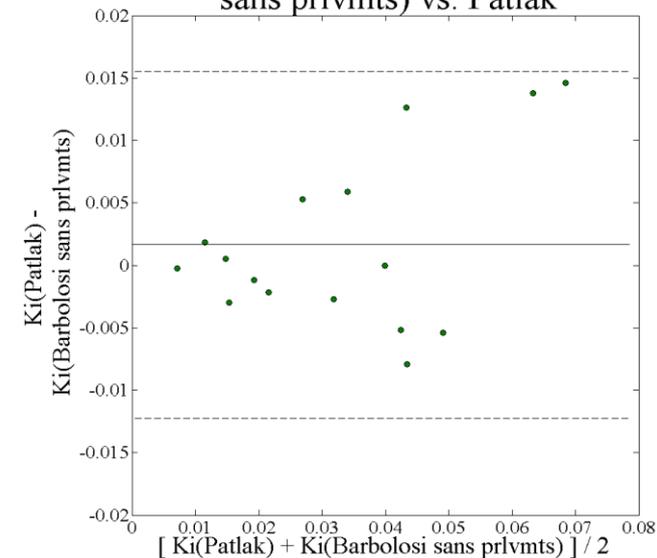
(a) Bland-Altman plot Parapet vs. Patlak



(b) Bland-Altman plot Barbolosi vs. Patlak



(c) Bland-Altman plot (Barbolosi sans prlvmts) vs. Patlak



- ParaPET : biais systématique le plus faible ( $\text{biais}_{\text{moyen}} < 10^{-3}$ ) avec intervalle de confiance à 95 % [ $-6 \cdot 10^{-3}$  ;  $8 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ]
- Résultats  $K_{i\text{-ParaPET}}$  vs  $K_{i\text{-Patlak}}$  non statistiquement différents

## Conclusions et Perspectives

- Proposition d'une nouvelle approche pour l'obtention d'images 3D des paramètres cinétiques de captation du  $^{18}\text{F}$ FDG
  - Une acquisition TEP dynamique de durée limitée (15 minutes), sans prélèvements veineux.
  - Facilement implémentable en routine clinique
- **Perspectives et Améliorations :**
  - Répondre aux questions cliniques du protocole :
    - Intérêt pronostique sur la récurrence à 1 an
    - Intérêt de l'imagerie per-thérapeutique pour la détection de récurrence locale
  - Optimisation du temps de calcul
  - Automatisation de la détermination de  $C_p(t)$

**Merci pour votre attention**