

Caractérisation de l'hétérogénéité intra tumorale en imagerie TEP pour la prédiction de la réponse thérapeutique : impact de la méthode de segmentation et de la correction des effets de volumes partiels

MATHIEU HATT^{1*}, FLORENT TIXIER^{1,2*}, CATHERINE CHEZE LE REST^{1,3}, DIMITRIS VISVIKIS¹

¹ Laboratoire du Traitement de l'Information Médicale (LaTIM) INSERM UMR 1101, Brest, France

² INSERM UMR 1078, Brest, France

³ Département de médecine nucléaire, CHU Milétrie, Poitiers, France

hatt@univ-brest.fr, florent.tixier@univ-brest.fr, Catherine.CHEZE-LE-REST@chu-poitiers.fr, dimitris@univ-brest.fr

* les deux premiers auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail

Thème – T6 Applications – T6.3 Bio-ingénierie et sciences de la vie

Problème traité – La caractérisation de l'hétérogénéité intra tumorale du traceur en imagerie TEP pour les applications de suivi thérapeutique en oncologie a fait l'objet de nombreuses études récentes. L'utilisation, en particulier, de l'analyse de texture pour quantifier cette hétérogénéité a montré des résultats prometteurs pour la prédiction de la réponse thérapeutique. Toutefois il n'a pas encore été évalué dans quelle mesure ces paramètres de textures dépendent ou non de la précision de l'étape de segmentation du volume tumoral et des effets de volume partiel (majeurs en imagerie TEP) dus à la résolution spatiale limitée de l'imageur.

Originalité – Ce travail est le premier à évaluer la dépendance de différents paramètres quantitatifs caractérisant l'hétérogénéité tumorale en imagerie TEP issus de l'analyse de texture, à la méthode utilisée pour définir le volume tumoral à analyser ainsi que les effets de volume partiel (en considérant l'image corrigée ou non).

Résultats – Ce travail fournit une analyse fine de la dépendance de plusieurs paramètres de texture qui ont été proposés, mettant en valeur de grandes disparités de robustesse à la méthode de segmentation du volume tumoral et des effets de volume partiel. Ce travail a permis d'identifier quels paramètres sont susceptibles d'être extraits des images TEP sans avoir à se soucier des étapes de pré traitement et d'analyse des images, et lesquels doivent être extraits uniquement à partir d'images corrigées et de volumes tumoraux définis avec précision et robustesse.

1 Introduction

La caractérisation de l'hétérogénéité intra tumorale du radiotracer injecté en imagerie de Tomographie d'Emission de Positons (TEP) fait l'objet de nombreux travaux récents. Elle présente un intérêt clinique car cette hétérogénéité a été associée à des caractéristiques physiologiques telles que l'hypoxie, la nécrose ou la vascularisation qui peuvent être des causes d'échec de certains traitements de radiothérapie et/ou de chimiothérapie¹. Différentes techniques ont été récemment proposées afin de quantifier cette hétérogénéité intra tumorale sur les images TEP. De la plus simple à la plus avancée, on peut citer l'analyse visuelle², le coefficient de variation des intensités des voxels³, l'aire sous la courbe des histogrammes cumulés (CHAUC)⁴ et l'analyse de textures⁵. Cette dernière a déjà démontré pouvoir fournir des paramètres quantitatifs d'intérêt clinique notamment en termes de prédiction de la réponse thérapeutique ou de facteur pronostique dans différents types de cancer⁶. Il a de plus été démontré que parmi les nombreux paramètres de textures locales et régionales qu'il est possible de calculer, un certain nombre restreint seulement sont caractérisés par une robustesse suffisante aux variations de protocoles cliniques d'acquisition et de paramètres des algorithmes itératifs de reconstruction des images⁷. De façon similaire, un certain nombre seulement de paramètres sont caractérisés par une reproductibilité physiologique suffisante⁸. Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la dépendance de ces paramètres déjà démontrés comme robustes et reproductibles, à la méthode de définition du volume tumoral, ainsi qu'au pré traitement éventuel consistant à corriger les effets de volume partiel dans l'image.

2 Matériel et méthodes

2.1 Patients

Une cohorte de 50 patients traités entre 2004 et 2008 au CHRU Morvan de Brest et souffrant d'un cancer localement avancé de l'œsophage a été analysée rétrospectivement pour cette étude. Chaque patient a bénéficié d'un examen TEP/TDM au ¹⁸F-FDG sur un scanner Philips avant traitement par radiochimiothérapie. La réponse thérapeutique a ensuite été définie par comparaison entre les examens cliniques pré et post traitement (1 mois après la fin de la radiochimiothérapie) suivant les critères RECIST⁹.

2.2 Analyse des images

Chaque image TEP prétraitement a tout d'abord été corrigée pour la correction des effets de volume partiel avec une méthode de déconvolution itérative avec débruitage dans le domaine spatio-fréquentiel des ondelettes, précédemment validée pour l'imagerie fonctionnelle d'émission¹⁰. Afin d'évaluer l'impact de la technique de détermination du volume fonctionnel dont l'hétérogénéité sera caractérisée, nous avons comparé trois techniques connues pour leurs performances croissantes en termes de précision et de robustesse : un seuillage fixe à 42% de l'intensité maximale (SF₄₂)¹¹, un seuillage adaptatif (SA) prenant en compte le niveau de fixation physiologique du médiastin¹², et enfin un algorithme automatique fondé sur une analyse statistique et flou des voxels, l'algorithme FLAB (*Fuzzy Locally Adaptive Bayesian*)¹³. Une fois les volumes fonctionnels définis, l'analyse de texture a été appliquée afin de fournir les paramètres quantitatifs d'hétérogénéité suivants : entropie (E), homogénéité (H), dissimilarité (D), variabilité d'intensité (VI), variabilité de taille de zones (VTZ) et régions de hautes intensités (RHI). Ces paramètres sont ceux ayant précédemment été identifiés comme suffisamment robustes⁷ et reproductibles⁸. Le volume métabolique actif (VMA) et le SUV (*standardized uptake value*) moyen (SUV_{moyen}) au sein du VMA ont été également analysés pour comparaison.

2.3 Analyse statistique

Les résultats obtenus par l'algorithme FLAB (le plus précis et robuste) sur l'image TEP non corrigée ont été choisis comme référence. La variabilité par rapport à cette référence des deux autres techniques de segmentation d'une part, et de la correction des effets de volume partiel d'autre part, a été quantifiée par analyse de Bland-Altman en reportant la moyenne \pm l'écart-type (ET) des différences, ainsi que les limites de reproductibilité hautes et basses (LRH et LRB). L'impact sur la valeur prédictive associée à chaque paramètre pour identifier les non répondeurs a été évalué avec comme figure de mérite l'aire sous la courbe (ASC) ROC (*receiver operating characteristics*).

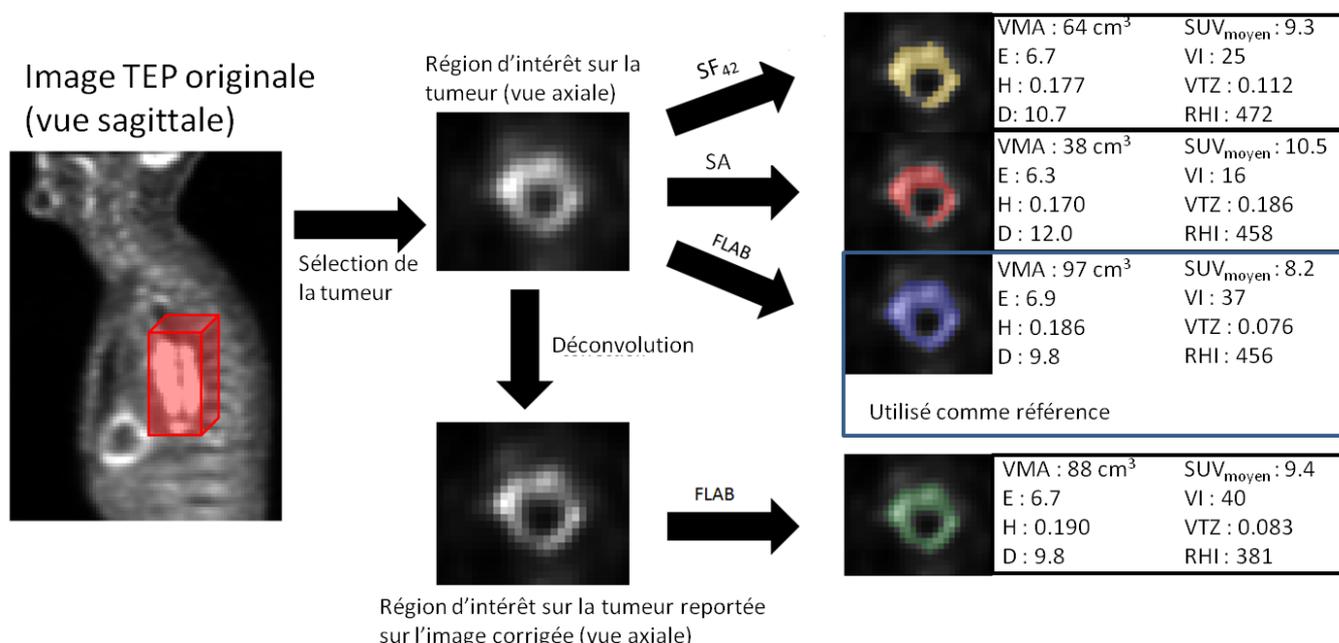


Figure 1 : illustration du processus de l'analyse sur un exemple de patient

3 Résultats

Une grande disparité de robustesse à la segmentation comme aux effets de volume partiel a été observée parmi les paramètres considérés (table 1). Les paramètres d'hétérogénéité étaient plus sensibles à la segmentation qu'aux effets de volume partiels. Les paramètres les moins dépendants étaient E, H et RHI (entre ± 15 et 50% de variabilité). Les plus sensibles (outre VMA), VI et VTZ, avec des variabilités atteignant ± 90 à 100%.

Tab 1 : Analyse de Bland-Altman (variabilité par rapport à la référence : segmentation FLAB sur image non corrigée)

| Paramètre | SF ₄₂ | | | SA | | | Déconvolution | | |
|----------------------|----------------------|---------|---------|----------------------|---------|---------|----------------------|---------|---------|
| | moyenne \pm ET (%) | LRH (%) | LRB (%) | moyenne \pm ET (%) | LRH (%) | LRB (%) | moyenne \pm ET (%) | LRH (%) | LRB (%) |
| SUV _{moyen} | -1 \pm 20.7 | -41.5 | 39.6 | 5.2 \pm 21.1 | -36.2 | 46.7 | 16.9 \pm 8.7 | -0.2 | 34 |
| VMA | 7.1 \pm 52 | -94.9 | 109.1 | -18.4 \pm 49.4 | -115.1 | 78.3 | -14.4 \pm 19.2 | -32.0 | 23.2 |
| E | 1.5 \pm 9.4 | -16.9 | 19.9 | -4.3 \pm 12.6 | -28.9 | 20.3 | -4.6 \pm 5.3 | -15.0 | 5.7 |
| H | 4.7 \pm 22.1 | -38.7 | 48 | -3.7 \pm 19.9 | -42.8 | 35.4 | 4.2 \pm 10.9 | -17.1 | 25.5 |
| D | -5.3 \pm 28 | -60.1 | 49.5 | 4.9 \pm 22.6 | -39.3 | 49.1 | -3.2 \pm 11.4 | -25.5 | 19.1 |

| | | | | | | | | | |
|-----|-----------|--------|-------|-----------|--------|-------|------------|-------|------|
| VI | 7±50.1 | -91.1 | 105.1 | -16.2±47 | -108.4 | 76 | 0.2±19.9 | -38.8 | 39.2 |
| VTZ | -6.5±48.9 | -102.3 | 89.4 | 17.8±46.9 | -74.2 | 109.8 | 3.3±47.9 | -90.7 | 97.3 |
| RHI | -4.6±19.8 | -43.5 | 34.3 | 3.7±24.7 | -44.6 | 52.1 | -20.6±18.8 | -57.5 | 16.3 |

Il y avait 14 non répondants et 36 répondants. En termes d'impact sur la valeur prédictive, bien que certains paramètres fussent très sensibles à la segmentation ou à la déconvolution, cela n'eut que peu d'impact sur la valeur prédictive du paramètre, comme le montrent les valeurs d'ASC dans la table 2. Les deux seuls paramètres pour lesquels une différence significative a été observée sont VTZ et RHI après déconvolution ($p < 0.04$).

Tab 2 : Valeur prédictive (ASC ROC) pour l'identification des répondants

| Paramètres | SF ₄₂ | SA | FLAB | déconvolution |
|----------------------|------------------|------|------|---------------|
| SUV _{moyen} | 0.66 | 0.65 | 0.64 | 0.60 |
| VMA | 0.84 | 0.87 | 0.89 | 0.87 |
| E | 0.84 | 0.86 | 0.88 | 0.85 |
| H | 0.74 | 0.82 | 0.86 | 0.87 |
| D | 0.74 | 0.81 | 0.85 | 0.88 |
| VI | 0.85 | 0.87 | 0.90 | 0.88 |
| VTZ | 0.66 | 0.70 | 0.72 | 0.86 |
| RHI | 0.59 | 0.65 | 0.65 | 0.83 |

4 Conclusion

Nous avons identifié plusieurs paramètres de textures comme l'entropie ou l'homogénéité qui peuvent être extraits avec fiabilité sans impact de la correction des effets de volume partiel ou bien de la méthode utilisée pour segmenter le volume tumoral fonctionnel. D'autres paramètres nécessitent au contraire une méthode robuste de segmentation et sont susceptibles de donner des résultats significativement différents suivant qu'ils sont extraits de l'image originale ou de l'image déconvoluée.

Références

1. S. Basu, T. C. Kwee, R. Gatenby, B. Saboury, D. A. Torigian and A. Alavi, "Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011).
2. T. R. Miller, E. Pinkus, F. Dehdashti and P. W. Grigsby, "Improved prognostic value of 18F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer," *J Nucl Med* **44**, 192-197 (2003).
3. I. El Naqa, P. Grigsby, A. Apte, E. Kidd, E. Donnelly, D. Khullar, S. Chaudhari, D. Yang, M. Schmitt, R. Laforest, W. Thorstad and J. O. Deasy, "Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes," *Pattern Recognit* **42**, 1162-1171 (2009).
4. F. H. van Velden, P. Cheebsumon, M. Yaqub, E. F. Smit, O. S. Hoekstra, A. A. Lammertsma and R. Boellaard, "Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011).
5. F. Tixier, C. C. Le Rest, M. Hatt, N. Albarghach, O. Pradier, J. P. Metges, L. Corcos and D. Visvikis, "Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer," *J Nucl Med* **52**, 369-378 (2011).
6. S. Chicklore, V. Goh, M. Siddique, A. Roy, P. K. Marsden and G. J. Cook, "Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **40**, 133-140 (2013).
7. P. E. Galavis, C. Hollensen, N. Jallow, B. Paliwal and R. Jeraj, "Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters," *Acta Oncol* **49**, 1012-1016 (2010).
8. F. Tixier, M. Hatt, C. Cheze Le Rest, A. Le Pogam, L. Corcos and D. Visvikis, "Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET imaging," *Journal of Nuclear Medicine* **in press** (2012).
9. P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer, J. Wanders, R. S. Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M. Van Glabbeke, A. T. van Oosterom, M. C. Christian and S. G. Gwyther, "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada," *J Natl Cancer Inst* **92**, 205-216 (2000).
10. N. Bousson, C. Cheze Le Rest, M. Hatt and D. Visvikis, "Incorporation of wavelet-based denoising in iterative deconvolution for partial volume correction in whole-body PET imaging," *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **36**, 1064-1075 (2009).
11. Y. E. Erdi, O. Mawlawi, S. M. Larson, M. Imbriaco, H. Yeung, R. Finn and J. L. Humm, "Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding," *Cancer* **80**, 2505-2509 (1997).
12. U. Nestle, S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, C. Sebastian-Welsch, D. Hellwig, C. Rube and C. M. Kirsch, "Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer," *J Nucl Med* **46**, 1342-1348 (2005).
13. M. Hatt, C. Cheze le Rest, A. Turzo, C. Roux and D. Visvikis, "A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET," *IEEE Trans Med Imaging* **28**, 881-893 (2009).