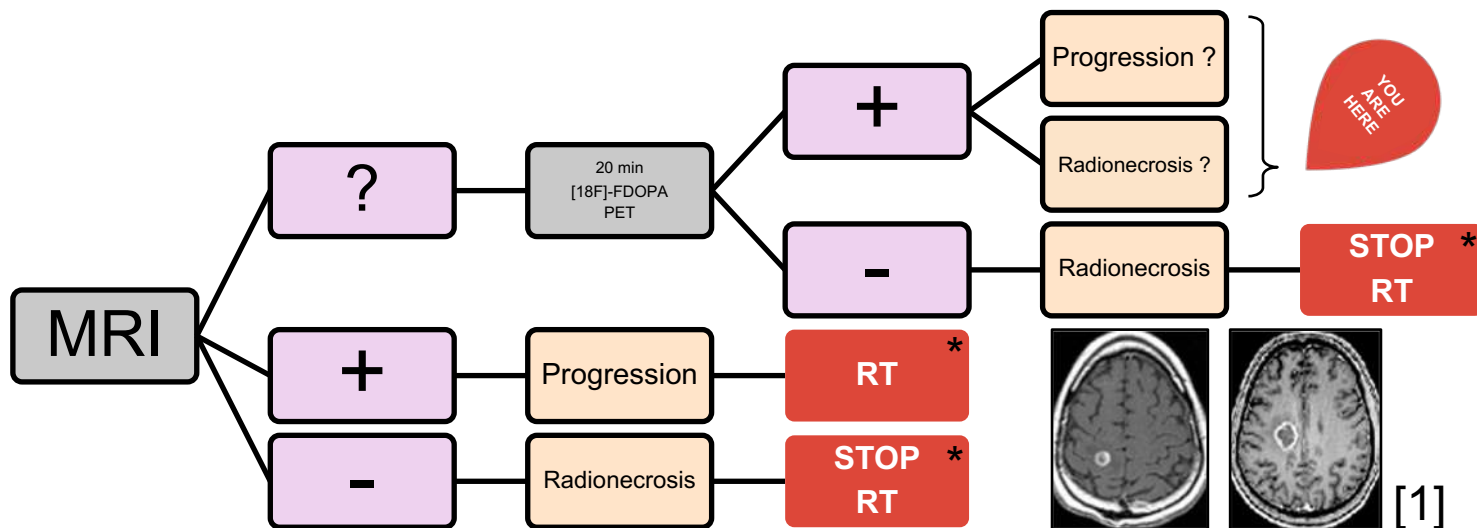


Cartes de décision radiomiques révélant des patterns discriminants entre la progression et la nécrose radio-induite en TEP statique et en double temps [18F]-FDOPA pour des patients atteints de gliomes

- Etat des lieux
- Cartes de décision : méthodes : RDM
- Caractéristiques radiomiques
- Résultats
- Discussion

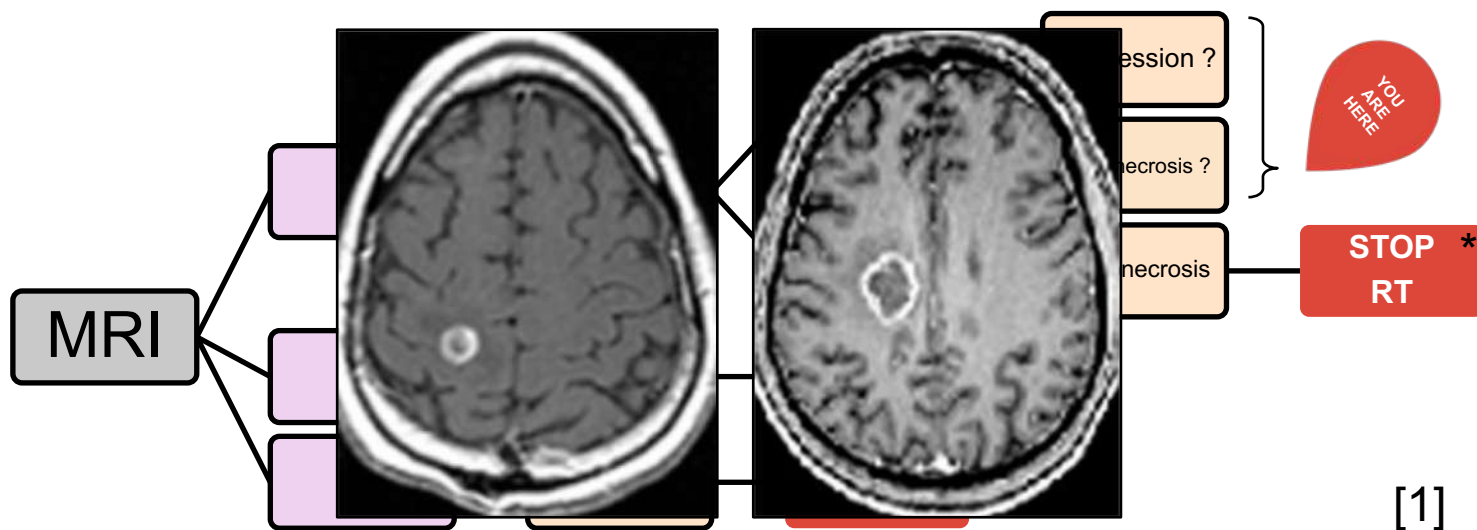
Etat des lieux

- Objectif : discriminer les inflammations radio-induites (IRI) (radionécrose) des progressions tumorales (PT) pour des patients atteints de gliomes



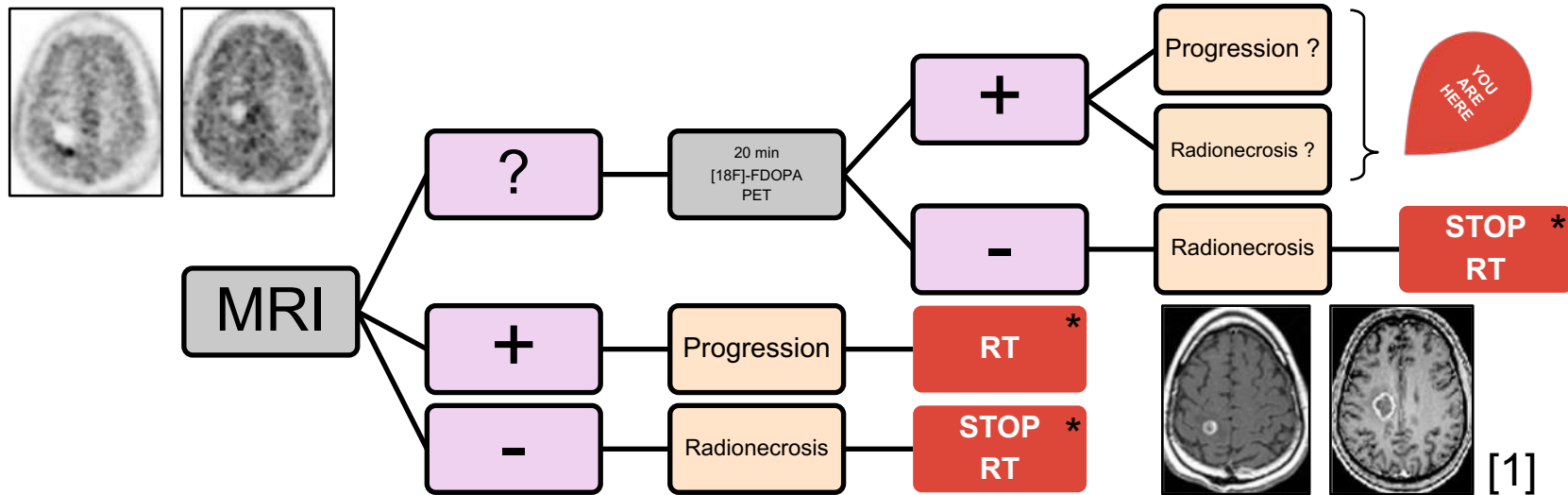
Etat des lieux

- Objectif : discriminer les inflammations radio-induites (IRI) (radionécrose) des progressions tumorales (PT) pour des patients atteints de gliomes



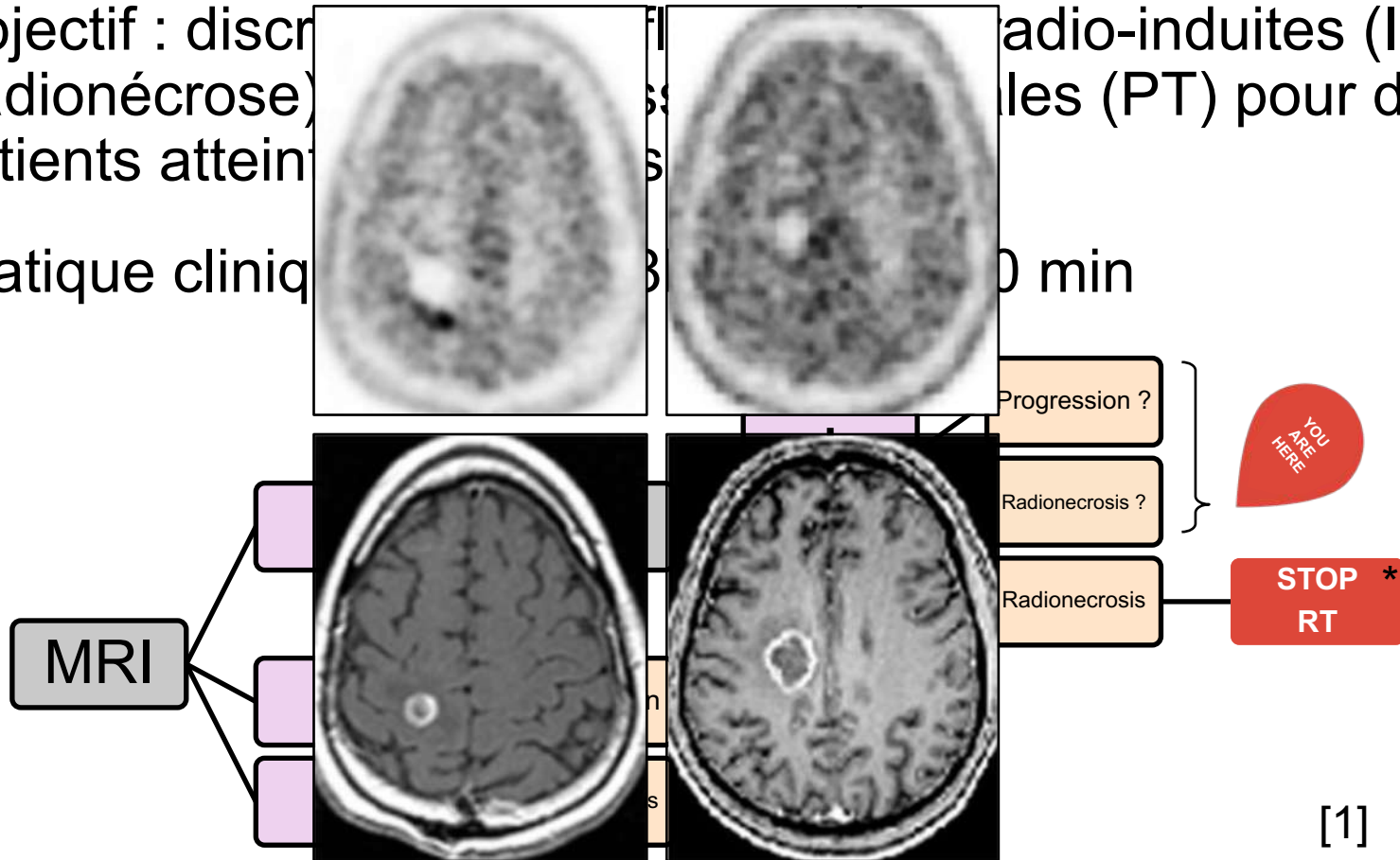
Etat des lieux

- Objectif : discriminer les inflammations radio-induites (IRI) (radionécrose) des progressions tumorales (PT) pour des patients atteints de gliomes
- Pratique clinique : TEP [18F]-FDOPA 20 min

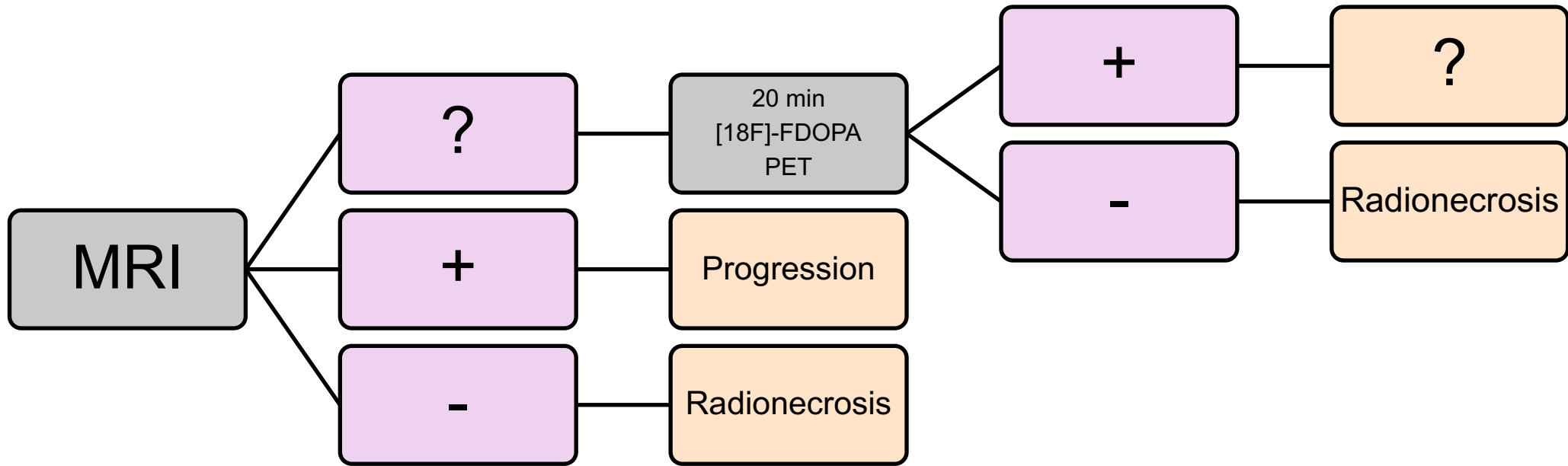


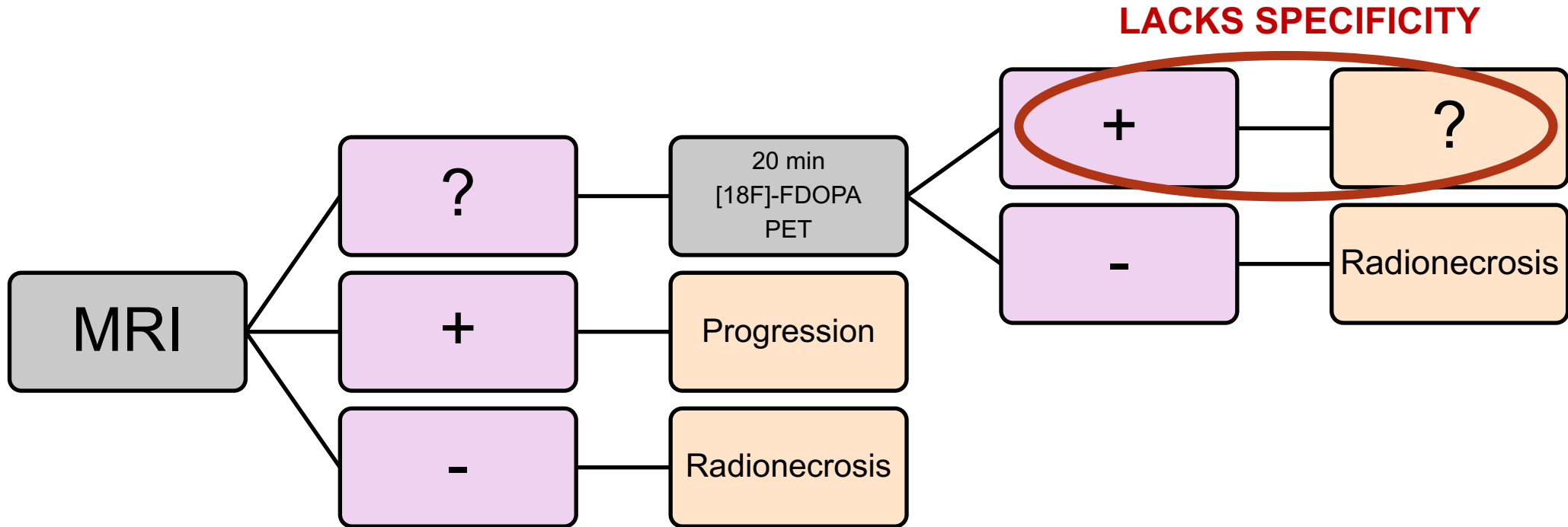
Etat des lieux

- Objectif : discriminer la progression (radionécrose) des tumeurs résiduelles (PT) pour des patients atteints de gliome de haut grade
- Pratique clinique : 30 min

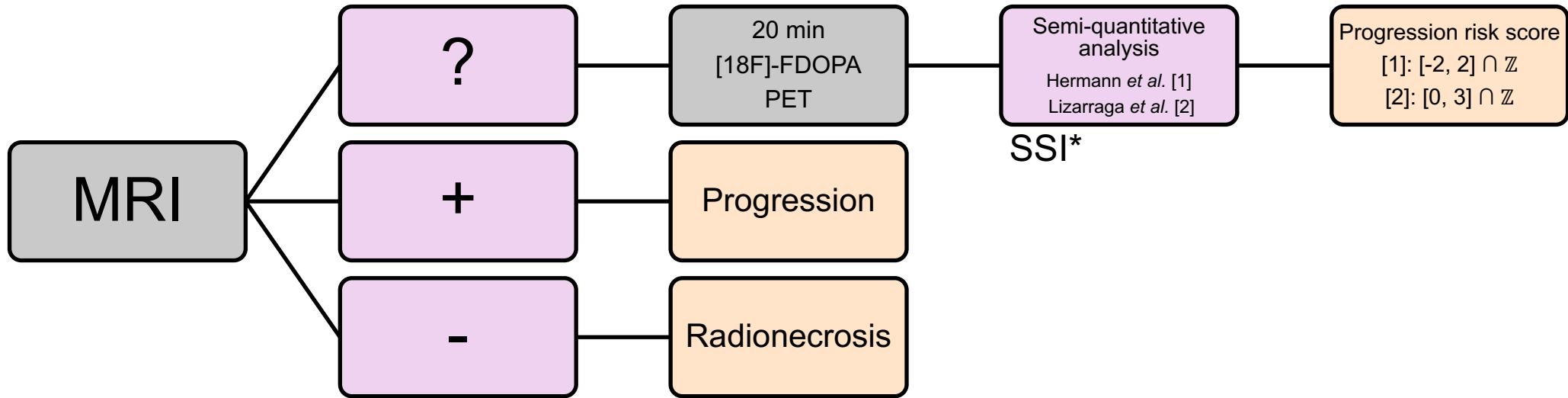


Etat des lieux

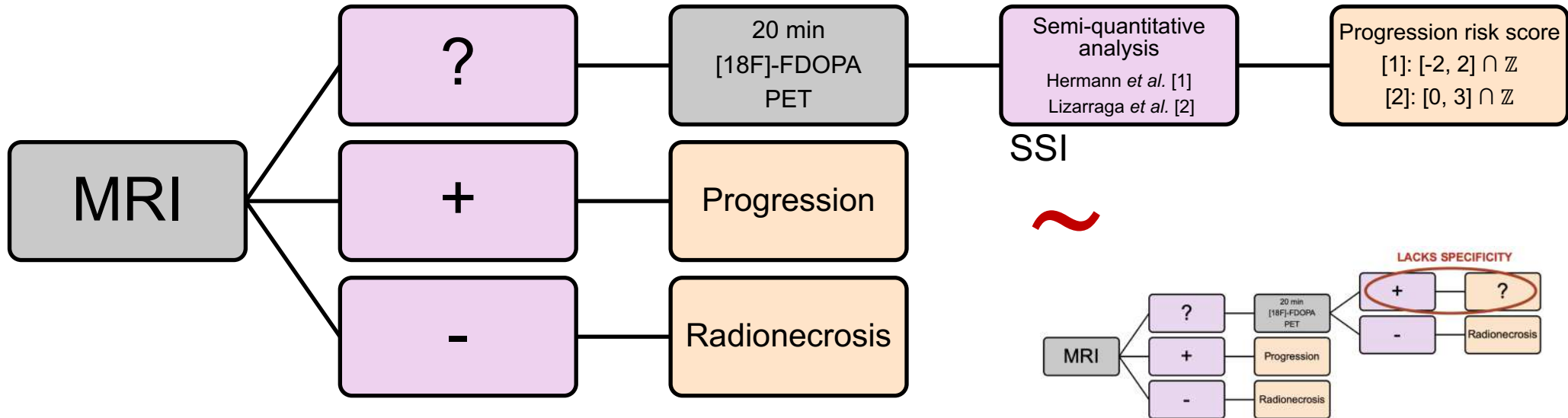




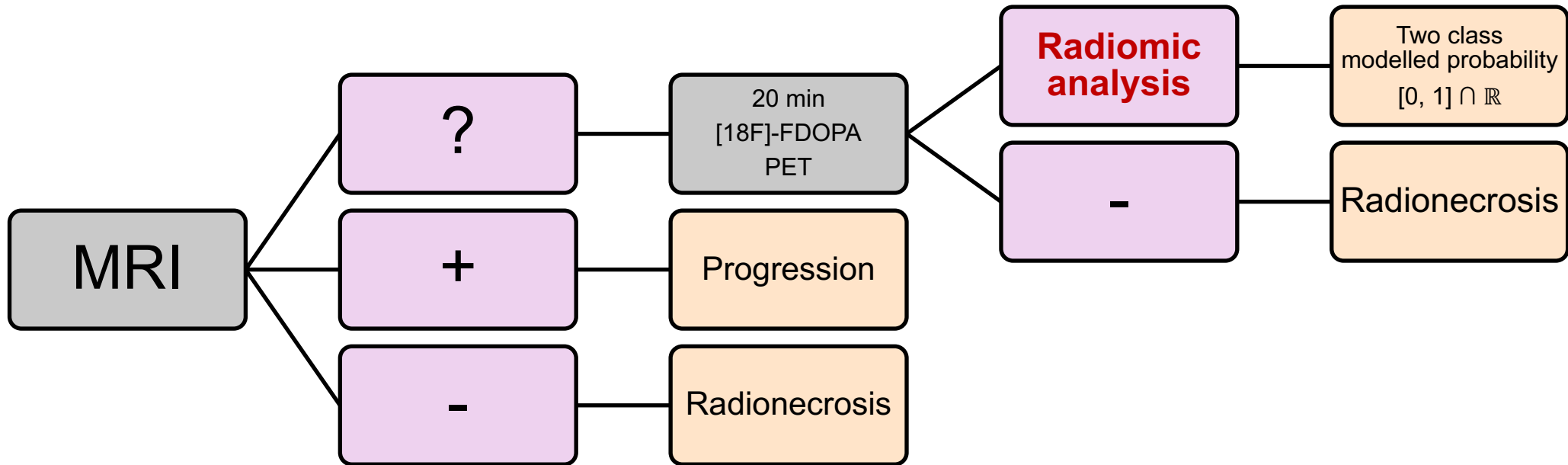
Etat des lieux



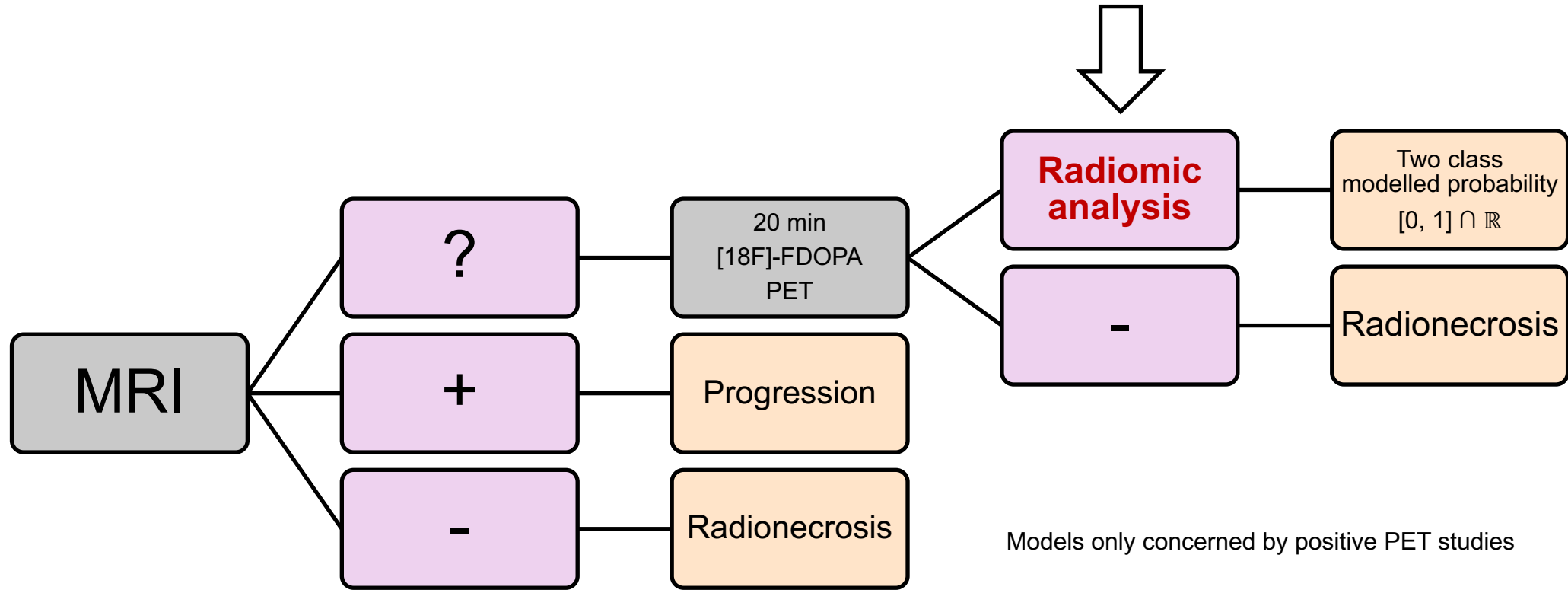
STILL LACKS SPECIFICITY



Etat des lieux

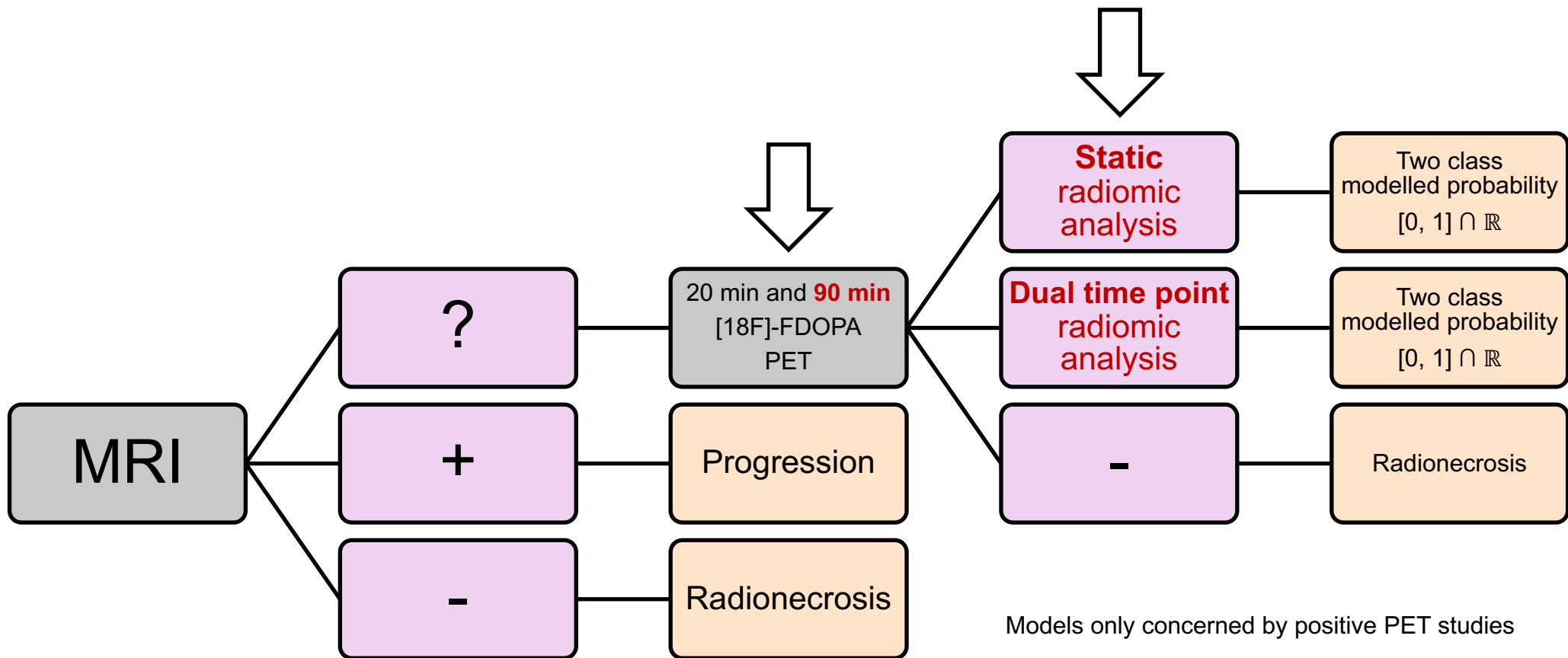


Etat des lieux



Models only concerned by positive PET studies

Etat des lieux





- 96 examens : 27 radionécroses (30%), 69 progression (70%)
- Segmentation : 50% SUVmax(striatum) sur la TEP à 20 min
- Discretisation : FBS* = 0.1 SUV
- Label IRI vs PT : suivi et biopsie si disponible
- Imagerie 90 min \Rightarrow dual time
- LDA : non-nested LOO-CV, Se, Sp, Youden (= Bacc \times 2 - 1)

	p<0.005		p<0.01		p<0.05		p<0.10	
	NB features	Youden Index	NB features	Youden Index	NB features	Youden Index	NB features	Youden Index
R=0.95	2	0.05	4	0.39	9	0.28	11	0.39
R=0.90	2	0.05	4	0.33	8	0.28	10	0.38
R=0.80	2	0.05	4	0.29	6	0.29	7	0.41
R=0.70	2	0.06	3	0.24	5	0.32	4	0.48
R=0.60	2	0.06	2	0.29	4	0.38	4	0.45
R=0.50	2	0.06	2	0.29	4	0.42	4	0.49
w/o selection	7	0.33	9	0.38	14	0.33	19	0.18

62% of progressions and 87% of radionecroses correctly classified

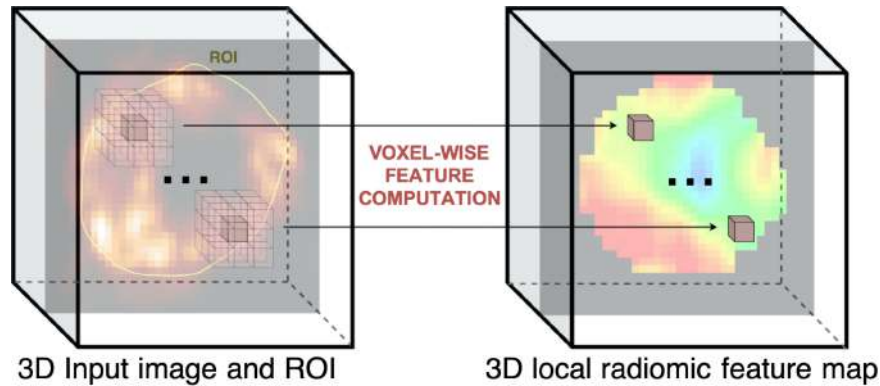
ABSTRACT FANNY SNMMI 2019 [3]

= 0.745 Bacc

Cartes de décision : méthodes : RDM* (local-global-local) [4]



Calcul des caractéristiques à l'échelle du voxel \Rightarrow ESPACE LOCAL :



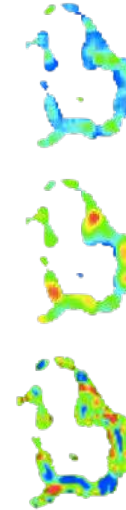
Noyau d'extraction = $5 \times 5 \times 5$ voxels dans cette étude

Exemple : patient 51 :

- *Gldm LDE delta 20-90 SSI-mean*
- *Firstorder Median delta 20-90*
- *Firstorder Skewness 20-90 SSI-mean*

20 min

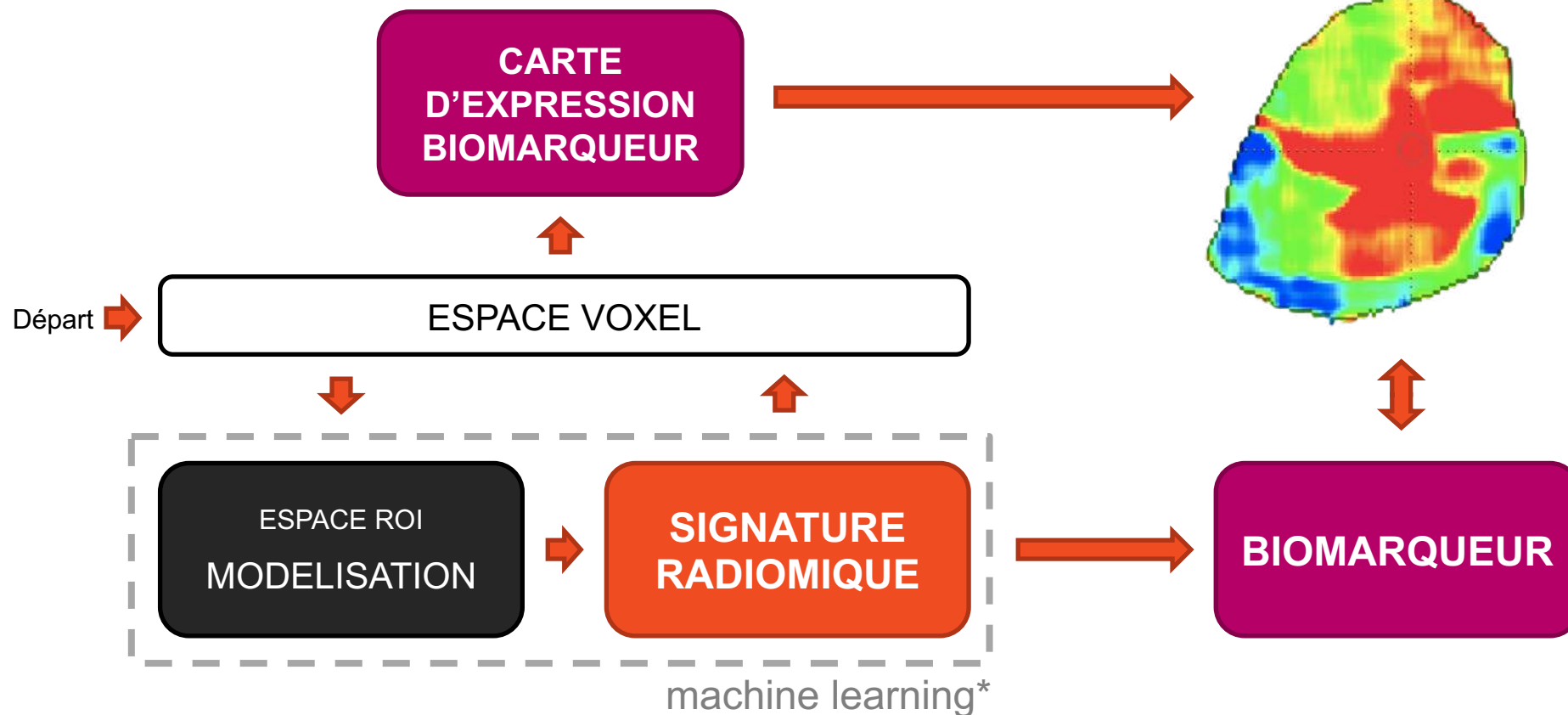
90 min



Cartes de décision : méthodes : RDM (local-global-local) [4]

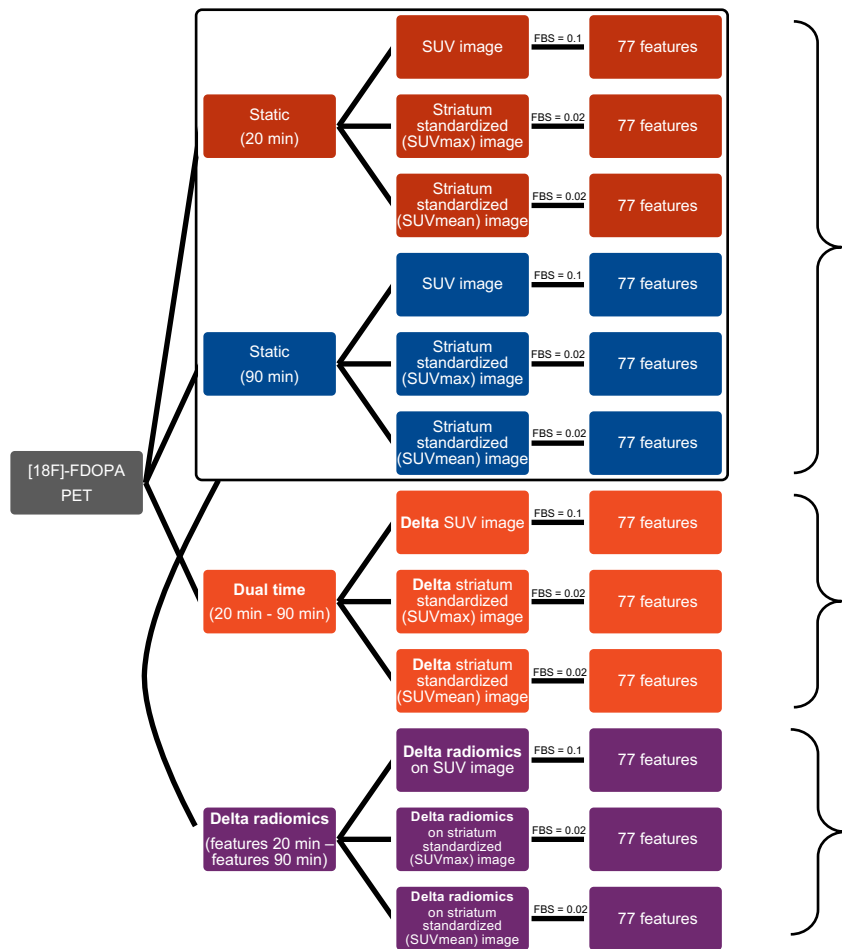


Méthodes proposées : RDM [4]



* VIF + SFS + LASSO LR + non-nested 20 × 5 RSKFCV + permutation test [5] + bagging [4]

Caractéristiques radiomiques



STATIQUE :
6 × 77 caractéristiques

+

ΔSIGNAL :
3 × 77 caractéristiques

+

ΔRADIOMIQUE :
3 × 77 caractéristiques

924
(cartes de)
caractéristiques!

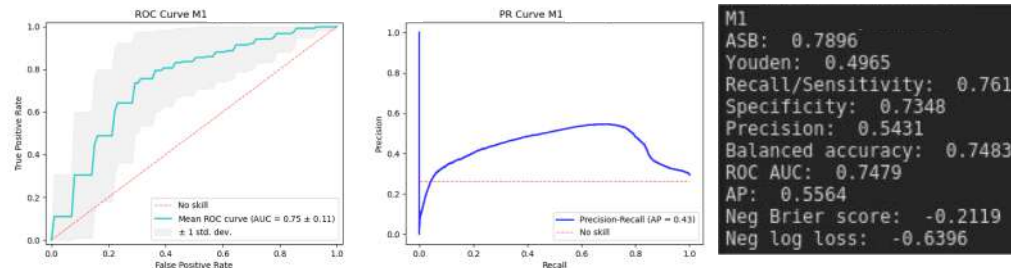


Résultats : comparaison : dual time vs 20 min



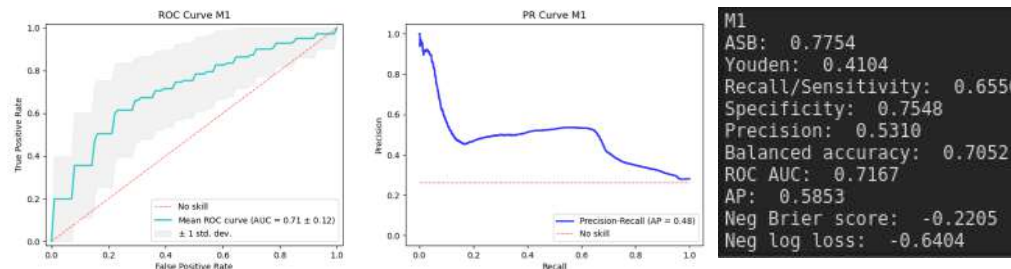
	20 min	Dual time
p-value	0.04	0.03
Metrics: mean \pm sd		
Bacc	71 \pm 9%	75 \pm 9%
Sensitivity	66 \pm 19%	76 \pm 18%
Specificity	75 \pm 12%	73 \pm 12%
AUROC	0.72 \pm 0.12	0.75 \pm 0.11
ASB*	0.78 \pm 0.10	0.79 \pm 0.10
AP*	0.48	0.43

Test apparié bootstrap : pas de différence significative entre les deux modèles (Bacc)

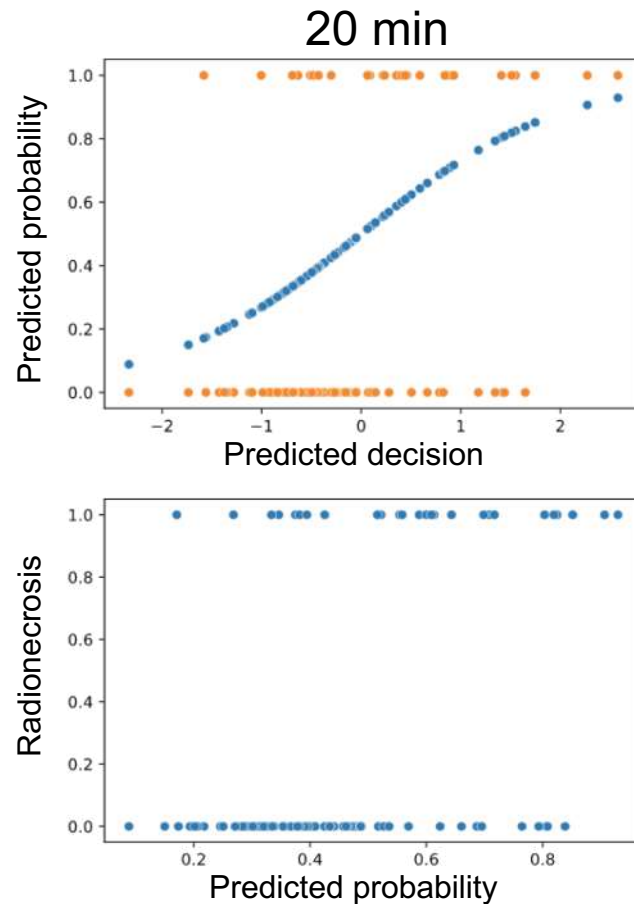
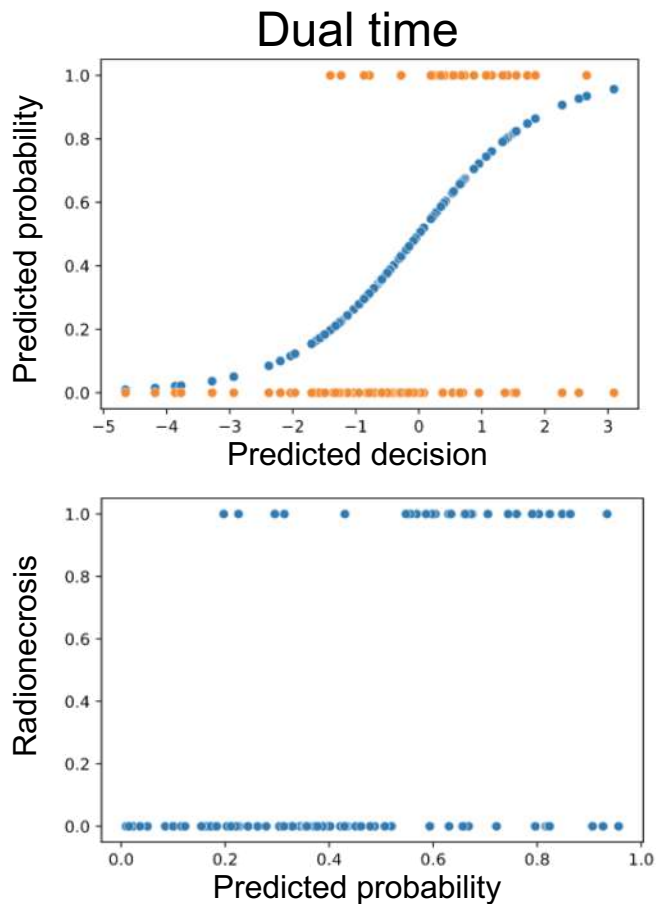


Dual time

20 min



Résultats : comparaison : dual time vs 20 min



- **Caractéristiques SSI préférentiellement sélectionnées**
 - ⇒ 20 min : 3/3
 - ⇒ Dual time : 3/5
- **Caractéristiques dual time préférentiellement sélectionnées**
 - ⇒ Dual time : 4/5
- 20 min
 - ⇒ Faible fixation ⇒ IRI ?
 - ⇒ Fixation homogène ⇒ IRI ?
- Dual time
 - ⇒ Wash-out lent ⇒ IRI ?
 - ⇒ Wash-out homogène ⇒ IRI ?

$$\begin{aligned} & -0.326 (0.375) \times \text{Local Minimum SSImax-20} \\ & -0.624 (0.346) \times \text{SDLGLE SSImax-20} \\ & 0.844 (0.385) \times \text{GLCM Joint Energy SSImean-20} \\ & -0.150 (0.104) \end{aligned}$$

Equation 1. Decision function of the bagging logistic model M-20 with standard deviation of the coefficients.

$$\begin{aligned} & -0.516 (0.301) \times \text{LDLGLE PET-90} \\ & -1.016 (0.380) \times \text{Local Median PET-20-90} \\ & 0.309 (0.342) \times \text{Local Skewness SSImean-20-90} \\ & 1.319 (0.472) \times \text{LDE SSImean-20-90} \\ & -0.564 (0.334) \times \text{GLCM Idn SSImax-20 - GLCM Idn SSImax-90} \\ & -0.396 (0.218) \end{aligned}$$

Equation 2. Decision function of the bagging logistic model M-dual-time with standard deviation of the coefficients.

Résultats : comparaison : interprétabilité

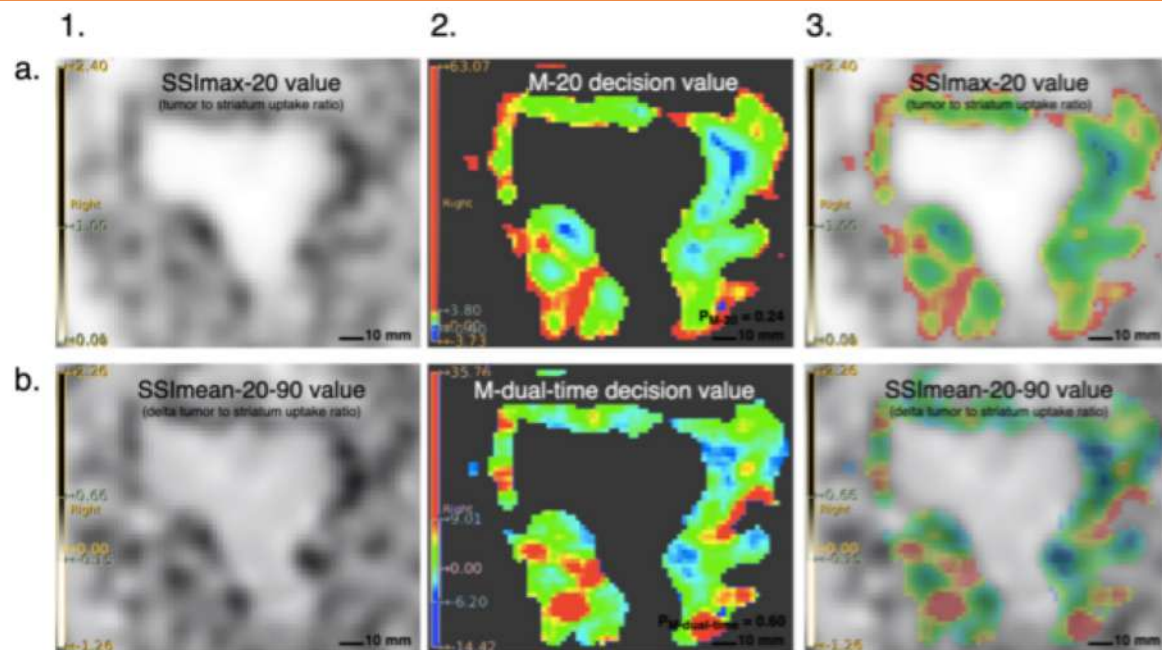


Figure 1. Example of Radiomic Decision Maps (RDM) for patient 79 (radionecrosis). First row (a): model M-20 based on PET images performed at 20 min only. (1) SSImax-20 image, (2) M-20 RDM, (3) M-20 RDM overlaid on SSImax-20 image.

Second row (b): model M-dual-time based on static and dual time PET images. (1) SSImean-20-90 image, (2) M-dual-time RDM, (3) M-dual-time RDM overlaid on SSImean-20-90 image.

The RDM signal is high (red) when the voxel increases the predicted probability of radionecrosis and is low (blue) when the voxel increases the probability of progression.

Résultats : comparaison : interprétabilité

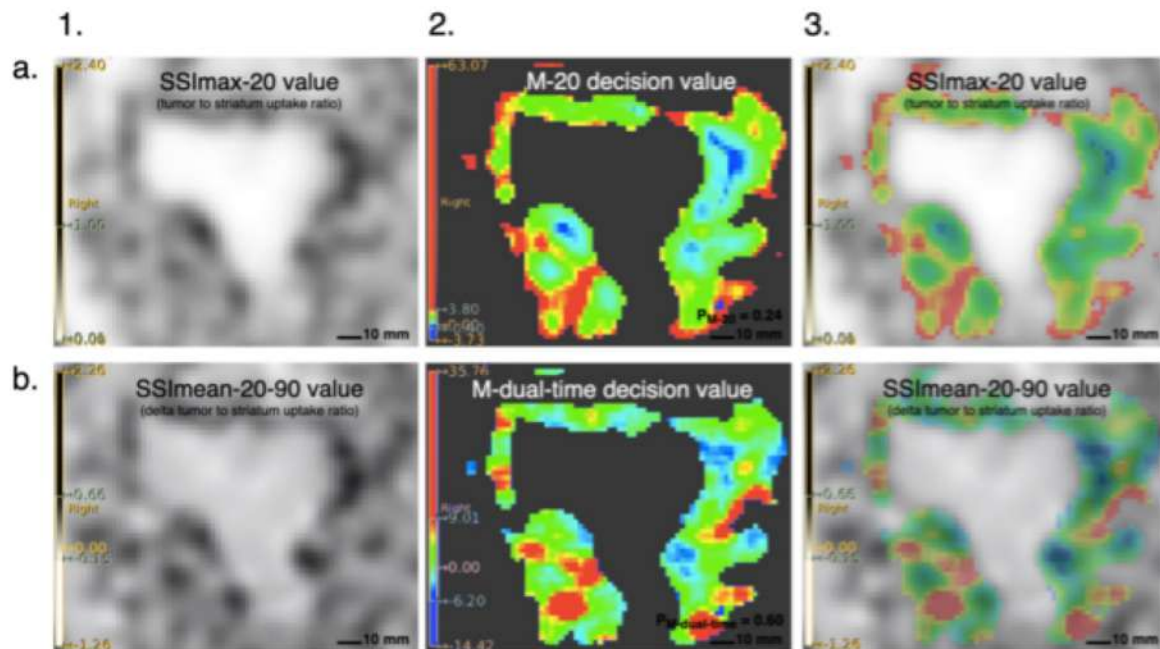


Figure 1. Example of Radiomic Decision Maps (RDM) for patient 79 (radionecrosis). First row (a): model M-20 based on PET images performed at 20 min only. (1) SSImax-20 image, (2) M-20 RDM, (3) M-20 RDM overlaid on SSImax-20 image.

Second row (b): model M-dual-time based on static and dual time PET images. (1) SSImean-20-90 image, (2) M-dual-time RDM, (3) M-dual-time RDM overlaid on SSImean-20-90 image.

The RDM signal is high (red) when the voxel increases the predicted probability of radionecrosis and is low (blue) when the voxel increases the probability of progression.

Cela demeure toujours assez spéculatif cette affaire...



Résultats : comparaison : interprétabilité

RADIOMIQUE = mesures quantitatives complexes et abstraites...

Comment à la fois objectiver de façon sémantique et qualitative les patterns capturés par les modèles

ET

mettre en commun tous les patients pour avoir une interprétation globale ?



Quels patterns locaux capture-t-on
dans la tumeur en TEP ?

- Echelle du voxel {
- Valeurs du signal
 - Etendues de plages de valeurs
 - Variations du signal



Résultats : comparaison : interprétabilité

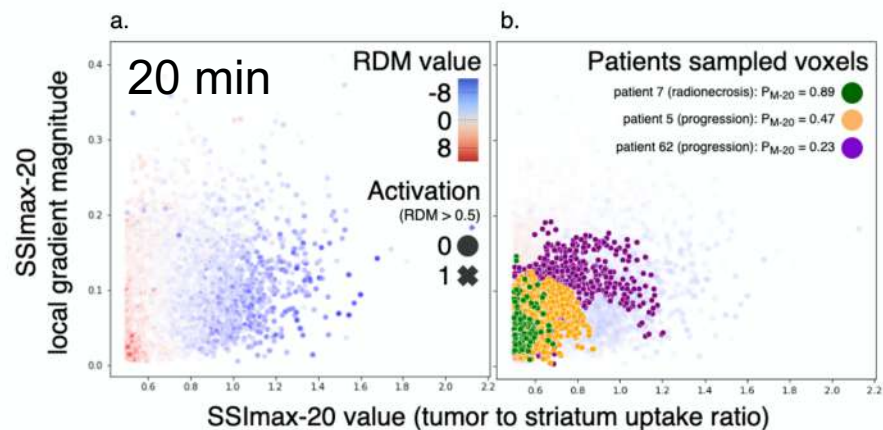
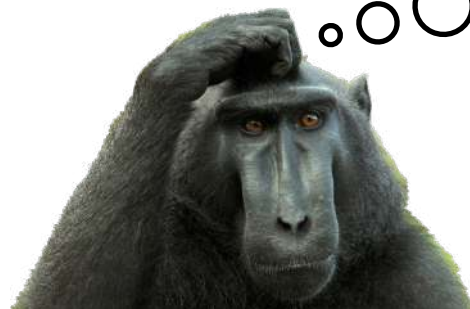
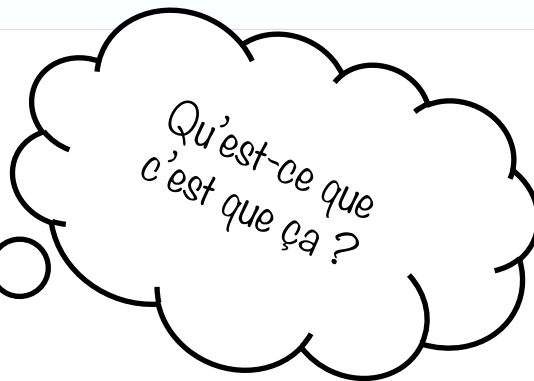
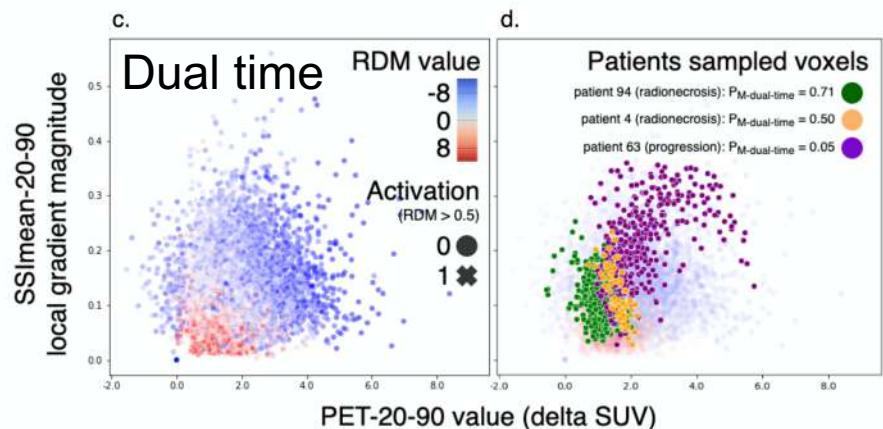
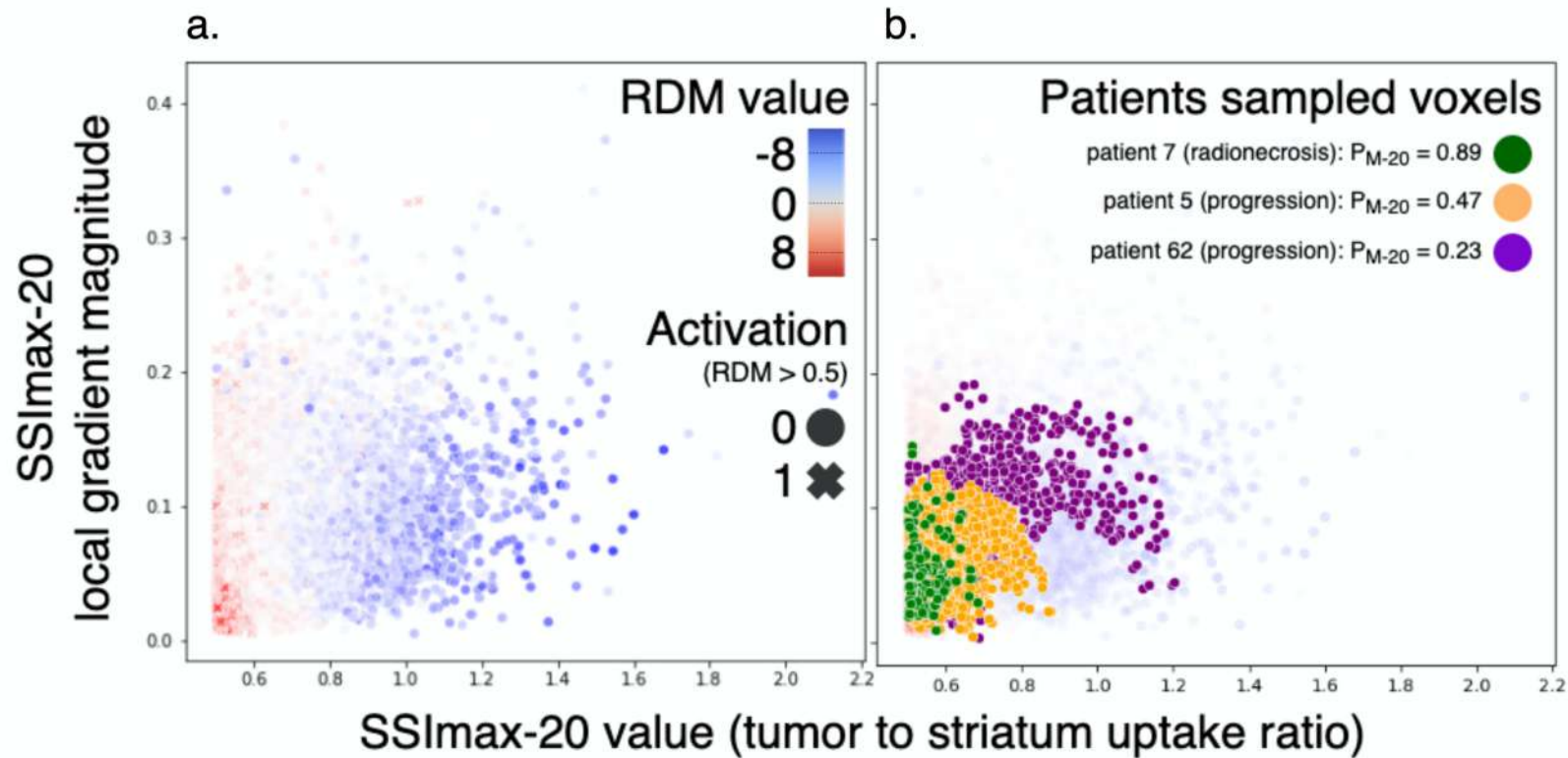


Figure 2. Plot of 10000 voxels randomly sampled from the whole dataset in the voxel-level 2D feature spaces, colored by their predicted decision values with 6 patients highlighted (green, purple, orange in each graph). (a, b) M-20. (c, d) M-dual-time. The local gradient magnitude was used (y-axis) as it reflects the local heterogeneity in an image in a simple and interpretable way. At 20 min, high radionecrosis probability (red points in a) is essentially associated with low tumor to striatum uptake ratio (green patient in b). In the dual time context, high radionecrosis probability (red points in c) is associated to both slow (low delta SUV) and homogeneous (low local gradient magnitude) wash-out (green patient in d).



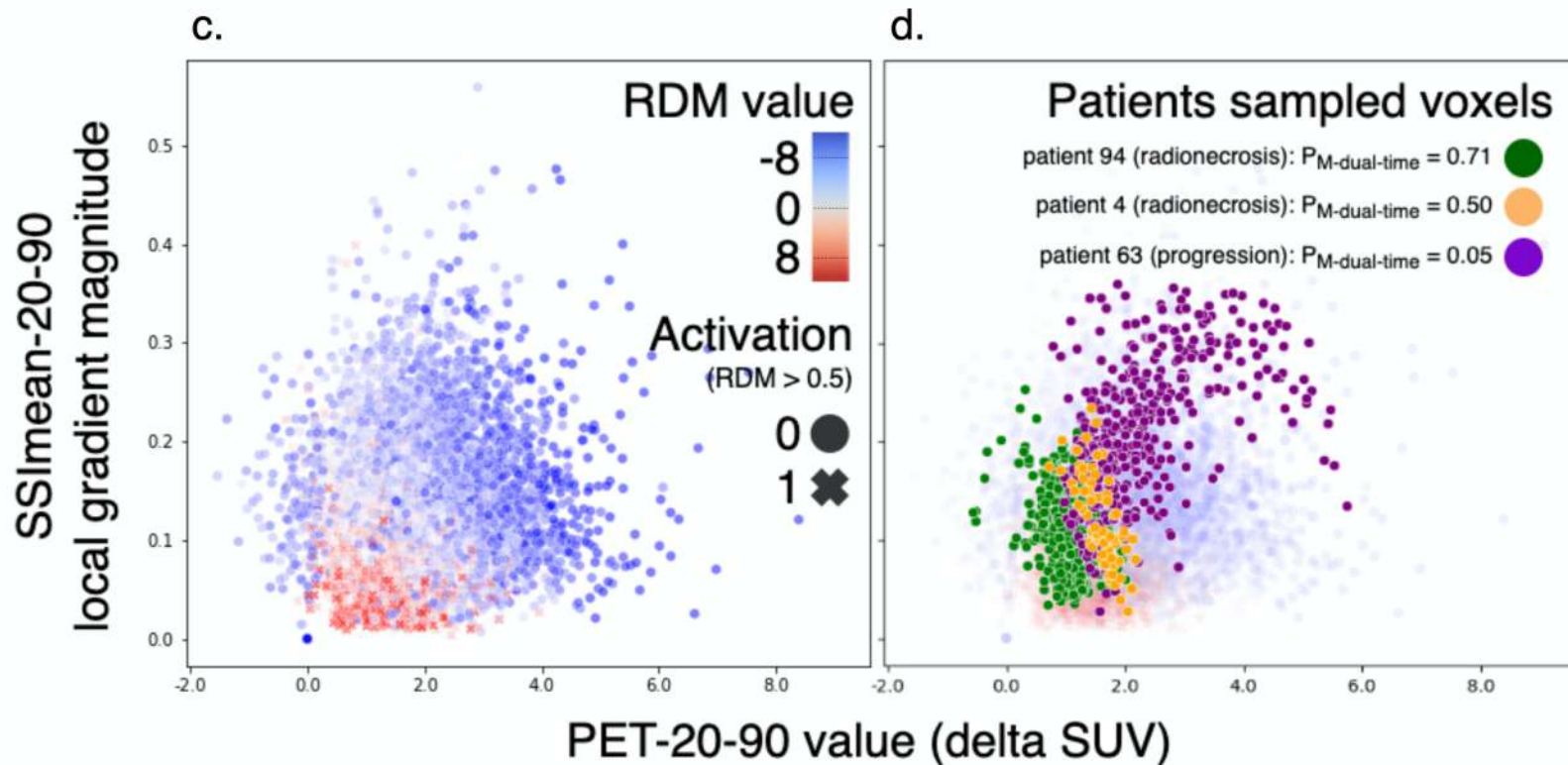


20 min



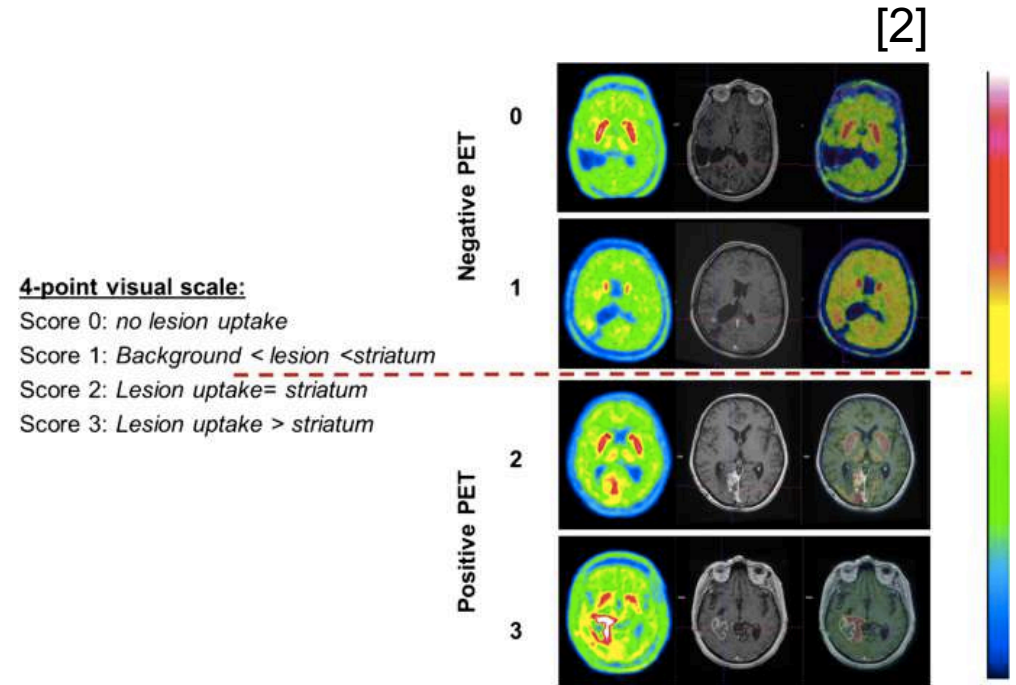
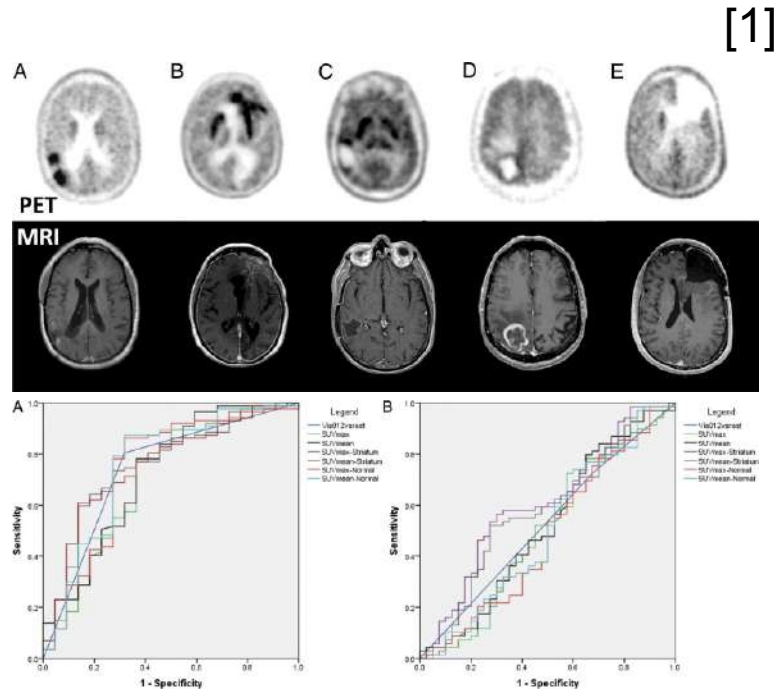


Dual time



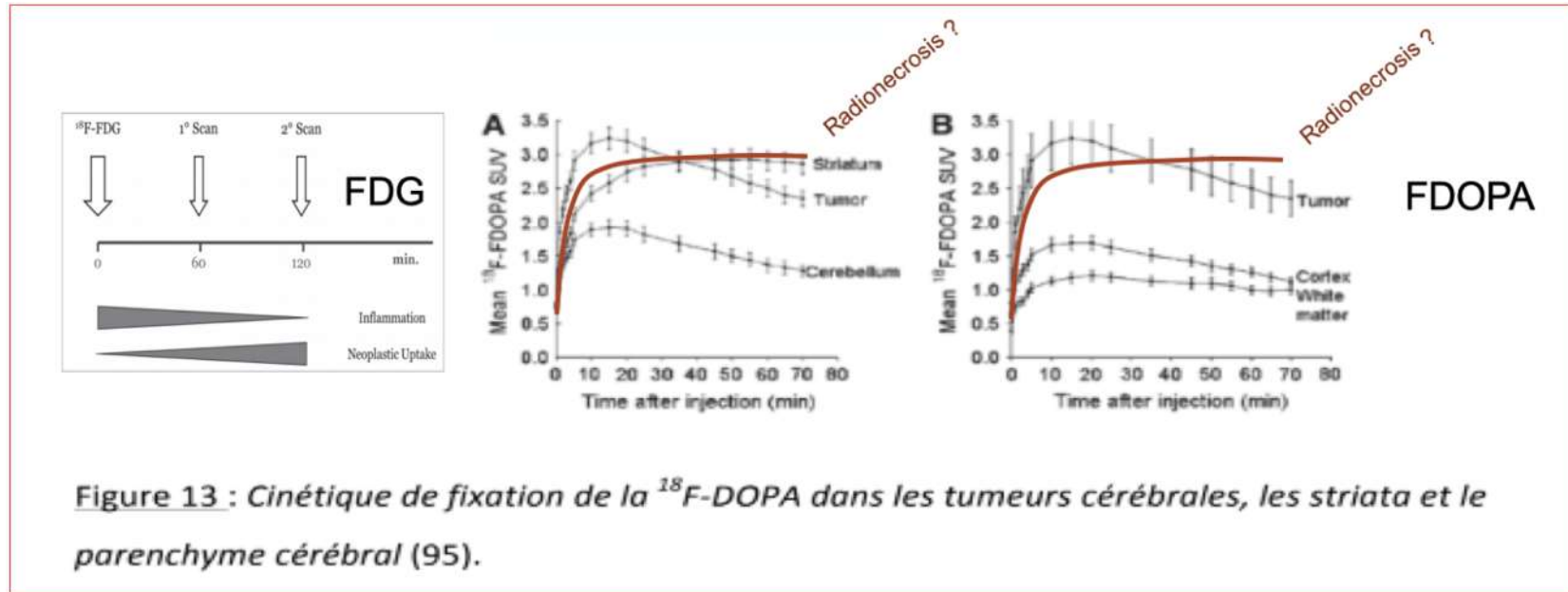
Discussion

- 20 min : forte fixation \Rightarrow PT \Rightarrow concordant littérature [1] [2]



Discussion : résultats contraires à l'intuition...

- 20 min : forte fixation \Rightarrow PT \Rightarrow concordant littérature [1] [2]
- Dual time : wash-lent et homogène \Rightarrow IRI

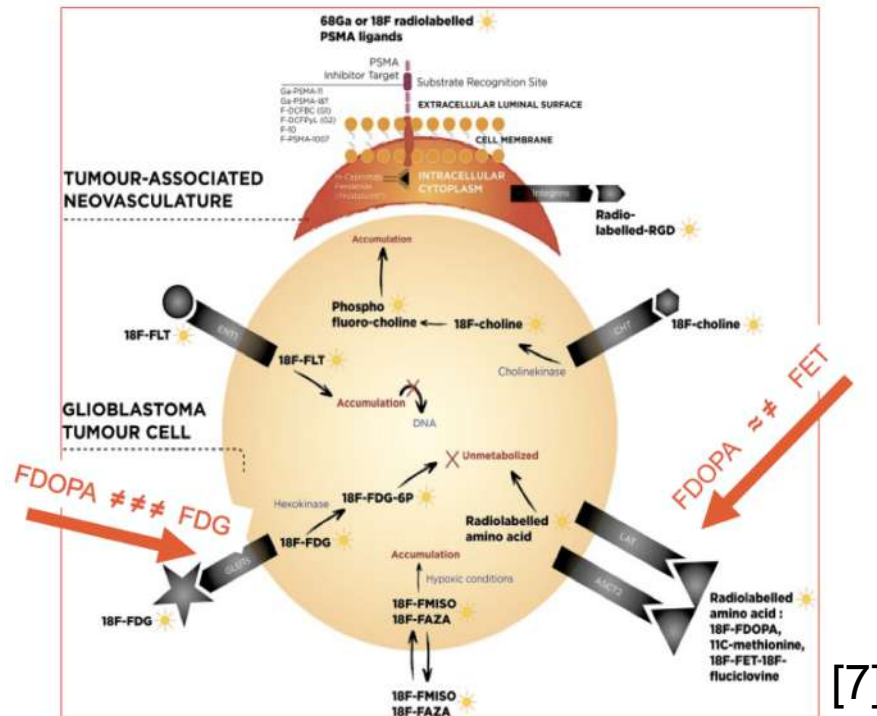


ANALOGIE AVEC LE FDG

[6]

Discussion : résultats contraires à l'intuition... vraiment ?

- 20 min : forte fixation \Rightarrow PT \Rightarrow concordant littérature [1] [2]
- Dual time : wash-lent et homogène \Rightarrow IRI



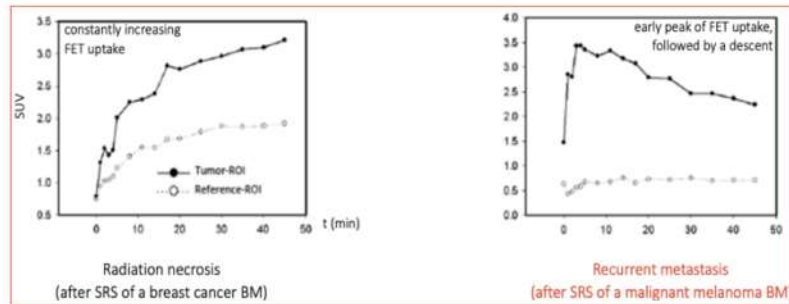
ANALOGIE AVEC LA FET

VS

ANALOGIE AVEC LE FDG

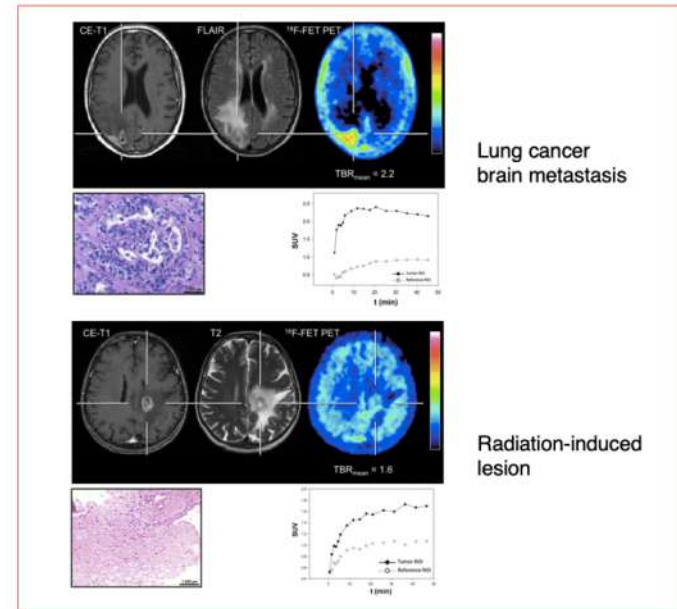
Discussion : résultats contraires à l'intuition... vraiment ?

- 20 min : forte fixation \Rightarrow PT \Rightarrow concordant littérature [1] [2]
- Dual time : wash-lent et homogène \Rightarrow IRI

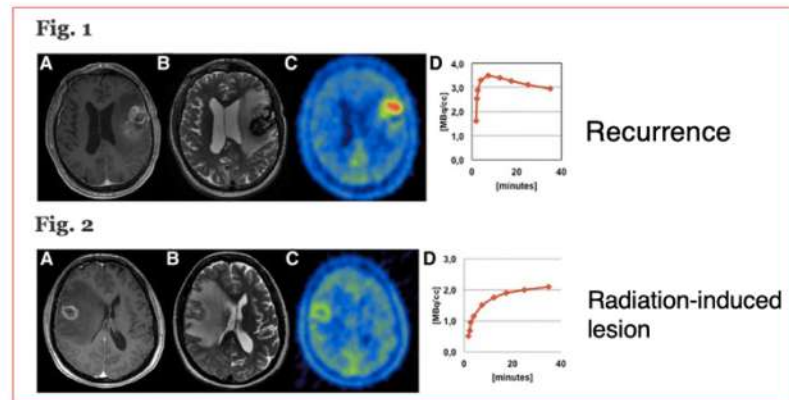


[8]

ANALOGIE AVEC LA FET



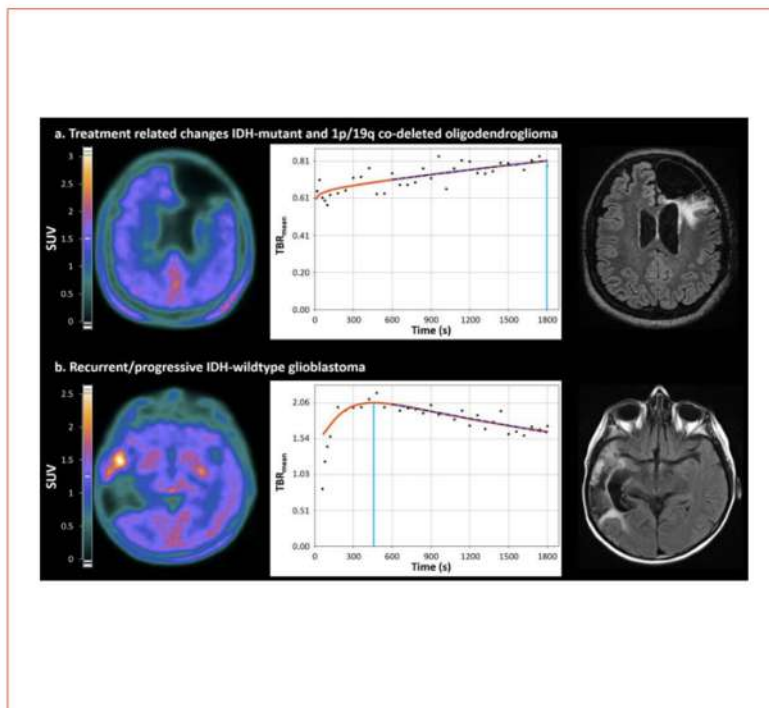
[10]



[9]

Discussion : résultats contraires à l'intuition... vraiment ? Non !

- 20 min : forte fixation \Rightarrow PT \Rightarrow concordant littérature [1] [2]
- Dual time : wash-lent et homogène \Rightarrow IRI



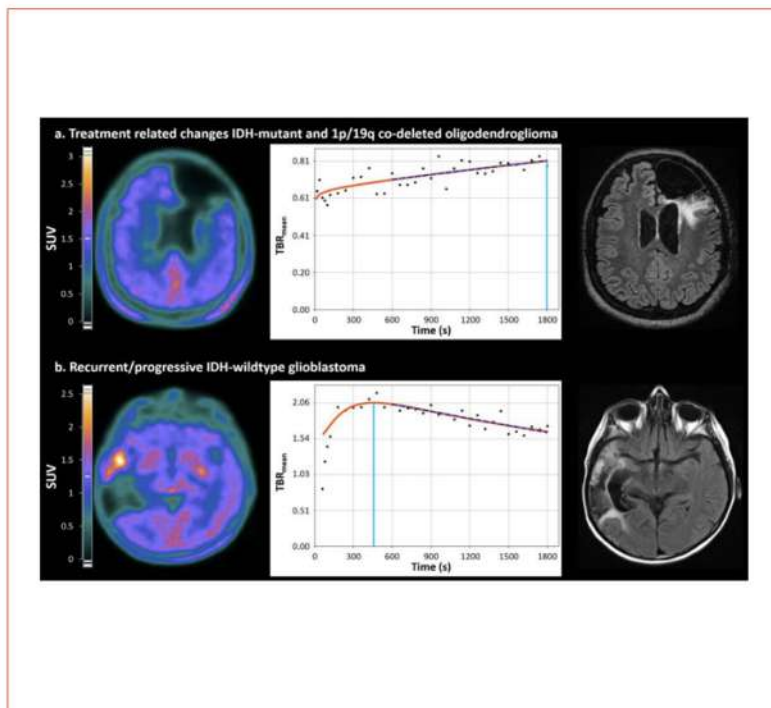
RECENTE ETUDE UTILISANT LA FDOPA

CONCORDANT !

[11]

Discussion : résultats contraires à l'intuition... vraiment ? Non !

- 20 min : forte fixation \Rightarrow PT \Rightarrow concordant littérature [1] [2]
- Dual time : wash-lent et homogène \Rightarrow IRI



RECENTE ETUDE UTILISANT LA FDOPA



CONCORDANT !

[11]



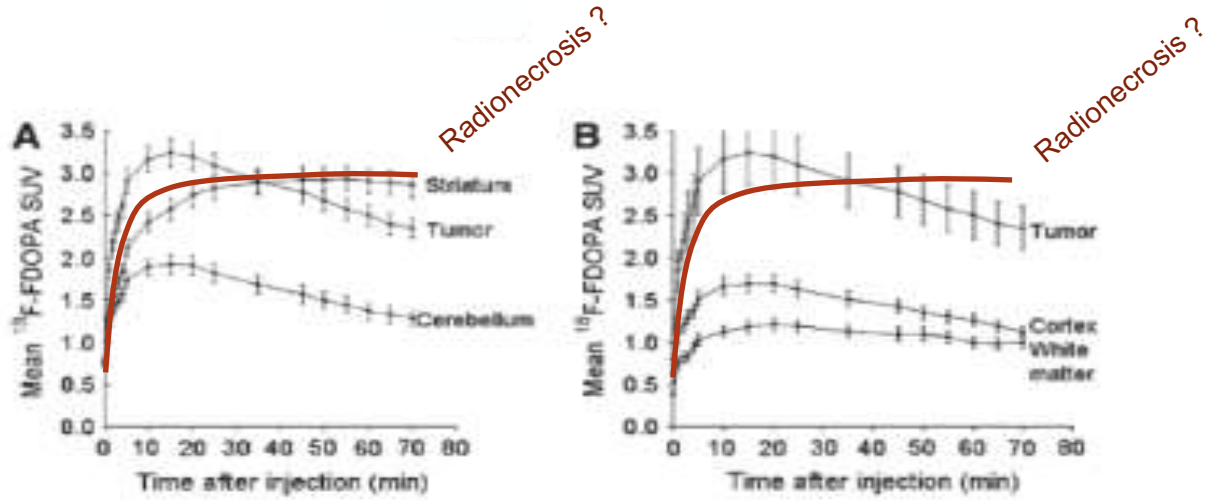
Discussion : résultats concordants

- Statique 20 min : « forte » fixation ⇒ PT vs « faible » fixation ⇒ IRI ⇒ concordant Lizarraga et Hermann
- Dual time : « fort » wash-out hétérogène ⇒ PT vs « faible » wash-out homogène ⇒ IRI
⇒ concordant Lizarraga et Hermann, FET et FDOPA dynamique
- Information dynamique pertinente pour le diagnostique différentiel PT vs IRI ?
⇒ performances : non ?
⇒ compréhension de la maladie : oui ?
- GLOBALEMENT : résultats conformes aux interprétations et hypothèses biologiques sous-jacentes : dynamique, LAT1, Lizarraga et Hermann, biochimie des acides aminés, bibliographie CAL, article Nancy avec DOSIsoft [11]

MERCI !

DATA → MODELES → INTERPRETATION → BIBLIO → HYPOTHESES
= DATA DRIVEN

Discussion : résultats contraires à l'intuition... vraiment ? Non !



MERCI !

DATA → MODELES → INTERPRETATION → BIBLIO → HYPOTHESES
= DATA DRIVEN

-
- [1] Lizarraga KJ et al. 18F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med.* 2014.
 - [2] Herrmann K et al. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2014.
 - [3] Orhac F et al. Identification of a radiomic signature to distinguish recurrence from radiation-induced necrosis in treated glioblastomas using machine learning methods on dual-point 18F-FDOPA PET images. In: *Journal of Nuclear Medicine. Conference.* Vol 60. 2019.
 - [4] Escobar T et al. Voxel-wise supervised analysis of tumors with multimodal engineered features to highlight interpretable biological patterns. *Med Phys.* In press. 2022.
 - [5] Ojala M et al. Permutation tests for studying classifier performance. In: *Proceedings IEEE International Conference on Data Mining, ICDM.* 2009.
 - [6] Rollet AC. Analyse radiomique de TEP-TDM à la 18F-DOPA pour différencier la progression tumorale vraie de lésions radio-induites chez des patients atteints de glioblastome traités par radio-chimiothérapie. Université de Nice Sophia Antipolis. Thèse de doctorat de médecine. 2020.
 - [7] A. Moreau et al. Contribution of Different Positron Emission Tomography Tracers in Glioma Management: Focus on Glioblastoma. *Frontiers in Oncology.* 2019.
 - [8] Galldiks N et al. Role of O-(2- 18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J. Nucl. Med.* 2012.
 - [9] Romagna A et al. Suspected recurrence of brain metastases after focused high dose radiotherapy: Can [18F]FET- PET overcome diagnostic uncertainties? *Radiat. Oncol.* 2016.
 - [10] Ceccon G et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro. Oncol.* 2017.
 - [11] Zaragori T et al. Use of static and dynamic [18F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *EJNMMI Res.* 2020.