Université Bordeaux Segalen

Année 2013 Thèse n° 2125

THESE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Ecole doctorale Sciences de la Vie et de la Santé
Mention : Sciences, Technologies, Santé
Spécialité : Neurosciences

Présentée et soutenue publiquement
Le 17 décembre 2013
Par
Bénédicte HENRIQUES DE FIGUEIREDO
Née le 23 août 1979 à Pau

EVALUATION DE L'INTEGRATION DES DONNEES ISSUES DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS EN RADIOTHERAPIE

Application à deux modèles cliniques : les cancers ORL et les cancers pulmonaires

Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Philippe FERNANDEZ

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Pierre VERA	Président
Madame le Docteur Anne LAPRIE	Rapporteur
Monsieur le Professeur Frédéric COURBON	Rapporteur
Monsieur Mathieu HATT	Juge
Monsieur le Professeur Guy KANTOR	Invité
Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE	Invité

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier **le Docteur Anne LAPRIE** et **le Professeur Frédéric COURBON** pour avoir accepté de juger ce travail et pour le temps qu'ils ont consacré à cette tâche.

Je remercie également les membres du jury de cette thèse :

- **Le Professeur Pierre VERA**, président du jury,
- **Monsieur Mathieu HATT**,

ainsi que :

Le Professeur Guy KANTOR, pour la confiance et le soutien qu'il m'a accordé depuis de nombreuses années et pour le dynamisme qui le caractérise.

Le Docteur Renaud TROUETTE, qui a accompagné mes premiers pas en radiothérapie et qui a accepté de juger ce travail.

Le Professeur Philippe FERNANDEZ, qui a été mon directeur de thèse et dont j'ai pu apprécier au cours de ce travail les qualités professionnelles et personnelles. Son encadrement et ses encouragements m'ont été indispensables. J'espère que nous continuerons à travailler longtemps ensemble.

Le Professeur Jean-René CAZALETS, qui m'a accueillie dans son laboratoire.

Je souhaite remercier **l'ensemble des membres du service de radiothérapie de l'Institut Bergonié** :

- les médecins : **Philippe LAGARDE**, **Christel BRETON-CALLU, Adeline PETIT**, **Paul SARGOS**, **Charles DUPIN**, **Laurence Thomas** et **Pierre RICHAUD**, pour leur soutien et leur patience pendant ces trois années. Merci plus particulièrement à Philippe pour ses

encouragements et sa relecture attentive.
- l'équipe de physique : un grand merci à **Christina ZACHARATOU** et **Mikael ANTOINE** pour toutes ces dosimétries refaites. Merci également à **Antony**, **Emilie**, **Jérome**, **Sarah** et **Audrey**,
- l'équipe de dosimétrie : **Nico**, **Corinne**, **Isabelle**, **Sophie** et **Marc-André**, pour leur bonne humeur et leur bon goût en musique,
- l'équipe de manipulateurs : je ne peux pas citer tout le monde (vous êtes trop nombreux et je ne veux pas faire de jaloux…),
- les assistantes médicales et plus particulièrement **Aurélie LESCA** pour son attention et son organisation au quotidien (promis-juré, maintenant je vais poser mes RTT),
- et merci également aux internes avec qui j'ai pu travailler ces dernières années.

Je remercie de la même manière **le laboratoire de l'INCIA** et **le service de médecine nucléaire du CHU de Pellegrin** qui a su m'accueillir pour ce travail. Je remercie plus particulièrement **Frédéric LAMARE** pour ses explications et sa rigueur et **Thibaut MERLIN** pour son aide indispensable et qui m'a évité de m'arracher les cheveux plus d'une fois.

Je remercie également **le service de radiothérapie du CHU** et **Julie BENECH**, qui ont su m'accueillir dans leurs nouveaux locaux.

Merci également à **Laurence DIGUE** pour sa relecture (une nouvelle vocation est peut-être née…).

A mes amis : **Caroline**, **Tévy** et **Marc**, **Cassiopée** et **Alan**, **Cécile**, **Claire**, **Stéphanie**, **Sigolène**, **Laurence** et **Muriel**. Merci pour leur patience, leur soutien et leur compréhension pendant ces trois années et mes silences « radio » prolongés.

Et enfin et surtout, **à ma mère** pour sa bienveillance et **à ma famille** : **Jean-Christophe** et **Peggy**, **Carole**, **Isabelle** et **Samuel** et à ma floppée de neveux et nièces.

Table des Matières

REMERCIEMENTS 1

TABLE DES MATIERES 3

GLOSSAIRE 8

TABLE DES FIGURES ET ORGANIGRAMMES 10

LISTE DES TABLEAUX 12

INTRODUCTION 13

PREMIERE PARTIE - Généralités 15

Chapitre 1 - Bases de la radiothérapie 16

I. IRRADIATIONS FRACTIONNEES ET MODULATION D'INTENSITE 16
1. Les bases radiobiologiques de la RT fractionnée 16
1.1. Effets des RI 16
1.2. Le modèle linéaire quadratique (LQ) 17
1.3. Effet du fractionnement 19
2. Modalités de délivrance et avancées technologiques en RT fractionnée 20
2.1. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC3D) 21
2.1.1. Définition des volumes cibles 22
2.1.2. Validation des plans de traitement et histogrammes dose-volume (HDV) 23
2.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) 23
2.2.1. Tumour Control Probability (TCP) 25
2.2.1.1. Modèle de Nahum et Tait pour une dose uniforme et une radiosensibilité homogène 26
2.2.1.2. Application du modèle pour une dose non uniforme et une radiosensibilité variable des cellules clonogènes 27
2.2.2. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) 28
2.2.3. Uncomplicated Tumour Control Probability (UTCP) 29

II. IRRADIATIONS HYPOFRACTIONNEES ET STEREOTAXIE 30
1. Bases radiobiologiques de la stéréotaxie 30

1.1. Modèle USC (Universal Survival Curve) 30
1.2. Altération de la microvascularisation 32
2. Modalités de délivrance et avancées technologiques dans les traitements stéréotaxiques 32
2.1. Définition des volumes cibles 33
2.2. Immobilisation du patient et suivi de la tumeur 33
2.3. Appareils de traitement 33
3. Prescription de dose en stéréotaxie 34

Chapitre 2 - Principales limites de la TEP en vue d'une utilisation en radiothérapie . 36

I. EFFETS DE VOLUME PARTIEL (EVP) 36
1. Faible résolution spatiale de la TEP 36
2. Effets de volume partiel (EVP) 37
3. Méthodes de correction des EVP 38
3.1. Méthodes de correction appliquées durant la reconstruction 39
3.2. Méthodes de correction appliquées sur les images reconstruites à l'échelle d'une ROI 39
3.2.1. Méthode du coefficient de recouvrement 39
3.2.2. Méthode d'ajustement 39
3.3. Méthodes de correction appliquées sur les images reconstruites à l'échelle du voxel 40

II. SEGMENTATION ET DETERMINATION DES VOLUMES TEP EN RADIOTHERAPIE 43
1. Les différentes méthodes de segmentation 43
1.1. Méthodes de seuillage 43
1.2. Approches plus complexes par contours 45
1.3. Approches plus complexes par régions 45
1.3.1. Méthodes de classification (ou clustering) 45
1.3.2. Méthodes statistiques 46
2. Critères d'évaluation des méthodes 47
2.1. La robustesse 47
2.2. La reproductibilité 48
2.3. La précision 48

III. LE MOUVEMENT RESPIRATOIRE 49
1. Artefacts liés au mouvement respiratoire 49
2. Réalisation de TEP/TDM-4D 50
2.1. Enregistrement du cycle respiratoire 50
2.1.1. Les différents systèmes d'enregistrement 50
2.1.2. Utilisation du tracé du signal respiratoire 52
2.2. Acquisition combinée TDM-4D et TEP-4D 53
3. Modalités de correction du mouvement respiratoire 54
3.1. Utilisation d'une seule partie du cycle respiratoire 54
3.1.1. Utilisation d'une image acquise en inspiration bloquée 54
3.1.2. Utilisation de chaque phase de manière séparée 54
3.2. Utilisation de toutes les parties du cycle respiratoire : création d'une image TEP sommée unique après recalage des différentes images TEP 54

DEUXIEME PARTIE - Intégration des données TEP à la radiothérapie des cancers ORL 57

Chapitre 1 - Détermination d'un seuillage adaptatif et optimisation de la radiothérapie des cancers ORL par l'utilisation de la TEP au [^{18}F]-FDG 59

I. ETUDE SUR FANTOME 60
1. Présentation du fantôme 60
2. Mesures réalisées sur fantôme 60
3. Acquisitions TEP réalisées 61
4. Rapports S/F testés 62
5. Résultats 63

II. APPLICATION CLINIQUE 65
1. Patients 65
2. Réalisation des examens 66
2.1. Réalisation du scanner dosimétrique 66
2.2. Réalisation de la TEP-TDM au [^{18}F]-FDG 66
3. Réalisation des volumes cibles de radiothérapie 67
3.1. Définition des volumes sur le scanner dosimétrique 67
3.2. Définition des volumes TEP 68
3.3. Méthodes d'analyse comparative des volumes 68
3.3.1. Analyse quantitative 68
3.3.2. Analyse qualitative 69
4. Résultats 69
4.1. Rapports S/F et seuillages appliqués 69
4.2. Résultats concernant le GTV 70
4.3. Résultats concernant le CTV70 72
4.4. Résultats concernant le CTV50 73

III. DISCUSSION 74

Chapitre 2 - Individualisation de volumes hypoxiques sur la TEP au [^{18}F]-FMISO pour la radiothérapie des cancers ORL 76

I. MATERIEL ET METHODES 78
1. Patients 78
2. Réalisation de la TEP/TDM au [^{18}F]-FMISO 79
3. Analyse du contraste des images à 2, 3 et 4h 79
4. Comparaison de trois méthodes de segmentation automatiques 80

II. RESULTATS 81
1. Analyse du contraste aux trois temps 81
2. Comparaison des volumes hypoxiques obtenus selon les différentes méthodes de segmentation automatiques 84
2.1. Volumes hypoxiques 84
2.2. Fraction hypoxique 86

III. DISCUSSION 88

Chapitre 3 - Etude dosimétrique d'escalade de dose guidée par la TEP au [^{18}F]-FMISO pour la radiothérapie des cancers ORL 93

I. MATERIEL ET METHODES 93
1. Patients 93
2. Protocoles d'acquisition des images et définition des volumes 94
2.1. Définition des volumes cibles 94
2.2. Définition des OARs 95
2.3. Planification dosimétrique 95
2.4. Comparaison dosimétrique 96

II. RESULTATS 97
1. Volumes 97
2. Comparaison dosimétrique 98
2.1. Couverture des volumes cibles 98
2.2. Epargne des OARs 98
2.3. Résultats TCP/NTCP/UTCP 101
2.3.1. TCP 101
2.3.2. NTCP 101
2.3.3. UTCP 101
2.4. Modélisation de la relation NTCP et D_{moy} aux parotides 102

III. DISCUSSION 103

TROISIEME PARTIE - Intégration des données TEP à la radiothérapie des CBNPC 112

Chapitre 1 - TEP-4D au [^{18}F]-FDG : Impact de la correction des EVP et du mouvement respiratoire sur les activités et volumes tumoraux des CBNCP 114

I. PROTOCOLE PULMOTEP 114
1. Protocole d'acquisition 115
1.1. Réalisation de la TEP-4D au [^{18}F]-FDG 115
1.2. Réalisation du scanner dosimétrique 116
2. Traitement des données TEP 116
2.1. Correction du mouvement respiratoire 116
2.1.1. Utilisation du logiciel « Motion Free » (General Electric Medical System®) 116
2.1.2. Recalage élastique des six images TEP entre elles 117
2.2. Correction des EVP 118
2.3. Segmentation automatique des images 119
2.4. Organigramme des traitements d'image réalisés 119

II. RESULTATS 121

1. Caractéristiques des patients 121
2. Impact de la correction du mouvement respiratoire 122
3. Impact de la correction des EVP 123

Chapitre 2 - TEP-4D au [^{18}F]-FDG : Impact dosimétrique dans la RT des CBNPC 126

I. MATERIEL ET METHODES 126
1. Définition des volumes cibles 126
1.1. Sur le scanner dosimétrique 126
1.2. Sur la TEP-TDM-4D 127
2. Planification dosimétrique 129
2.1. Contraintes dosimétriques 130
2.1.1. Pour les traitements non stéréotaxiques 130
2.1.1.1. Couverture des volumes cibles 130
2.1.1.2. Epargne des OARs 130
2.1.2. Pour les traitements en conditions stéréotaxiques 130
2.1.2.1. Couverture des volumes cibles 131
2.1.2.2. Epargne des OARs 131

II. RESULTATS 132
1. Comparaison des volumes cibles 132
2. Comparaison dosimétrique 134
2.1. Irradiations en conditions non stéréotaxiques 134
2.1.1. Couverture des volumes cibles 134
2.1.2. Epargne des OARs 134
2.2. Irradiations en conditions stéréotaxiques 135
2.2.1. Couverture des volumes cibles 135
2.2.2. Epargne des OARs 137

Chapitre 3 - Discussion 139

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 143

BIBLIOGRAPHIE 146

ANNEXES 162
Annexe 1 – Liste des publications et communications en rapport avec la thèse 163
Annexe 2 – Articles 166
Annexe 3 – Synopsis du protocole PULMOTEP 199

Glossaire

- **Liste des abréviations**

AA	Acides Aminés
AAA	Analytic Anisotropic Algorithm
ADN	Acide Desoxyribonucléique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BTV	Biological Target Volume
CBNPC	Carcinome Bronchique Non A Petites Cellules
CR	Coefficient de Recouvrement
CTV	Clinical Target Volume
Cu-ATSM	^{64}Cu-Diacéryl-bis-N4-Méthylthiosemicarbazone
DPBC	Dose Painting By Contours
DPBN	Dose Painting By Numbers
DSC	Dice Similarity Coefficient
EF5	Pentafluoropropyl-acétamide
EVP	Effet de Volume Partiel
FAZA	Fluoroazamycin arabinoside
FCM	Fuzzy C-Means
FDG	Fluorodeoxyglucose
FDP	Fonction de Dispersion Ponctuelle
FET	Fluoroethyltyrosine
FETNIM	Fluoroerythronitroinidazole
FH	Fraction Hypoxique
FLAB	Fuzzy Locally Adaptive Bayesian
FLT	Fluorothymidine
FMISO	Fluoromisonidazole
GTV	Gross Tumoural Volume
HDV	Histogramme Dose-Volume
HTV	Hypoxic Tumoural Volume
ICRU	International Commission on Radiation Units
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITV	Internal Target Volume
LMH	Largeur à Mi-Hauteur
LQ	Linéaire Quadratique
MATV	Metabolically Active Tumour Volume
MC	Monte Carlo
MLC	Collimateur Multi-Lames
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
OAR	Organe A Risque
OER	Oxygen Enhancement Ratio
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OSEM	Ordered Subsets Expectation-Maximization
PRV	Planning at Risk Volume

PTV	Planning Target Volume
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RI	Radiation Ionisante
ROI	Region Of Interest
RPM	Real-time Position Management
RT	Radiothérapie
RTC3D	Radiothérapie Conformationnelle Tri-dimensionnelle
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCM	Sterno-Cléido-Mastoïdien
SIB	Simultaneous Integrated Boost
SM	Set-up Margin
SUV	Standard Uptake Value
TCP	Tumour Control Probability
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TLG	Total Lesion Glycolysis
UH	Unité Hounsfield
UTCP	Uncomplicated Tumour Control Probability
USC	Universal Survival Curve
VCC	Volume Commun Contouré
VMAT	Volumetrically Modulated Arctherapy
VNC	Volume Non Contouré
VOI	Volume Of Interest
VSC	Volume Supplémentaire Contouré

- **Unités**

kBq	Kilo Becquerel
Gy	Gray
kg	Kilo gramme
kV	Kilo volt
mAs	Milliampère-seconde
MBq	Méga Becquerel
min	Minute
mL	Millilitre
mm	Millimètre
MV	Méga volt
mSv	Milli Sievert
s	seconde

Table des Figures et Organigrammes

Figure 1 : Courbe de survie cellulaire représentant la fraction de cellules survivantes en fonction de la dose 18
Figure 2 : (A) : Rapport α/β ; (B) et (C) : deux lignées de radiosensibilité très différente peuvent avoir un même rapport α/β 18
Figure 3 : Effet différentiel et fractionnement 20
Figure 4 : Appareils de traitement de radiothérapie 21
Figure 5 : Histogrammes Dose-Volume 23
Figure 6 : Illustration du principe de la modulation d'intensité 24
Figure 7 : Courbe TCP 27
Figure 8 : Modèle USC 31
Figure 9 : Résolution spatiale d'un système d'imagerie 37
Figure 10 : Effets de Volume Partiel 37
Figure 11 : Phénomène de spill-over 38
Figure 12 : Principe de la segmentation par la méthode FLAB à trois classes 47
Figure 13 : Artefacts liés au mouvement respiratoire 50
Figure 14 : Fonctionnement du système RPM 51
Figure 15 : Les différents modes de découpage du cycle respiratoire 52
Figure 16 : Représentation d'une acquisition TDM en mode "cine" 54
Figure 17 : Photos du fantôme NEMA IEC Body Phantom Set® et des six sphères 60
Figure 18 : Acquisitions TEP réalisées sur fantôme 62
Figure 19 : Représentation du seuillage à appliquer en fonction du rapport S/F 63
Figure 20 : Fonctions modélisant le seuillage en fonction du rapport S/F 63
Figure 21 : Superposition de la fonction issue de la reconstruction 2 avec les données issues de la reconstruction 1 64
Figure 22 : Segmentation automatique du GTV_{TEP} 68
Figure 23 : Schéma récapitulatif des zones de concordance et de discordance entre les volumes TEP et CT 69
Figure 24 : Exemples de contours avec en rouge le GTV_{TEP} et en rose le GTV_{CT} 71
Figure 25 : Effet oxygène 77
Figure 26 : Illustration des volumes TEP obtenus avec les trois méthodes de segmentation automatique 87
Figure 27 : Exemples de volumes définis pour l'étude 97
Figure 28 : Histogrammes Dose-Volume moyens comparatifs 100
Figure 29 : Exemples de dosimétries 100
Figure 30 : Relation entre NTCP et Dose moyenne à la parotide 103
Figure 31 : Volumes hypoxiques aux différents temps d'imagerie pré et per-thérapeutiques 106
Figure 32 : Courbes Activité-Temps du FMISO (d'après Thorwarth *et al.* 2005) 107
Figure 33 : Diagramme de dispersion de l'ensemble des voxels tumoraux pour un patient 107
Figure 34 : Les deux approches de dose painting : le dose painting by contours et le dose painting by numbers (d'après Meijer *et al*. 2011) 108
Figure 35 : Fonctionnement du logiciel Motion Free (General Electric®) 117
Figure 36 : Recalage élastique des six images TEP entre elles 118
Figure 37 : Exemple de quelques étapes du traitement d'images 121

Figure 38 : Volumes obtenus avec la stratégie 1 et l'image TEP unique recalée (GTV_{TEP1} et PTV_{TEP1}) 127
Figure 39 : Volume GTV_{TEP2} obtenu avec la stratégie 2 et la sommation des six images TEP 128
Figure 40 : Volume PTV_{TEP2} 128
Figure 41 : Illustration des volumes cibles obtenus en fonction des différentes stratégies ... 129
Figure 42 : Illustration des différences de volumes cibles obtenus avec les différentes modalités d'imagerie 133
Figure 43 : Comparaison des plans de traitement stéréotaxique obtenus pour les trois patients 137
Figure 44 : Comparaison pour le patient 5 des dosimétries obtenues en stéréotaxie sur le PTV_{CT} (1) et le PTV_{TEP2} (2)..... 138

Organigramme 1 : Traitement d'image réalisé à partir de l'image TEP-3D 120
Organigramme 2 : Traitement d'image réalisé à partir des six images TEP synchronisées... 120

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Recommandations de prescription en stéréotaxie issues de l'essai ROSEL 35
Tableau 2 : Caractéristiques des sphères du fantôme 60
Tableau 3 : Caractéristiques des patients 66
Tableau 4 : Récapitulatif des activités des tumeurs et du fond, du rapport S/F et du seuillage appliqué pour les neuf patients de l'étude 70
Tableau 5 : Récapitulatif des différents volumes (GTV_{CT}, GTV_{TEP},) et leur pourcentage de concordance et discordance 71
Tableau 6 : $CTV70_{CT}$ et $CTV70_{TEP}$ 72
Tableau 7 : $CTV50_{CT}$ et $CTV50_{TEP}$ 73
Tableau 8 : Activités de la tumeur (A_T), du fond (A_F) et des rapports $R_{T/F}$ 82
Tableau 9 : Volumes hypoxiques définis à 3 et 4h 85
Tableau 10 : Fractions hypoxiques à 3 et 4h 86
Tableau 11 : Volumes cibles (CTV_{56}, CTV_{70}, HTV, PTV_{56}, PTV_{70} et $PTV_{79,8}$) et fraction hypoxique (FH) pour les 10 patients 97
Tableau 12 : Indice dosimétrique de couverture des volumes cibles (D95%) 98
Tableau 13 : Indices dosimétriques d'épargne des OARs 99
Tableau 14 : TCP, NTCP des parotides et UTCP 102
Tableau 15 : Caractéristiques des patients et des tumeurs inclus dans PULMOTEP 122
Tableau 16 : Activités tumorales moyenne et maximale avant et après correction du mouvement respiratoire 123
Tableau 17 : Volumes tumoraux segmentés par la méthode FLAB et seuillage adaptatif avant et après correction du mouvement respiratoire 123
Tableau 18 : Activités tumorales moyenne et maximale avant et après correction des EVP 124
Tableau 19 : Volumes tumoraux segmentés par la méthode FLAB et seuillage adaptatif avant et après correction des EVP 124
Tableau 20 : Recommandations d'épargne des OARs issues de l'essai RTOG 0915 pour un fractionnement de 4X12Gy 131
Tableau 21 : Les différents volumes cibles (GTV et PTV) 132
Tableau 22 : Indices dosimétriques de couverture des volumes cibles pour les irradiations non stéréotaxiques 134
Tableau 23 : Doses aux poumons pour les irradiations non stéréotaxiques 135
Tableau 24 : Indices de couverture du PTV pour les irradiations stéréotaxiques (D95%, D99% et Dmax) 135
Tableau 25 : Indices évaluant la décroissance de la dose pour les irradiations stéréotaxiques (D2cm, R50% et R100%) 136
Tableau 26 : Indices dosimétriques de comparaison de la prescription guidée par SIB en stéréotaxie 136
Tableau 27 : Doses aux OARs pour les irradiations stéréotaxiques (V20Gy aux poumons, D1cc Côte et Dmax à l'œsophage) 138
Tableau 28 : Doses aux OARs pour les irradiations stéréotaxiques (Dmax à la moelle et Dmax au coeur) 138

Introduction

Les développements de la radiothérapie (RT) sont en grande partie liés à ceux de l'imagerie. Si l'imagerie morphologique scanographique a permis, dans les années 90, le développement de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC3D) et l'adaptation de l'irradiation à la morphologie de la tumeur et du patient, l'imagerie fonctionnelle a permis, depuis les années 2000, l'émergence d'un nouveau concept : l'adaptation de l'irradiation à l'hétérogénéité biologique tumorale. En effet, les avancées technologiques en RT permettent, actuellement, *via* la modulation d'intensité, de réaliser des irradiations non homogènes en faisant varier la dose à l'intérieur de la tumeur et d'envisager des augmentations de dose sans augmentation excessive de la toxicité. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une modalité d'imagerie fonctionnelle qui permet, par l'utilisation de traceurs marqués par des isotopes radioactifs et injectés au patient, de visualiser au sein de la tumeur différents processus biologiques comme le métabolisme du glucose, l'hypoxie ou la prolifération cellulaire. Cette cartographie de l'activité tumorale et de l'hétérogénéité biologique tumorale peut permettre de guider la RT, en adaptant la dose délivrée aux zones hypoxiques ou de fort métabolisme. Ce concept est appelé « dose painting ».

Cependant, alors que les modalités d'irradiation progressent et deviennent de plus en plus précises, l'imagerie TEP souffre de plusieurs limites comme notamment une faible résolution spatiale et la présence d'artefacts liés au mouvement respiratoire. Ce « flou », présent au niveau des images TEP, rend leur intégration en RT difficile et sujette à caution. Un traitement préalable à leur utilisation est nécessaire avec correction des effets de volume partiel (EVP), correction du mouvement respiratoire mais aussi segmentation des images par des méthodes automatiques robustes et précises.

Peu d'études en RT ont été réalisées en tenant compte de ces différentes corrections. Le but de cette thèse est donc d'évaluer l'impact dosimétrique de l'intégration des données TEP en RT, après application de différentes méthodes de correction des EVP, du mouvement respiratoire et après segmentation automatique des images. Deux modèles, pour lesquels l'imagerie TEP occupe une place importante, ont été étudiés : les cancers oto-rhino-laryngologiques (ORL) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Cette thèse se divise en trois parties.

Dans la **Première Partie**, quelques généralités relatives à la RT et à l'imagerie TEP sont rappelées. Les bases radiobiologiques et technologiques de la RT ainsi que ses principes de planification (définition des volumes et évaluation dosimétrique) sont exposés. Les principales limites de la TEP (EVP, artefacts liés au mouvement respiratoire) et les corrections proposées pour y remédier sont rappelées. Enfin, la définition des volumes étant au cœur du travail du radiothérapeute, une revue des principales méthodes de segmentation des images TEP actuellement utilisées est réalisée.

Dans la **Deuxième Partie**, l'intégration des données TEP à la RT des cancers ORL est présentée en évaluant d'une part les modifications volumétriques induites par l'utilisation d'une TEP au [^{18}F]-Fluorodeoxyglucose ([^{18}F]-FDG), à travers l'analyse de neuf patients et d'autre part les modifications volumétriques et dosimétriques induites par l'utilisation d'une TEP au [^{18}F]-Fluoromisonidazole ([^{18}F]-FMISO), à travers l'analyse de 15 patients.

Dans la **Troisième Partie**, l'intégration des données TEP à la RT des CBNPC est étudiée à travers l'analyse des sept premiers patients inclus dans le protocole clinique PULMOTEP (**NTC01421953 www.ClinicalTrials.gov**). Cet essai prospectif, promu par le CHU de Bordeaux, vise à évaluer l'impact volumétrique et dosimétrique d'une TEP-4D au [^{18}F]-FDG corrigée des EVP sur la RT des CBNPC, par l'application de plusieurs méthodes de segmentation.

Première Partie

Généralités

Chapitre 1

Bases de la radiothérapie

Le domaine d'étude de ce chapitre sera limité à la RT externe, sans aborder la curiethérapie ou la RT interne vectorisée. On peut définir simplement la RT comme l'utilisation de radiations ionisantes (RI) pour détruire les cellules cancéreuses. La RT cherche à détruire la tumeur tout en épargnant les tissus sains au sein desquels celle-ci est située. Dans ce premier chapitre, nous rappellerons les bases radiobiologiques et les évolutions technologiques de la RT qui permettent de proposer une RT adaptée au patient et à la tumeur. Nous verrons d'abord les irradiations fractionnées et en modulation d'intensité puis les irradiations hypofractionnées en stéréotaxie.

I. IRRADIATIONS FRACTIONNEES ET MODULATION D'INTENSITE

1. Les bases radiobiologiques de la RT fractionnée

1.1. Effets des RI

Les RI entrainent surtout, *via* la radiolyse de l'eau et la production de radicaux oxydants, des lésions (pontages, cassures simple ou double brin) au niveau de l'ADN du noyau (Bedford, 1991). La mort cellulaire n'est qu'exceptionnellement immédiate, cet événement ne se produisant que pour des doses d'irradiation extrêmement élevées de plusieurs centaines de Grays (Gy). Pour les doses habituellement délivrées en RT (de l'ordre de quelques Gy), la cellule cesse de se diviser après une ou plusieurs mitoses. On parle alors de mort mitotique différée. Cette mort différée explique le délai observé entre l'irradiation et la régression clinique de la tumeur.

1.2. Le modèle linéaire quadratique (LQ)

Une courbe de survie cellulaire représente le taux de survie cellulaire après irradiation en fonction de la dose délivrée. L'aspect typique des courbes de survie cellulaire observées *in vitro* est présenté **Figure 1**. La courbe de survie n'est assimilable à une exponentielle que dans sa partie initiale (pour les faibles doses), puis, lorsque la dose augmente, apparaît une incurvation appelée « épaulement ». La relation dite « linéaire quadratique » permet de modéliser cette courbe en individualisant deux phénomènes :

- **la mort cellulaire par événement directement létal**, dépendante de la dose totale délivrée D et représentée par le **paramètre α**. $D = nd$ avec n le nombre de fractions et d la dose par fraction. La première partie de la courbe peut être modélisée par l'équation suivante :

$$S = e^{-\alpha D}$$

α s'exprime en Gy^{-1} et décrit la pente initiale de la courbe. Les valeurs courantes de α se situent entre $0{,}3Gy^{-1}$ (faible radiosensibilité) et $0{,}6Gy^{-1}$ (radiosensibilité élevée).

- **la mort cellulaire par accumulation de lésions sublétales**, qui fait intervenir le **paramètre β**, en fonction de la dose au carré D^2. On suppose que la mort survient après au moins deux lésions. La deuxième partie de la courbe peut être modélisée par l'équation suivante :

$$S = e^{-\beta D^2}$$

β s'exprime en Gy^{-2}. Ses valeurs sont de l'ordre de 0,02 à $0{,}07Gy^{-2}$.

La probabilité de survie S peut alors s'exprimer ainsi :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Le **rapport α/β** constitue un index de contribution relative des deux types d'événements à la mort cellulaire et s'exprime en Gy. Il représente la dose pour laquelle les taux de survie $S = e^{-\alpha D}$ et $S = e^{-\beta D^2}$ sont égaux. Comme le montre la **Figure 2**, le rapport α/β ne renseigne pas sur la radiosensibilité intrinsèque des lignées cellulaires concernées mais plus sur la radiosensibilité des tissus au fractionnement. Nous y reviendrons ultérieurement.

Enfin, il faut noter que le modèle LQ n'est valide que pour des doses par fraction allant de 2 à 15Gy puisque l'expression LQ implique une incurvation continue de la courbe de survie alors qu'en réalité celle-ci tend vers une droite (fonction exponentielle) pour des doses par fraction élevées.

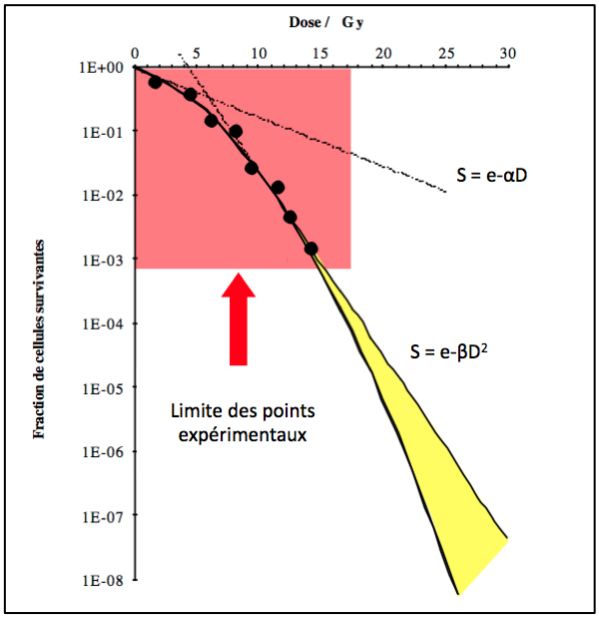
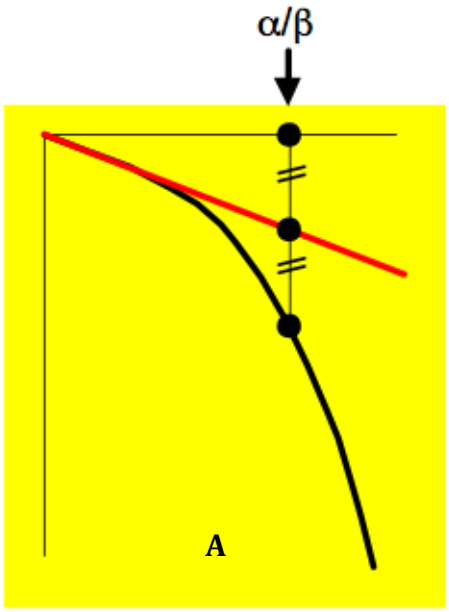


Figure 1 : Courbe de survie cellulaire représentant la fraction de cellules survivantes en fonction de la dose



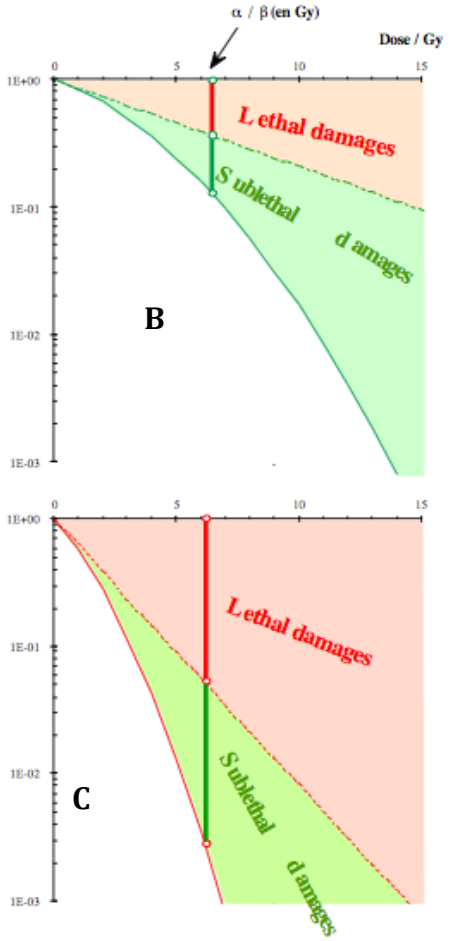


Figure 2 : Rapport α/β

(A) : le rapport α/β représente la dose pour laquelle $e^{-\alpha D}$ et $e^{-\beta D^2}$ sont égaux.

(B) et (C) : deux lignées de radiosensibilité très différente peuvent avoir un même rapport α/β.

1.3. Effet du fractionnement

La restauration cellulaire a été mise en évidence par Elkind dans les années 1960 (Elkind & Sutton, 1960). Le taux de survie correspondant à une dose donnée est plus élevé si cette dose est délivrée en deux séances que si elle est délivrée en une séance unique et, si quelques heures après une première dose, on soumet les cellules survivantes à une deuxième irradiation, on retrouve la même courbe de survie que pour la première irradiation. Ceci est illustré **Figure 3** et s'explique par la réparation des lésions sublétales entre deux séances. S'il existe des différences dans les capacités de réparation de deux lignées cellulaires, la répétition des doses d'irradiations aboutira à terme à une différence de survie entre les deux lignées cellulaires. De manière très schématique, les populations tissulaires à renouvellement rapide comme la majorité des tumeurs ou certains tissus sains (muqueuses, cellules hématopoïétiques) ont de faibles capacités de réparation. Ces lignées ont un rapport α/β élevé (> 10Gy) et une courbe de survie avec un épaulement étroit. A l'inverse, les populations cellulaires en équilibre (cas des tissus sains à réponse lente et de certaines tumeurs comme les mélanomes ou les glioblastomes) ont un temps de renouvellement lent avec une forte capacité de réparation. Ces tissus ont un rapport α/β bas (<3Gy). C'est cet **effet différentiel** entre tumeur et tissus sains qui est mis à profit dans une irradiation fractionnée pour permettre une destruction tumorale sans destruction des tissus sains. Une irradiation se définit par une dose totale, un fractionnement (nombre de fractions) et un étalement (durée écoulée entre la première et la dernière fraction). Il faut noter que pour un même effet anti-tumoral, le fractionnement amène à une augmentation de la dose totale par rapport à une irradiation en dose unique.

Au total, les tissus présentant un rapport α/β élevé sont peu sensibles au fractionnement et la dose par fraction aura peu d'impact sur les réactions aiguës en RT. *A contrario*, les tissus présentant un rapport α/β bas sont sensibles au fractionnement et seront donc « protégés » par de faibles doses par fraction.

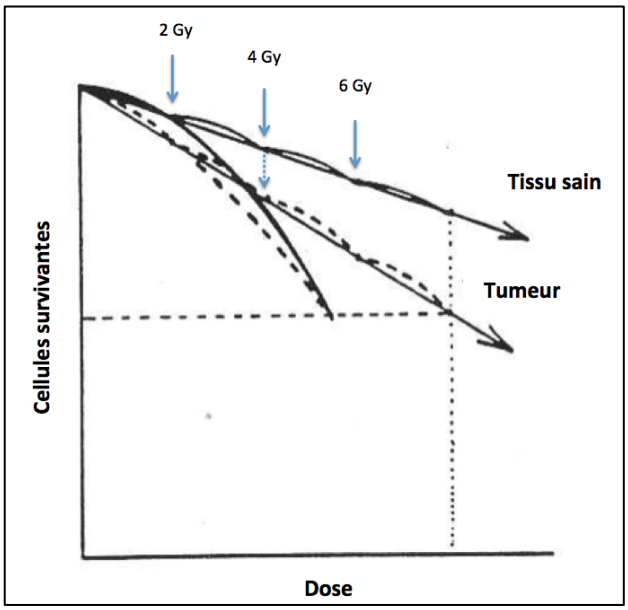


Figure 3 : Effet différentiel et fractionnement

Les courbes de survie d'un tissu sain et d'une tumeur sont représentées respectivement en traits plein et pointillé.

Pour un même tissu, la fraction de cellules survivantes est plus faible si la dose est délivrée en une fraction unique qu'en de multiples fractions.

Pour les deux tissus (tumeur et tissu sain), le fractionnement majore la différence de cellules survivantes au terme de l'irradiation entre les deux tissus.

2. Modalités de délivrance et avancées technologiques en RT fractionnée

La protection des tissus sains en RT est obtenue par le fractionnement de celle-ci mais également par l'utilisation d'une balistique adaptée permettant de « conformer » l'irradiation au volume tumoral. La majorité des irradiations se font actuellement par des accélérateurs linéaires de particules délivrant des photons X de haute énergie (de 6 à 25MV) et sont **conformationnelles tridimensionnelles** (RTC3D). Cela signifie que la détermination des volumes à irradier et des organes à épargner se fait sur une imagerie scanographique et que l'irradiation est adaptée aux volumes cibles grâce à l'utilisation d'un collimateur multi-lames (MLC). Différents appareils de traitement existent. Les plus répandus, appelés communément accélérateurs linéaires, sont constitués d'une tête d'irradiation supportée par un bras pouvant tourner autour du patient, soit en prenant successivement différentes positions ou angulations, soit en effectuant une rotation continue (on parle alors d'irradiation volumétrique ou par arcthérapie). Une irradiation hélicoïdale est aussi possible par l'utilisation d'une tomothérapie, machine constituée d'un accélérateur compact monté sur un bras en anneau. La **Figure 4** représente ces différents appareils de traitement avec leur MLC respectif.

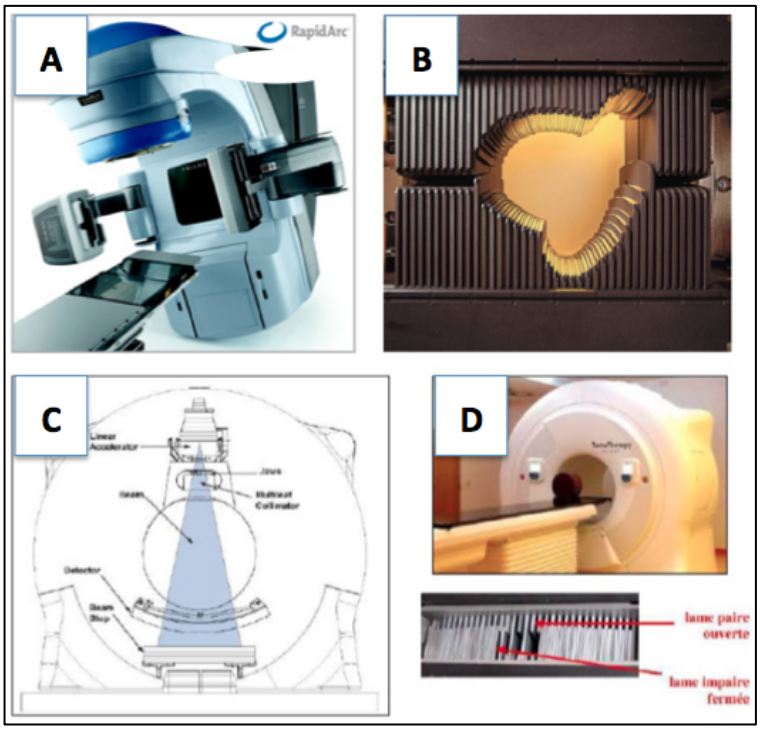


Figure 4 : Appareils de traitement de radiothérapie

Différents appareils de traitement en RT : accélérateur linéaire de particules (a) avec son collimateur multi-lames (b), tomothérapie (c) avec son collimateur multi-lames (d)

Les développements technologiques réalisés ces dix dernières années avec l'amélioration des logiciels informatiques et de calcul, l'amélioration des performances des appareils (possibilité de mouvement des lames du MLC au cours de l'irradiation et possibilité d'irradiations rotationnelles) ainsi que l'amélioration de l'imagerie de contrôle en cours de traitement, ont permis la réalisation d'irradiations beaucoup plus ciblées. La majorité de ces irradiations avec de très forts gradients de dose entre volumes cibles et organes à épargner font appel à la **radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité** (**RCMI**) (Webb, 2000).

2.1. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC3D)

En RTC3D, les doses délivrées sont classiquement homogènes (2Gy le plus souvent) et les augmentations de dose sur la tumeur macroscopique se font de manière successive dans le temps : les premières semaines de traitement, l'irradiation intéresse un « large » volume,

puis, dans les dernières semaines, l'irradiation (dite surimpression ou boost) se concentre sur un plus petit volume, la dose délivrée étant toujours identique.

2.1.1. Définition des volumes cibles

Le développement d'irradiations conformationnelles a amené à définir de manière plus précise les volumes à irradier. Cette définition se fait classiquement sur un scanner dosimétrique qui permet par ailleurs le calcul de la répartition de la dose au sein du patient *via* les informations d'Unités Hounsfield (UH) et de densité des tissus traversés. L'International Commision on Radiation Units (ICRU) définit ainsi trois volumes cibles : le **GTV** (Gross Tumoural Volume) ou volume tumoral macroscopique, le **CTV** (Clinical Target Volume) prenant en compte les extensions microscopiques de la tumeur (extension locale de contiguïté et/ou régionale ganglionnaire) et le **PTV** (Planning Target Volume) qui est le volume physique dans lequel la dose sera finalement prescrite. Le PTV résulte de l'adjonction autour du GTV ou du CTV de deux marges : l'ITV (Internal Target Volume) qui permet la prise en compte du mouvement interne des organes (mouvement respiratoire, péristaltisme intestinal, réplétion vésicale ou rectale…) et la SM (Set-up Margin) qui permet la prise en compte des erreurs de repositionnement du patient (ICRU Report 50 1993; ICRU Report 62 1999). Ces marges permettent de s'assurer que le volume cible, défini à un temps t sur un scanner dosimétrique, soit toujours dans le champ d'irradiation tout au long d'une même séance d'irradiation et durant toutes les séances d'irradiation.

Les organes à épargner dits organes à risque (OARs) sont aussi définis sur le scanner dosimétrique. Chaque organe en fonction de son organisation « en série » ou « en parallèle » et de sa radiosensibilité intrinsèque aura une tolérance différente vis à vis de l'irradiation. Un OAR « en série » est composé d'une succession de « sections » ou « maillons » et l'altération d'une seule section peut entrainer une perte de la fonction de l'ensemble de l'organe. Il s'agit typiquement des structures nerveuses comme la moelle épinière ou les nerfs périphériques dont les contraintes de dose s'expriment comme des doses maximales à ne pas dépasser en n'importe quel point de l'organe. Les OARs « en parrallèle », comme le foie, les poumons, les reins ou les parotides, sont constitués de multiples sous-unités fonctionnelles et la dysfonction de l'organe nécessite l'altération de plusieurs sous-unités. Les contraintes de dose s'expriment souvent en dose moyenne ou en dose à ne pas dépasser sur un certain volume de l'organe. Par analogie au PTV, un PRV (Planning At Risk Volume) peut être défini par adjonction d'une

marge autour de l'OAR.

2.1.2. Validation des plans de traitement et histogrammes dose-volume (HDV)

L'irradiation doit répondre aux contraintes de dose imposées par le médecin en termes de couverture des volumes cibles et d'épargne des OARs. La majorité des critères d'évaluation peuvent être déterminés à partir des **Histogrammes Dose-Volume (HDV)**. Les HDV représentent la distribution volumique de la dose dans les différentes structures individualisées et peuvent être représentés sur un mode cumulatif ou différentiel (**Figure 5**). Concernant les volumes cibles, l'ICRU indique, pour la RTC3D, que 95% du PTV doit recevoir au moins 95% de la dose prescrite, avec des variations possibles comprises entre 95 et 107% de la dose prescrite. Un traitement homogène visant à limiter les variations de dose à l'intérieur des volumes cibles est donc recommandé. Pour chaque OAR, certaines contraintes sont également fixées en termes de dose maximale à ne pas dépasser, de dose moyenne, de dose médiane ou de volume recevant une certaine dose.

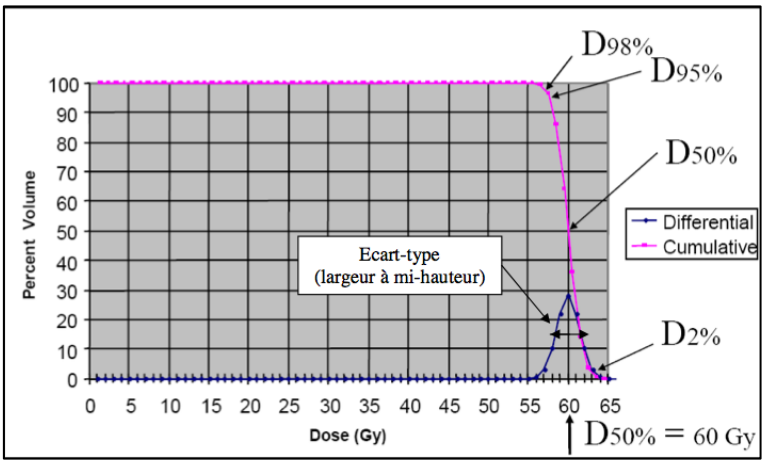


Figure 5 : Histogrammes Dose-Volume

Les HDV représentent la distribution volumique de la dose dans chaque organe avec en violet une représentation sur un mode cumulatif et en bleu une représentation sur un mode différentiel.

2.2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Le principe de la modulation d'intensité est de rendre inhomogène l'irradiation

délivrée par un faisceau de façon à ce que la dose reçue soit différente d'une région à l'autre (dans le but notamment d'épargner certains OARs). Pour ce faire, la forme et l'intensité (ou plutôt la fluence) des faisceaux vont varier au cours de l'irradiation grâce à un mouvement complexe des lames du MLC au cours de l'irradiation. Ceci est illustré **Figure 6**. Cette modulation permet de « conformer » de manière beaucoup plus précise l'irradiation autour du volume cible et d'épargner les tissus sains avoisinants. La RCMI est donc particulièrement adaptée aux volumes complexes, concaves, situés à proximité d'organes sensibles comme la moelle épinière, les glandes parotides, la vessie, le rectum ou l'intestin. Elle permet d'envisager une augmentation des doses délivrées sur la tumeur et/ou une épargne des tissus sains.

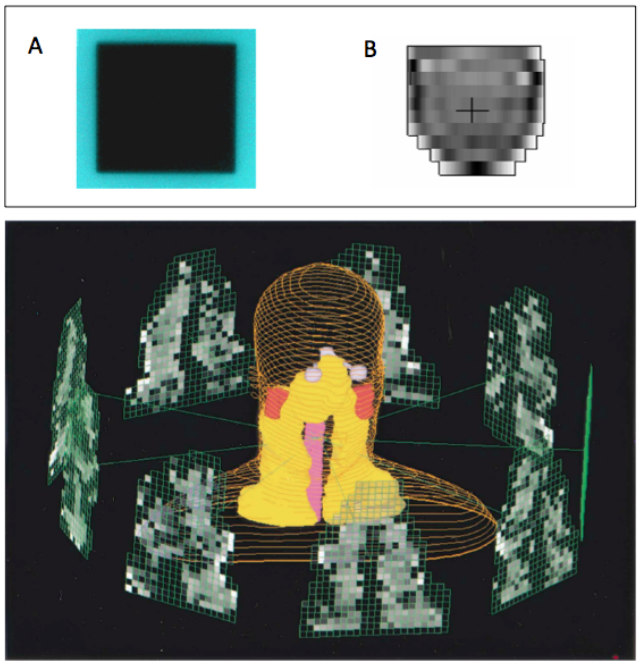


Figure 6 : Illustration du principe de la modulation d'intensité

En haut : faisceau d'irradiation homogène (a) et faisceau d'irradiation inhomogène, constitué de pixels de fluence variable (b). En bas : exemple d'une RCMI pour un cancer ORL réalisée par sept faisceaux modulés.

La modulation d'intensité est générée par **planification inverse**. En RTC3D classique, la planification est dite directe et consiste à mettre en place des faisceaux autour du volume cible, en les orientant et en les pondérant de manière variable jusqu'à obtenir une distribution de dose satisfaisante. Pour la RCMI, la complexité des mouvements de lames du MLC mis en jeu amène à poser le problème différemment. Le médecin impose des contraintes de dose au niveau du volume cible et des OARs. L'orientation des faisceaux ou les arcs de rotation du bras étant prédéterminés, c'est un logiciel d'optimisation, orienté et guidé par un physicien,

qui va déterminer comment la modulation d'intensité doit s'effectuer pour répondre aux contraintes posées par le médecin. On parle alors de planification inverse car le point de départ de la dosimétrie n'est pas l'orientation et la pondération des faisceaux mais les contraintes de dose fixées par le radiothérapeute. De nouvelles recommandations de prescription relatives à la modulation d'intensité ont été publiées en 2010 par l'ICRU (ICRU Report 83 2010).

A contrario de la RTC3D, pour laquelle les doses délivrées sont homogènes (conventionnellement entre 1,8 et 2Gy) et la réalisation d'un boost est séquentielle, la RCMI permet de moduler les doses délivrées pour irradier au cours d'une même séance les volumes à des doses différentes. On parle de technique en **boost intégré** ou **simultaneous integrated boost (SIB)**: au cours d'une même fraction, la dose peut varier de 1,6 à 2,5Gy (ou plus) en fonction de la zone traitée (Butler et al., 1999; Wu et al., 2003). Ceci peut parfois permettre de réduire la durée totale de traitement et donc de lutter contre les effets de repopulation tumorale. Les variations de doses doivent cependant tenir compte des capacités de réparation des tissus. Ainsi, la dose délivrée « inférieure » ne doit pas être trop basse car elle risquerait de ne pas être suffisante et la dose « supérieure » ne doit pas être trop élevée car elle risquerait d'entrainer des réactions tardives importantes.

Lorsqu'on réalise une irradiation inhomogène, une évaluation basée sur de simples HDV ne suffit plus car les critères basés sur ces HDV permettent simplement d'évaluer des risques de toxicité basés sur un fractionnement homogène de 2Gy par séance et non pas le gain potentiel en terme de contrôle tumoral. L'évaluation d'une prescription hétérogène doit faire appel à des probabilités de contrôle tumoral et de complications. Basés sur le recueil d'observations cliniques, les **TCP (Tumour Control Probability)** et **NTCP (Normal Tissue Complication Probability)** sont des modèles mathématiques de régression des histogrammes dose-volume qui vont convertir en modèles de probabilité de contrôle tumoral et en modèles de probabilité de complications des informations issues des HDV.

2.2.1. Tumour Control Probability (TCP)

Les modèles mathématiques utilisés pour estimer les probabilités de contrôle tumoral suivent pour la majorité une loi de Poisson et sont sous-tendus par deux hypothèses. La première est que chaque tumeur est composée d'un nombre de cellules clonogènes donné et la

deuxième qu'une tumeur est contrôlée localement si toutes ses cellules clonogènes sont tuées.

2.2.1.1. Modèle de Nahum et Tait pour une dose uniforme et une radiosensibilité homogène

Basé sur le modèle LQ, il s'agit de l'un des modèles les plus utilisés (Nahum & Tait, 1992). Si l'on considère qu'il reste N cellules clonogènes survivantes après une irradiation, la probabilité qu'il n'y ait aucune cellule survivante est, selon la loi de Poisson :

$$TCP = P(N, 0) = e^{-N}$$

Selon le modèle linéaire quadratique :

$$N = N_0 e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

avec N_0 = le nombre de cellules clonogènes initial

Après n fractions, on obtient :

$$N = N_0 \underbrace{e^{-(\alpha d+\beta d^2)}.\, e^{-(\alpha d+\beta d^2)} \ldots . e^{-(\alpha d+\beta d^2)}}_{n \text{ fois}}$$

Soit : $N = N_0 exp\left[-\alpha D + \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d\right)\right]$ avec $D = nd$

Comme $\frac{\beta}{\alpha}$ tend vers 0, on peut simplifier l'expression de TCP de la manière suivante :

$$TCP = \exp(-N_0 exp - \alpha D)$$

En tenant compte de la repopulation tumorale, on obtient :

$$TCP = \exp\left(-\mathrm{N}_0 \exp\left(-\alpha \mathrm{D} + \lambda(\mathrm{T} - T_k)\right)\right)$$

où T est le temps de traitement (en jours), T_k le temps (en jours) après le début de l'irradiation pour lequel la repopulation commence et λ le taux de prolifération des cellules clonogènes, $\lambda = (ln2)/T_D$. T_D est le temps de doublement de la tumeur.

L'aspect typique d'une courbe de TCP est illustré **Figure 7**.

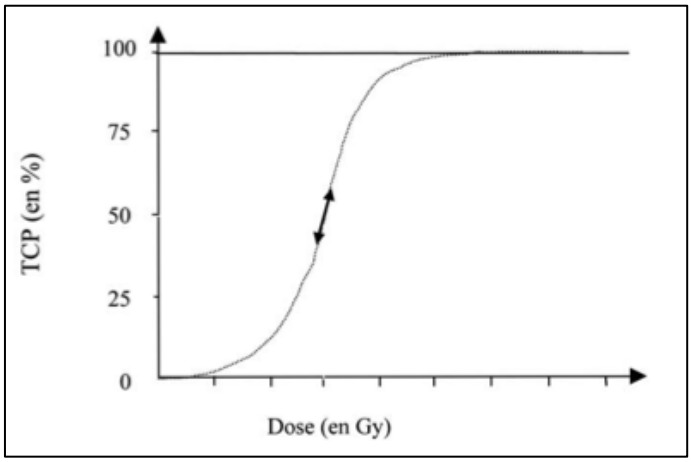


Figure 7 : Courbe TCP

La formule, décrite ci-dessus, utilise des valeurs moyennes pour l'ensemble de ces paramètres, impliquant une prescription homogène et une radiosensibilité homogène des cellules clonogènes, ce qui n'est pas le cas en pratique.

2.2.1.2. Application du modèle pour une dose non uniforme et une radiosensibilité variable des cellules clonogènes

En pratique, les irradiations peuvent être non uniformes et c'est particulièrement ce qui est recherché dans les irradiations en modulation d'intensité, la tumeur pouvant être irradiée par des fractions variables. Webb et Nahum ont proposé une modification du modèle précédent en divisant le volume tumoral en autant de sous-éléments tumoraux nécessaires ayant reçu une dose uniforme (Webb & Nahum, 1993). Pour chacun des sous-éléments, le TCP_j est calculé :

$$TCP_j = \exp\left(-\rho_j . V_t . f_j exp(-\alpha_i D_j)\right)$$

où j est le nombre d'éléments à l'intérieur desquels la dose D_j peut être considérée homogène, ρ_j est la densité de cellules clonogènes dans le j^{ième} élément $N_{0,j} = \rho_j V_t f_j$ est le nombre de cellules clonogènes initial dans ce j^{ième} élément. V_t est le volume en cm^3 dans le j^{ième} élément et f_j est la fraction de volume de ce j^{ième} élément.

Le TCP final est obtenu en sommant l'ensemble des TCP :

$$TCP = \prod_{j=1}^{N} TCP_j$$

Enfin, il existe une variabilité de la radiosensibilité des cellules clonogènes pour un même type de tumeur au sein de la population et pour un même patient au sein de la tumeur. Pour tenir compte de ces variations, α décrit une distribution gaussienne centrée sur une valeur moyenne et le TCP final est calculé comme étant la moyenne de cette distribution :

$$TCP = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^{K} TCP_{\alpha_i}$$

K représente le nombre d'échantillons choisi pour le calcul, typiquement 10^4.

2.2.2. Normal Tissue Complication Probability (NTCP)

Il s'agit de modèles capables de prédire l'impact de la distribution de dose sur les tissus sains environnants, établis à partir de recueils de toxicité cliniques. Le modèle de Lyman qui relie, pour une irradiation homogène, NTCP, dose et volume est le plus communément utilisé (Lyman, 1985). Une irradiation des tissus sains étant rarement homogène, une réduction des HDV est nécessaire pour obtenir des doses ou volumes effectifs pour lesquel(les) ou dans lesquel(les) l'irradiation est homogène. Les deux méthodes les plus utilisées sont celle du volume effectif publiée par Kutcher *et al* (Kutcher et al., 1991) et celle de la dose effective publiée par Mohan *et al*. (Mohan et al., 1992)

Nous avons choisi d'exposer la méthode de Mohan *et al*. :

$$NTCP(\mu) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{s(\mu-\mu_{50})} \exp\left(-\frac{u^2}{2}\right) du$$

où $\mu_{50} = D_{50}$ est la dose tolérée pour une probabilité de complication à 5 ans de 50% pour une irradiation uniforme du volume, $s = (m \cdot \mu_{50})^{-1}$ représente la pente de la courbe de complications, et $\mu = D_{eff} = \left[\sum_i v_i D_i^{1/n}\right]^n$ est la dose effective définie par Mohan *et al*., qui réduit la distribution de dose inhomogène en autant de dose effectives uniformes. D_i est la dose uniforme correspondante dans le volume v_i. Enfin, n représente l'effet de volume : il varie en principe de 0 à 1 et sera faible pour un organe en série, élevé pour un organe en parallèle.

Des valeurs de ces différents paramètres (D_{50}, m et n) ont été établies par Burman (Burman et al., 1991) à partir des valeurs de dose de tolérance publiée par Emami (Emami et al., 1991). Une réactualisation régulière est bien sûr nécessaire, la quantification des volumes irradiés étant plus précise de nos jours avec l'utilisation d'imagerie scanographique que dans les années 80-90.

2.2.3. Uncomplicated Tumour Control Probability (UTCP)

Enfin, certains auteurs proposent l'utilisation d'index thérapeutiques permettant d'appréhender à la fois le contrôle tumoral et les taux de complications. Il s'agit d'index donnant le taux de contrôle tumoral sans complication.

Un des modèles les plus simples est le suivant :

$$UTCP = TCP \times (1 - NTCP)$$

Au total, la validation d'un plan de traitement par RCMI devrait idéalement faire appel aux paramètres radiobiologiques que sont les TCP, NTCP et UTCP. Il faut cependant reconnaître que la réduction des HDV en volumes effectifs ou en doses effectives, nécessaire à leur calcul, rend leur utilisation en pratique courante difficile.

II. IRRADIATIONS HYPOFRACTIONNEES ET STEREOTAXIE

Les traitements hypofractionnés consistent à augmenter la dose délivrée au cours d'une fraction et à diminuer le nombre de fractions. Mais, comme nous l'avons vu précédemment, l'augmentation de la dose par fraction amène une augmentation des toxicités au niveau des tissus sains à renouvellement lent et des effets secondaires tardifs. Les indications des irradiations hypofractionnées sont variables. Elles peuvent être proposées dans une optique « palliative » lorsque l'on cherche un effet thérapeutique, antalgique ou décompressif, rapide (les doses délivrées varient alors de 3 à 8Gy et le nombre de fractions de un à dix) ou au contraire dans une optique « curatrice » de destruction tumorale totale (on parle alors d'irradiations en conditions stéréotaxiques). Les doses d'irradiation vont alors être plus élevées de 8 à 30Gy et le nombre de fractions de un à cinq. *In vitro*, les cellules tumorales ne sont pas entourées de tissu sain et de très fortes doses d'irradiation permettent d'obtenir 100% de stérilisation. C'est cet **effet dose** qui est recherché dans les traitements dits de **stéréotaxie.** De telles irradiations sont possibles seulement sur un volume très limité, n'entrainant pas de toxicité au niveau des organes sains avoisinants. Les irradiations en conditions stéréotaxiques concernent essentiellement des tumeurs cérébrales, pulmonaires et hépatiques, primitives ou secondaires, de taille limitée et en nombre limité, en vue d'une destruction de la ou les lésions.

1. Bases radiobiologiques de la stéréotaxie

1. 1. Modèle USC (Universal Survival Curve)

Comme nous l'avons vu précédemment, le modèle LQ ne modélise pas les courbes de survie cellulaire dans leur partie terminale et ne s'applique donc pas aux fortes doses par fraction. Park *et al*. ont récemment proposé un modèle hybride (modèle USC) associant le modèle LQ pour des doses inférieures à une certaine dose D_T et le modèle multi-cible au delà de la dose D_T, qui fait l'hypothèse que l'événement létal résulte de l'accumulation de n lésions sublétales dans n cibles d'une même cellule (Park et al., 2008) :

$$S = e^{-n(\alpha D+\beta D^2)}$$ si la dose par fraction d ≤ D_T

$$S = e^{-n(\frac{d-D_q}{D_0})}$$ si la dose par fraction d ≥ D_T

D_T et D_q sont donnés par les équations suivantes :

$$\beta = \frac{(1-\alpha D_0)^2}{4D_0 D_q}$$

$$D_T = \frac{2-D_q}{1-\alpha D_0}$$

La **Figure 8** illustre le modèle USC.

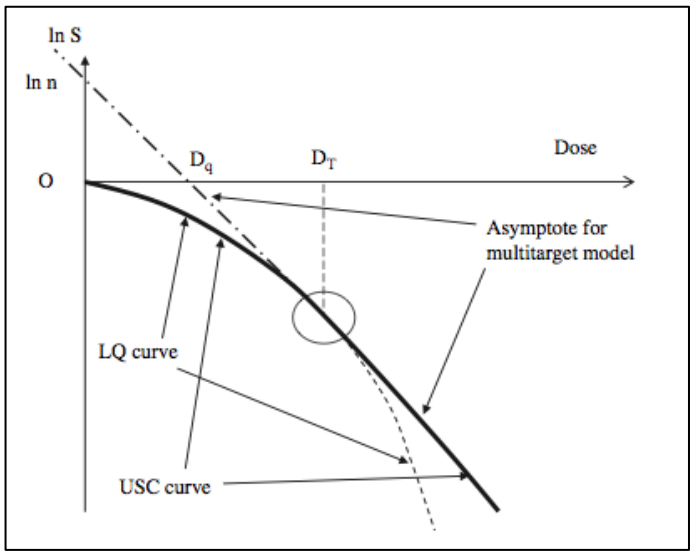


Figure 8 : Modèle USC
Le modèle LQ est applicable pour des doses < D_T tandis que le modèle multi-cible est applicable pour des doses > D_T.

Ce modèle, bien que « simpliste » et ne permettant pas d'expliquer les mécanismes cellulaires mis en jeu dans les irradiations à doses élevées permet de calculer simplement des équivalents radiobiologiques et de comparer différents schémas de fractionnement proposés.

1.2. Altération de la microvascularisation

Un des mécanismes d'action mis en jeu dans les traitements de stéréotaxie semble être une altération de la microvascularisation (Park et al., 2012). Si pour de faibles doses par fraction l'effet de la RT permet une ré-oxygénation tumorale, il en est tout autrement pour les irradiations à forte dose de type stéréotaxie entrainant une altération du stroma vasculaire péri-tumoral. En effet, l'analyse histologique de tumeurs cérébrales traitées par stéréotaxie a montré des lésions de la microvascularisation avec une perte de l'endothélium vasculaire et une oblitération de la lumière des vaisseaux. Les sténoses vasculaires semblent rares pour des doses inférieures à 12Gy, puis augmentent brutalement avec la dose (Garcia-Barros et al., 2003). L'atteinte de ce stroma vasculaire péri-tumoral, privant la tumeur de son substrat participe à sa destruction.

Au total, il semble que la réponse tumorale à l'irradiation en stéréotaxie relève de deux mécanismes : cytotoxicité par lésions au niveau de l'ADN et altération de la microvascularisation. Ce type d'irradiation n'est pas en faveur de la protection des tissus sains (atteinte vasculaire et absence d'effet différentiel) et ne peut donc se proposer qu'en limitant fortement l'irradiation des tissus sains. Nous allons donc maintenant voir les modalités techniques qui permettent de répondre à ces contraintes de protection au niveau des tissus sains.

2. Modalités de délivrance et avancées technologiques dans les traitements stéréotaxiques

La nécessité d'un très fort gradient de dose autour de la tumeur pour limiter au maximum l'irradiation des tissus sains a plusieurs implications d'un point de vue technique concernant :

- la définition des volumes cibles
- l'immobilisation du patient et/ou le suivi de la tumeur pendant le traitement
- les appareils de traitement utilisés.

2.1. Définition des volumes cibles

Le plus souvent, seul le GTV (maladie tumorale macroscopique) est contouré sans prise en compte de l'extension microscopique. On estime, effectivement, que cette dernière, située dans le gradient de dose, sera traitée par celui-ci (Timmerman et al., 2006).

Toujours dans le but de diminuer l'irradiation des tissus sains, les marges additionnelles de PTV sont calculées « au plus près » mais dépendent bien sûr des techniques de planification et de traitement utilisées. Pour les tumeurs mobiles avec la respiration (tumeurs pulmonaires et hépatiques), il est fortement conseillé de réaliser un scanner 4D de planification pour avoir une connaissance réelle de l'ITV.

2.2. Immobilisation du patient et suivi de la tumeur

Du fait des fortes doses délivrées, le positionnement du patient et de la tumeur à chaque séance et au cours d'une même séance se doit d'être optimal. C'est pour cette raison que les premières irradiations stéréotaxiques ont intéressé les tumeurs cérébrales, le cerveau n'étant pas mobile et des cadres invasifs de stéréotaxie pouvant être utilisés. L'amélioration des systèmes de repositionnement en cours de traitement (imagerie embarquée sur les appareils de traitement) a permis dans un second temps de s'affranchir de cadres invasifs au niveau cérébral puis de proposer la réalisation de stéréotaxies pour des tumeurs extra-crâniennes essentiellement pour des tumeurs pulmonaires et hépatiques. Pour certains appareils de traitement, un « tracking » de la tumeur est possible permettant là-encore de limiter les volumes d'irradiation.

2.3. Appareils de traitement

Nous ne pourrons être exhaustif car les appareils de traitement permettant la réalisation d'irradiations stéréotaxiques sont nombreux et peuvent être utilisés de façon variable. Il peut s'agir d'accélérateurs linéaires avec imagerie embarquée de type kV cone beam CT (CBCT) et/ou de type stéréoscopique RX ou d'appareils de traitement dédiés comme la tomothérapie ou le CyberKnife (Accuray®). La planification peut faire appel à de multiples faisceaux ou à des irradiations volumétriques, à des irradiations modulées ou non,

au « tracking » avec pose de fiduciaires intra-tumoraux ou à un contrôle d'imagerie en cours de traitement et enfin parfois à une synchronisation respiratoire.

Au total, il faut retenir que l'ensemble des technologies utilisées (contention, imagerie de planification et imagerie en cours de traitement, modalités de délivrance de la dose) vise à assurer une délivrance précise de la dose sur le volume tumoral tout en limitant fortement l'irradiation des tissus sains.

3. Prescription de dose en stéréotaxie

Toutes les contraintes dosimétriques en stéréotaxie ont pour but d'assurer un très fort gradient de dose entre le PTV et le reste des tissus sains.

Concernant la couverture du PTV, elles ont récemment fait l'objet de recommandations issues de l'essai néerlandais ROSEL (Hurkmans et al., 2009). On peut retenir que :

- Quatre-vingt-quinze pourcents du PTV doivent être couverts par l'isodose 100%.
- Quatre-vingt-dix-neuf pourcents du PTV doivent être couverts par l'isodose 90%.
- La dose maximale ne doit pas dépasser 140% de la dose prescrite.
- Afin de s'assurer de la décroissance très rapide de la dose à l'extérieur du PTV, la D2cm (dose maximale à 2 cm du PTV), le ratio $R_{50\%}$ (rapport entre le volume de l'isodose 50% et le PTV) et le ratio $R_{100\%}$ (rapport entre le volume de l'isodose 100% et le PTV) sont recueillis. Ces dernières contraintes varient en fonction des algorithmes de calcul utilisés ainsi que de la taille du PTV et sont résumées dans le **Tableau 1** pour un algorithme de type Analytic Anisotropic Algorithm (AAA) qui a été celui utilisé dans les travaux exposés ultérieurement.

Concernant l'épargne des OARs, elle dépend du nombre de fractions utilisé et ne sera donc pas résumée ici.

Type B models (more advanced algorithms)								
$R_{100\%}$		$R_{50\%}$		$D_{2\ cm}$ (%)		$V_{20\ Gy}$ (%)		PTV (cc)
Deviation		Deviation		Deviation		Deviation		
None	Minor	None	Minor	None	Minor	None	Minor	
<1.25	1.25–1.40	<12	12–14	<65	65–75	<5	5–8	0–20
<1.15	1.15–1.25	<9	9–11	<70	70–80	<6	6–10	20–40
<1.10	1.10–1.20	<6	6–8	<70	70–80	<10	10–15	>40

Tableau 1 : Recommandations de prescription en stéréotaxie issues de l'essai ROSEL

Les différentes contraintes à respecter sont résumées en fonction du volume du PTV. Des déviations mineures à ces contraintes sont acceptées et sont également indiquées dans le tableau.

CONCLUSION

Nous venons de voir que la RT s'est énormément développée ces dernières années, permettant de réaliser des irradiations ciblées stéréotaxiques ou des irradiations modulées non uniformes. Dans le premier cas la définition du volume cible est particulièrement importante. Dans le second, la RCMI permet « d'escalader » la dose au sein de la tumeur, encore faut-il déterminer en son sein les zones nécessitant cette adaptation. L'imagerie fonctionnelle par TEP peut être intéressante dans cette optique, de par la multiplicité des traceurs utilisés permettant de visualiser différents processus biologiques (prolifération cellulaire, hypoxie, angiogenèse). Ce concept d'adaptation de la RT à l'hétérogénéité biologique tumorale est appelé « dose painting » (Ling et al., 2000). La définition d'un nouveau volume biologique, défini par la TEP, appelé Biological Target Volume (BTV) reste cependant problématique, la TEP présentant plusieurs limites. Une des principales limites est une faible résolution spatiale à l'origine d'EVP et d'un « flou » au niveau des images rendant leur utilisation en RT difficile. Une autre limite importante est celle des artefacts liés au mouvement respiratoire pour les tumeurs du poumon et du foie.

Chapitre 2

Principales limites de la TEP en vue d'une utilisation en radiothérapie

L'imagerie TEP est par essence entachée d'erreurs d'origine variable, liées à la technique elle-même (mode d'acquisition, statistique de comptage, localisation du signal), aux modes de reconstruction des images mais aussi au patient et à sa pathologie. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons surtout aux erreurs pour lesquelles une correction est possible afin d'améliorer les volumes proposés en RT. Nous nous intéresserons dans un premier temps à la correction des EVP, puis aux problèmes de segmentation qui y sont associés et enfin à la correction des artefacts liés au mouvement respiratoire par l'introduction de la TEP-4D.

I. EFFETS DE VOLUME PARTIEL (EVP)

1. Faible résolution spatiale de la TEP

La résolution spatiale d'un système est sa capacité à distinguer deux points distincts. L'image d'un objet peut être vue comme la convolution de cet objet par la fonction de dispersion ponctuelle (FDP) de l'imageur TEP. La FDP décrit la réponse du système pour une source ponctuelle. Comme la résolution spatiale d'un système est finie, l'image d'un point ne sera pas un point mais une tache. La résolution spatiale se mesure alors par la largeur à mi-hauteur (LMH) de la FDP. Plus la LMH est petite, meilleure est la résolution. Ceci est schématisé dans la **Figure 9**.

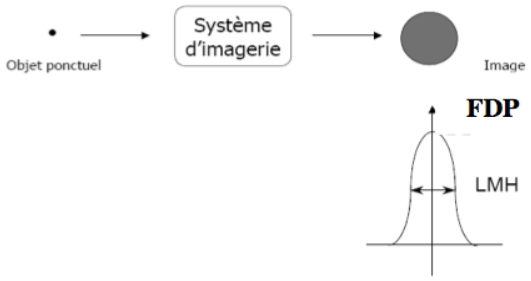


Figure 9 : Résolution spatiale d'un système d'imagerie

En comparaison à d'autres techniques d'imagerie, la résolution spatiale de la TEP est faible, de l'ordre de 5mm. Cette faible résolution spatiale trouve plusieurs explications. Tout d'abord, les phénomènes physiques détectés ne sont qu'une approximation du lieu d'émission, liée au parcours du positon dans le milieu avant son annihilation (0,6mm en moyenne pour le [^{18}F]) et à la non colinéarité des photons émis (180° +/- 0,5). Ensuite, la taille, le nombre et le positionnement des cristaux de détection influencent la résolution spatiale du système. La résolution est meilleure au centre du champ de vue qu'aux bords.

2. Effets de volume partiel (EVP)

Les EVP sont une conséquence de la **faible résolution spatiale** de la TEP avec un étalement du signal et une sous-estimation des activités détectées comme l'illustre la **Figure 10**. Ceci est particulièrement vrai pour les structures de petite taille (inférieure à 2-3 fois la LMH).

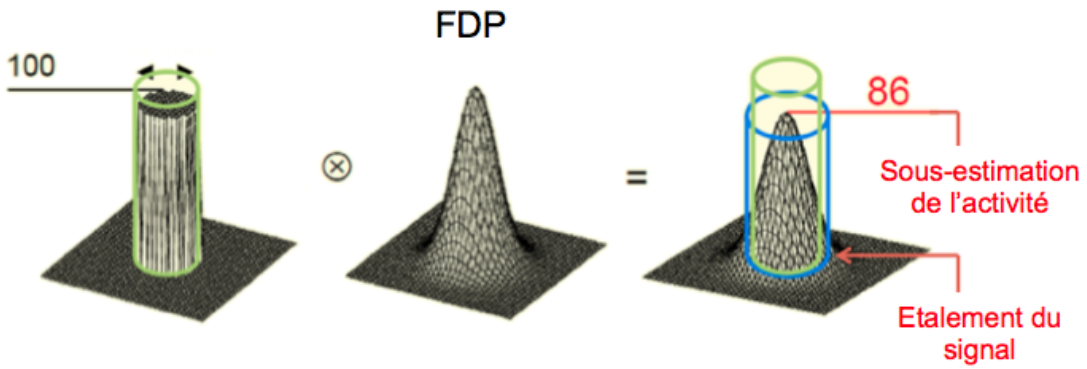


Figure 10 : Effets de Volume Partiel
Les EVP entrainent un étalement du signal et une sous-estimation de l'activité (pour un activité réelle de 100 dans l'objet à imager, l'activité mesurée dans l'image sera de 86).

L'**échantillonnage** joue également un rôle important dans la survenue des EVP. En effet, la grille des voxels n'est pas exactement alignée avec les frontières des objets et l'activité dans un voxel résulte du mélange d'activité de plusieurs structures. On parle de « spill-over » : l'objet et le fond constituent deux régions d'activité différente qui se contaminent mutuellement (**Figure 11**). Concernant l'échantillonnage, en théorie, plus les voxels sont petits et mieux les objets sont représentés sur l'image. Cependant, plus les voxels sont petits, moins le nombre de coïncidences détectées est important, diminuant le rapport signal sur bruit. Un compromis doit donc être trouvé entre taille des voxels et qualité de l'image en fonction de l'objet à imager. Les EVP affectent donc de manière qualitative et quantitative les images avec des erreurs de quantification et un flou au niveau des frontières des objets.

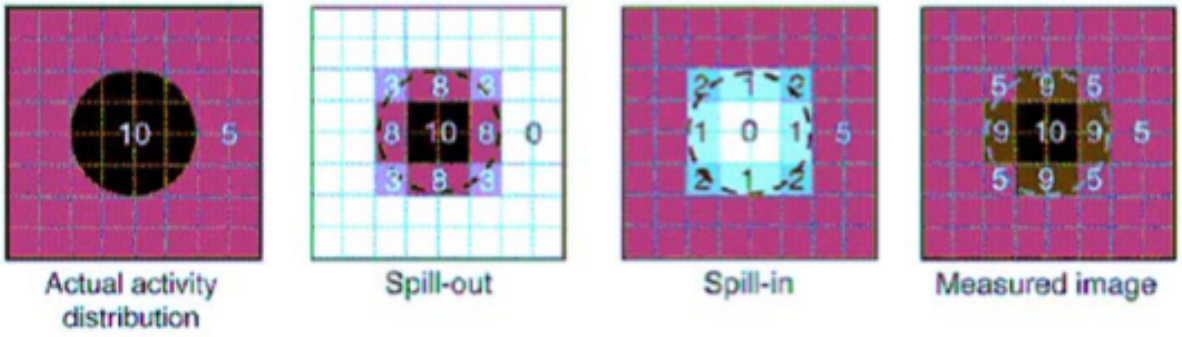


Figure 11 : Phénomène de spill-over (d'après Soret et al., 2007)

3. Méthodes de correction des EVP

Différentes méthodes de correction des EVP existent pouvant être séparées en deux groupes selon qu'elles s'appliquent au cours de la reconstruction ou sur des images déjà reconstruites. Par ailleurs, on peut distinguer les méthodes aboutissant à des régions d'intérêt ou « regions of interest » (ROI) corrigées ou à des images entières corrigées. Il faut retenir que beaucoup de ces méthodes ont été développées pour l'imagerie TEP cérébrale et s'appliquent difficilement à l'imagerie TEP non cérébrale.

3.1. Méthodes de correction appliquées durant la reconstruction

Les EVP proviennent en partie de la mauvaise résolution spatiale de la TEP. Un moyen de correction consiste donc à améliorer cette résolution en modélisant dans l'étape de reconstruction certains paramètres de géométrie et de réponse des détecteurs. Grâce à une source radioactive ponctuelle placée à de multiples positions à l'intérieur du champ de vue, une carte de la résolution spatiale est obtenue et peut être utilisée dans les algorithmes itératifs de reconstruction pour améliorer la qualité de l'image. Différentes méthodes pour modéliser la matrice système existent et peuvent être proposées en option sur des tomographes cliniques (Panin et al., 2006; Reader et al., 2003).

Un autre type de méthode consiste à introduire des *a priori* anatomiques issus d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrique (TDM) dans l'algorithme de reconstruction. Ces méthodes sont essentiellement utilisées en neurologie et non en oncologie du fait de la difficulté à obtenir un recalage précis sur une imagerie corps entier en respiration libre.

3.2. Méthodes de correction appliquées sur les images reconstruites à l'échelle d'une ROI

3.2.1. Méthode du coefficient de recouvrement

C'est l'une des premières méthodes à avoir été proposées (Hoffman et al., 1979). Elle est axée sur la récupération des concentrations d'activité dans une ROI en divisant la valeur de fixation de l'objet, mesurée à l'intérieur de cette ROI, par un coefficient de recouvrement (CR). Les CR sont mesurés sur fantôme pour différentes tailles de sphères, différents bruits de fond et pour une résolution spatiale finie. La limite de cette méthode est le fait que les lésions sont assimilées à des sphères de fixation homogène dans un milieu lui aussi homogène. Kessler *et al.* ont proposé des valeurs de CR prenant en compte le contraste entre l'objet et le fond (Kessler et al., 1984).

3.2.2. Méthode d'ajustement

En se basant sur les travaux précédents et en supposant que les activités dans l'objet et dans le fond sont homogènes et que l'objet étudié est sphérique, Chen *et al.* ont proposé un algorithme itératif visant à minimiser la différence entre la distribution d'activité et un modèle dans lequel varie la localisation de la sphère, son diamètre et les activités du fond et de la sphère (Chen et al., 1999). Cet algorithme a permis d'améliorer significativement l'exactitude des valeurs d'activité estimées. Tylski *et al.* ont modifié le modèle pour prendre en compte n'importe quelle forme de tumeur en utilisant une estimation initiale manuelle grossière du volume puis un algorithme itératif de segmentation (Tylski et al., 2010).

3.3. Méthodes de correction appliquées sur les images reconstruites à l'échelle du voxel

Nous étudierons ici essentiellement les méthodes de correction par **déconvolution itérative**. Les avantages de ces méthodes par rapport à celles précédemment développées sont, d'une part, d'éviter les étapes de segmentation des structures d'intérêt dans les images avant l'application d'une correction et, d'autre part, de générer des images entières corrigées (et non uniquement des valeurs corrigées pour les seules ROI).

L'image TEP reconstruite non corrigée (I) peut être représentée par une convolution entre l'objet que l'on souhaite imager (O) et la fonction de dispersion ponctuelle (FDP), l'image étant altérée par un bruit (N) :

$$I = O \otimes FDP + N$$

Le principe est donc d'inverser l'opération, pour retrouver l'objet O. Ce faisant les méthodes de déconvolution classiques aboutissent à une amplification du bruit et donc à une diminution du rapport signal sur bruit déjà médiocre dans les images TEP. La plupart des algorithmes décrits dans la littérature se basent sur la méthode itérative proposée par Van Cittert (Van Cittert, 1931) :

$$O^i = O^{i-1} + \alpha(I - FDP \otimes O^{i-1})$$

où α est un paramètre de convergence (constant, généralement pris égal à 1) et i représente l'indice d'itération de déconvolution. Le terme de droite de l'équation ci-dessus est appelé résidu et est additif.

Une approche originale, développée par Boussion *et al.*, (Boussion et al., 2009) est basée sur l'utilisation de l'algorithme de déconvolution itératif de Lucy-Richardson où le résidu n'est plus additif mais multiplicatif, ce qui permet de limiter la propagation du bruit (Lucy 1974; Richardson 1972). Cet algorithme a été amélioré par l'adjonction d'un débruitage à chaque itération, basé sur l'utilisation d'une décomposition en ondelettes du résidu. Boussion *et al.* ont comparé sur fantôme et sur les images corps entiers de 13 patients les résultats de l'algorithme développé avec des méthodes de déconvolution itératives plus classiques (algorithme de Van Cittert et algorithme de Lucy-Richardson simple) et retrouvent de meilleurs résultats (avec une nette diminution du bruit) pour l'algorithme de Lucy-Richardson avec débruitage basé sur une décomposition en ondelettes.

Peu de travaux ont été réalisés sur les applications cliniques de la correction des EVP. Les travaux publiés portent essentiellement sur l'analyse de critères TEP prédictifs et pronostiques ou sur la réponse au traitement. Chez 50 patients traités par radio-chimiothérapie pour un cancer de l'œsophage, Hatt *et al.* ont cherché à déterminer si une correction des EVP (en appliquant la méthode publiée par Boussion *et al*., décrite précédemment) modifiait le caractère prédictif de certains paramètres issus d'une TEP au [^{18}F]-FDG pré-thérapeutique (Hatt et al., 2012). Les paramètres étudiés étaient le Standard Uptake Value (SUV)max, le SUVpeak, le SUVmean, le « metabolically active tumour volume » ou MATV et le « total lesion glycolysis » ou TLG (TLG = MATV x SUVmean). Si après correction des EVP, les activités étaient augmentées (augmentation moyenne de 54, 27 et 28% respectivement pour les SUVmax, SUVpeak et SUVmean) et le MATV était diminué en moyenne de 10%, ces modifications n'entrainaient pas de changement du caractère prédictif des paramètres étudiés. Avant ou après correction des EVP, le MATV et le TLG restaient les deux seuls paramètres prédictifs. Les résultats sont globalement identiques pour van Heijl *et al.* (van Heijl et al., 2010) dont les travaux portent aussi sur les cancers de l'œsophage.

Une question importante dans l'évaluation de la réponse au traitement est de savoir si les modifications constatées de SUV sont liées à l'activité propre de la tumeur ou si elles sont impactées par les modifications de volume de la tumeur. Hoetjes *et al.* ont, pour répondre à cette question, testé trois méthodes de correction : une intervenant lors du processus de

reconstruction, une basée sur des CR et la dernière étant un algorithme de déconvolution itératif (algorithme de Lucy-Richardson) (Hoetjes et al., 2010). Les travaux ont porté sur des données simulées, sur des données de fantôme physique et sur les données cliniques de TEP au [^{18}F]-FDG de 15 patientes présentant un cancer du sein et de 10 patients présentant un cancer du poumon. Il n'y avait pas de correction du mouvement respiratoire dans ces études. Les patientes avec cancer du sein avaient bénéficié de deux imageries TEP, l'une pré-thérapeutique et l'autre après réalisation d'une cure de chimiothérapie. Concernant les données simulées et les mesures sur fantôme, il était retrouvé que pour des sphères de moins de 1mL, les trois méthodes corrigeaient les valeurs d'activité avec une bonne précision. Concernant les données « patients », ils retrouvaient une augmentation des SUV de 5 à 80% après correction des EVP en fonction de la taille de la lésion. Concernant les variations de SUV (ΔSUV) chez les patients ayant bénéficié de deux TEP, on retrouvait avec l'algorithme de Lucy-Richardson et la correction intégrée pendant la reconstruction une modification du ΔSUV passant de -31% sans correction à -26 ou -27% après correction. Bien que cette différence soit faible, elle était statistiquement significative. Maisonobe *et al.* ont eux aussi étudié l'impact de la correction des EVP sur l'évaluation de la réponse thérapeutique chez 40 patients suivis pour un cancer colorectal (Maisonobe et al., 2013). Parmi les différents paramètres étudiés comme prédictifs de la réponse (SUV, volume métabolique ou TLG), ils ne retrouvaient pas d'impact de la correction des EVP.

Dans notre travail, nous avons choisi de corriger les EVP, en utilisant la méthode publiée par Boussion *et al.* (algorithme de déconvolution itératif avec débruitage basé sur une décomposition en ondelettes) car cette méthode :

- permet d'obtenir des images entièrement corrigées des EVP et non pas simplement des régions corrigées des EVP
- ne nécessite pas de détermination manuelle ou automatique de volumes d'intérêt
- et donne de meilleurs résultats que de simples algorithmes de déconvolution itératifs.

II. SEGMENTATION ET DETERMINATION DES VOLUMES TEP EN RADIOTHERAPIE

La détermination de volumes précis à partir des images TEP est une étape cruciale dans le domaine de l'oncologie et de la planification des traitements de RT. Cependant, l'aspect bruité et flou des images rend très difficile la définition de tels volumes. En traitement d'images, la segmentation est définie comme l'opération permettant de partitionner une image en régions homogènes. De nombreuses méthodes de segmentation existent : approches manuelles ou automatiques, approches par seuillages, approches par contours ou par régions,… Il serait illusoire de vouloir être exhaustif. Aussi exposerons nous seulement dans ce chapitre les principales approches auxquelles nous nous sommes intéressés dans notre travail.

1. Les différentes méthodes de segmentation

L'approche manuelle (réalisation « à la main » de contours par l'utilisateur après une interprétation visuelle des images) est la méthode la plus utilisée en pratique clinique mais aussi la méthode la plus subjective car sujette à une forte variabilité inter- et intra-observateurs. Les approches automatiques ou semi-automatiques s'opposent à l'approche manuelle par l'absence d'intervention humaine, en dehors de la mise en place de ROI ou de VOI (Volume of Interest) pour les méthodes semi-automatiques, et par l'utilisation d'algorithmes de traitement d'images. Nous exposerons ci-dessous les principales méthodes de segmentation automatiques utilisées : les méthodes simples de seuillage et des méthodes plus complexes par contours et par régions.

1.1. Méthodes de seuillage

Il s'agit de regrouper les voxels d'une image en fonction d'un certain seuil d'intensité. Ce sont les méthodes automatiques les plus utilisées de par leur facilité de compréhension et d'implémentation. On peut différencier les seuillages fixes des seuillages adaptatifs.

Concernant les **seuillages fixes**, il peut s'agir d'une valeur absolue de SUV (le seuil de 2,5 a souvent été choisi dans de nombreux travaux) ou d'un pourcentage par rapport au SUV maximal à l'intérieur d'une lésion (le seuil est alors souvent compris entre 40 et 50% de l'activité maximale) (Erdi et al., 1997). On sait, cependant, que l'utilisation de tels seuils fixes conduit souvent à des résultats erronés, un seuil fixe de 2,5 aboutissant à des surestimations volumiques et le pourcentage à appliquer par rapport à l'activité maximale variant en fonction de la taille de la lésion et du contraste entre la lésion et son fond. C'est pourquoi les méthodes de seuillage adaptatif se sont développées.

Avec un **seuillage adaptatif**, le seuil à appliquer par rapport à l'activité maximale de la lésion sera variable en fonction de l'activité de fond et donc du contraste de la lésion. Les paramètres permettant de définir la valeur du seuil sont à calculer pour chaque système TEP grâce à des acquisitions sur fantômes avec des sphères de taille variable et des contrastes d'activité variables. Les principaux auteurs ayant proposé des méthodes de seuillage adaptatif sont :

- Daisne avec le modèle suivant (Daisne et al., 2003) : $Seuil = a + b/SBR$ où SBR = Signal to Background Ratio (avec mise en place manuelle d'une ROI pour déterminer le signal de fond), a et b sont déterminés pour chaque appareil en fonction des paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés.
- Nestlé avec le modèle suivant (Nestle et al., 2005) : $I_{seuil} = \alpha \times I_{moyenne} + I_{fond}$ où α est dépendant des paramètres d'acquisition et de reconstruction.

Les limites des seuillages adaptatifs sont la nécessité de placer manuellement une ROI pour déterminer l'activité de fond et la variation des paramètres a, b et α en fonction de la machine utilisée et des acquisitions réalisées. Par ailleurs, ces seuillages fournissent de bons résultats pour des objets de forme globalement sphérique et d'activité homogène mais restent pris en défaut pour des volumes plus complexes ou hétérogènes ainsi que pour des lésions de petite taille. Ces limites ont amené certaines équipes à s'intéresser à des méthodes de segmentation plus complexes. On peut individualiser les approches par contours et les approches par région.

1.2. Approches plus complexes par contours

Ces méthodes s'intéressent aux variations des niveaux de gris dans l'image pour détecter des transitions entre différentes régions. Un contour est alors défini comme une frontière entre deux régions. Ces méthodes sont le plus souvent basées sur le gradient de l'image et utilisent la ligne de partage des eaux ou « watersheds ». Il s'agit de réaliser une analogie entre l'image et ses niveaux de gris et un terrain géographique. En remplissant progressivement le terrain avec de l'eau, la ligne au niveau de laquelle l'eau passe d'une région à l'autre permet d'en déterminer la frontière. Les résultats publiés par Geets *et al.* sur des corrélations histologiques montrent une plus grande précision de cette méthode par rapport à une méthodologie plus classique comme le seuillage adaptatif (Geets et al., 2007). Cependant, cette méthode nécessite l'application de deux étapes de prétraitement : un débruitage et une déconvolution (pour supprimer le flou) avec une perte éventuelle d'information lors du débruitage et un ajout de bruit lors de la déconvolution.

1.3. Approches plus complexes par régions

Il s'agit de regrouper les voxels possédant des caractéristiques communes. Plusieurs critères de regroupement peuvent être utilisés : les valeurs, les textures ou encore des critères statistiques. On peut séparer ces approches par régions en deux catégories : les méthodes de classification et les méthodes statistiques.

1.3.1. Méthodes de classification (ou clustering)

Il s'agit de regrouper les pixels de l'image en les classifiant par rapport à un critère donné. On peut citer les algorithmes très connus K-Means et sa version floue, le Fuzzy C-Means (FCM). Pour le K-Means, l'appartenance à chacune des classes est déterminée par la moyenne des caractéristiques des éléments. Pour le FCM, on attribue à chaque pixel un degré d'appartenance à un centroïde d'une classe suivant son intensité et la distance qui en découle par rapport à l'intensité du centroïde de la classe. Ces algorithmes nécessitent parfois des graines d'initialisation et souvent le nombre de régions recherchées *a priori* dans l'image.

1.3.2. Méthodes statistiques

Elles sont fondées sur la formule de Bayes et sur des modèles probabilistes et statistiques pour classifier les voxels par rapport à des classes dont on estime les paramètres tels que la moyenne et la variance. Vont être pris en compte l'intensité du pixel et la corrélation spatiale entre les pixels mais également la répartition statistique des pixels dans l'image, avec des modèles de bruit suivant des lois différentes (en général gaussiennes), ce qui permet de segmenter des images fortement bruitées.

L'algorithme Fuzzy Locally Adaptive Bayesian (FLAB) se place dans le cadre de la segmentation statistique avec inférence bayésienne (Hatt et al., 2009). Dans ce cadre, les voxels de l'image sont considérés comme une réalisation d'une variable aléatoire. On définit alors deux variables aléatoires X et Y qui représentent respectivement l'ensemble des classes (fond et classes au sein de la tumeur) et les observations (c'est à dire l'image que l'on souhaite segmenter). L'algorithme consiste à classifier les voxels en maximisant leur probabilité d'appartenance à l'une des classes sachant les observations, c'est-à-dire la probabilité $P(X|Y)$. Celle-ci peut s'exprimer selon la loi de Bayes en fonction de la loi des observations ou modèle de bruit ($P(X|Y)$) et de la loi *a priori* ou modèle spatial ($P(X)$). Ici le bruit est modélisé comme un mélange de distributions gaussiennes et la loi *a priori* est estimée à l'aide d'un cube glissant prenant ainsi en compte le voisinage du voxel. L'estimation des différents paramètres (loi *a priori*, moyennes et variances dans les différentes classes) se fait avec l'algorithme SEM (Stochastic EM) qui est une version stochastique de EM (Expectation Maximization). Afin de prendre en compte le flou inhérent aux images TEP, une mesure de Lebesgue est utilisée. Elle modélise les transitions entre les classes dures, qui sont elles modélisées avec des mesures de Dirac. Ainsi, les voxels peuvent appartenir à une classe « dure » donnée ou bien à la fois à deux classes dures, avec une certaine proportion de chaque. Cette modélisation permet de prendre en compte à la fois l'incertitude de la classification (la classe est identifiée mais l'observation est bruitée) et l'imprécision des données (un voxel peut contenir plusieurs classes à cause de la résolution spatiale limitée). Le modèle FLAB existe en deux ou trois classes dures. Dans le modèle à trois classes (fond et deux classes dans la tumeur), il y a trois transitions floues, une pour chaque transition entre toutes les classes. La **Figure 12** illustre le principe de la segmentation FLAB à trois classes.

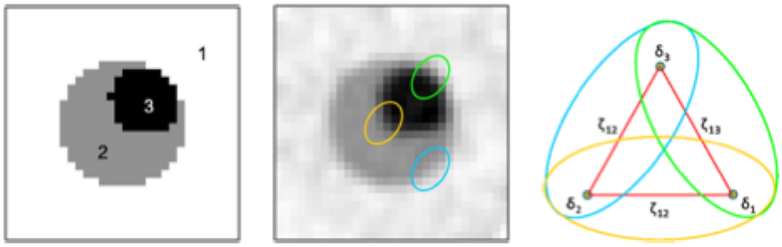


Figure 12 : Principe de la segmentation par la méthode FLAB à trois classes
(a) Représentation de la vérité terrain d'une tumeur simulée obtenue à partir de vraies images de patient : deux classes dures décrivent l'activité de la tumeur et une classe dure représente le fond.
(b) Représentation de l'image TEP au [^{18}F]-FDG reconstruite de la tumeur présentée en (a), où les régions dessinées en turquoise, jaune et vert sont des exemples de voxels qui appartiennent aux trois transitions floues.
(c) Mesure que l'on obtient à l'aide de la méthode FLAB où les δ correspondent aux classes dures (mesures de Dirac) et les ç correspondent aux transitions floues (mesures continues de Lebesgue).

Comme nous venons de le voir les méthodes de segmentation automatique sont nombreuses et pour l'instant aucune ne fait l'objet de consensus. Quelle validation pouvons-nous alors avoir de ces méthodes ?

2. Critères d'évaluation des méthodes

Trois paramètres sont importants pour évaluer une méthode de segmentation : la robustesse, la reproductibilité et la précision.

2.1. La robustesse

Elle permet d'évaluer la performance d'une méthode dans différentes conditions, par exemple ici, pour différents paramètres d'acquisition (scanner, reconstruction, durée d'acquisition…). Une méthode est robuste si elle donne de bons résultats pour un large éventail de conditions sans nécessité d'ajuster des paramètres à chaque acquisition. Dans ce sens les méthodes de seuillage adaptatif restent limitées car nécessitant une nouvelle calibration pour tout changement d'acquisition.

2.2. La reproductibilité

Elle consiste à mesurer la variabilité des résultats obtenus par applications répétées de la méthode sur les mêmes données. La segmentation manuelle est bien sûr la méthode la moins reproductible.

2.3. La précision

La précision reste le critère clé et le plus complexe à évaluer. Il s'agit de la capacité de la méthode à identifier la forme, la position et le volume de l'objet. Pour cela, les résultats de la segmentation doivent être comparés à une « vérité terrain ».

Une première possibilité consiste à utiliser des fantômes physiques (comme le NEMA IEC) remplis de sphères de volumes et d'activités connus, voire des fantômes anthropomorphiques, mais ces fantômes même les plus complexes restent très éloignés de la réalité clinique. Les tumeurs ont effectivement des formes beaucoup plus complexes et une hétérogénéité qui peuvent difficilement être représentées par ces fantômes physiques.

Une seconde possibilité attractive est la confrontation aux données anatomopathologiques. Cette confrontation n'est bien sûr pas facile à obtenir. Peu d'études disposent de pièces opératoires auxquelles se confronter et d'une manière générale, la corrélation des mesures des tumeurs sur pièce opératoire et des mesures sur imagerie reste soumise à des limites (rétraction des tissus par les techniques de fixation et modification des mesures *ex vivo* versus *in vivo*). Les méthodes de seuillage adaptatif puis de gradient développées par l'équipe de Grégoire ont la grande qualité d'avoir été confrontées aux données d'analyse de pièces opératoires. De la première étude publiée en 2004 par Daisne *et al.* dans le cadre de tumeurs ORL, il ressort que l'imagerie TEP, en comparaison aux imageries TDM ou IRM, est la plus à même de se rapprocher des volumes « réels » anatomopathologiques (Daisne et al., 2004). Sur les mêmes patients et les mêmes données histologiques et d'imagerie, la méthode de gradient développée par Lee et Geets aboutit à des résultats plus précis (Geets et al., 2007). Les bons résultats de cette méthode de gradient ont également été validés sur des tumeurs pulmonaires, là encore avec une confrontation anatomopathologique (Wanet et al., 2011).

Si l'utilisation de pièces opératoires en vue de déterminer un volume tumoral reste envisageable avec l'utilisation d'un traceur tel que le [^{18}F]-FDG, elle n'a que peu d'intérêt

avec d'autres traceurs comme les traceurs de l'hypoxie, de la prolifération ou de l'angiogenèse, qui ne vont pas imager l'ensemble de la tumeur mais seulement un compartiment de celle-ci. La dernière possibilité est alors l'utilisation de données simulées comme les simulations de Monte-Carlo (MC) qui permettent de calculer des valeurs numériques en utilisant des procédés aléatoires. Les codes de simulation sont basés sur des librairies développées pour la physique des particules avec une modélisation précise des processus physiques intervenant dans l'interaction des particules avec la matière (Geant 4, GATE). Tous les éléments physiques, géométriques vont pouvoir être modélisés tout en utilisant des fantômes numériques modélisant le corps humain. Toutes les caractéristiques de l'objet simulé et imagé sont connues permettant ainsi de confronter les résultats des méthodes de segmentation testées à cette nouvelle « vérité terrain ».

Au total, quelque soit la méthodologie d'évaluation et de comparaison utilisée (pièces chirurgicales ou simulation MC), il serait intéressant de les rendre accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique pour pouvoir réellement confronter les méthodologies entre elles et essayer de trouver un consensus entre les différents groupes de travail.

III. LE MOUVEMENT RESPIRATOIRE

1. Artefacts liés au mouvement respiratoire

L'imagerie TEP nécessite des temps d'acquisition longs (2 à 2,5min par pas), pendant lesquels les mouvements respiratoires sont présents. Ces temps d'acquisition longs sont liés à la nécessité de détecter suffisamment d'événements pour obtenir une image de bon rapport signal sur bruit. Pour les tumeurs mobiles avec la respiration, ceci induit des modifications de volume apparent et de concentration d'activité, le nombre de coups détectés étant réparti dans un volume plus grand. En termes d'activité, des études sur fantômes ont montré que la concentration d'activité peut être sous-estimée de 25 à 50% (Boucher et al., 2004) tandis que chez des patients atteints d'un cancer du poumon une sous-estimation de plus de 150% peut être observée (Nehmeh et al., 2002). Le volume métabolique peut quant à lui être surestimé d'un facteur 2 (Yaremko et al., 2005). Par ailleurs, l'introduction des appareils d'imagerie

TEP/TDM combinant imagerie anatomique et fonctionnelle induit également des artefacts dans les images TEP fonctionnelles. Ces artefacts sont dus à l'utilisation des données anatomiques pour la correction d'atténuation des images fonctionnelles alors qu'il existe des différences en termes de mouvement respiratoire entre l'acquisition anatomique TDM très courte (quelques secondes) et l'acquisition fonctionnelle TEP durant plusieurs dizaines de minutes (Erdi et al., 2004; Goerres et al., 2002). Il peut ainsi exister en cas de mauvais alignement entre les cartes d'atténuation dérivées de TDM et les images TEP, des variations de plus de 30% de la concentration d'activité et de 20% du volume fonctionnel (Erdi et al., 2004). Ces artefacts sont illustrés dans la **Figure 13**.

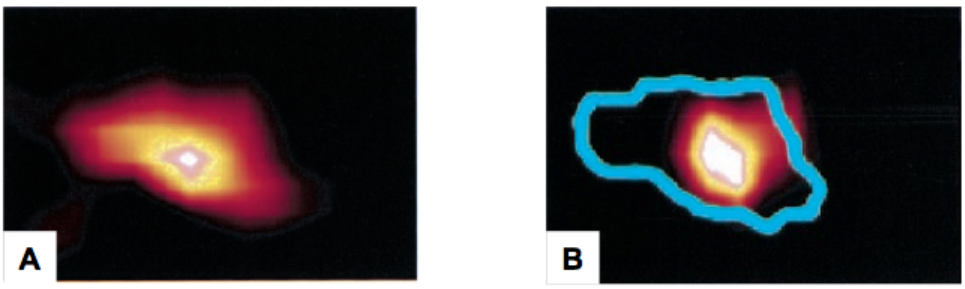


Figure 13 : Artefacts liés au mouvement respiratoire (d'après Nehmeh *et al*, 2002)

Image non corrigée du mouvement (A) et superposition de la même image corrigée du mouvement avec les contours de l'image non corrigée (B). On constate une surestimation du volume et une sous-estimation de l'activité dans l'image non corrigée.

2. Réalisation de TEP/TDM-4D

L'évolution actuelle est donc de prendre en compte les mouvements respiratoires lors de l'acquisition des images. On parle d'acquisition synchronisée à la respiration ou d'imagerie « 4D », la quatrième dimension étant représentée par la variable temporelle. La première étape dans une acquisition 4D est d'enregistrer le signal respiratoire.

2.1. Enregistrement du cycle respiratoire

2.1.1. Les différents systèmes d'enregistrement

On distingue les systèmes qui sont sensibles uniquement à la respiration de ceux qui fournissent une information indirecte sur la respiration par l'enregistrement des mouvements du thorax.

Le spiromètre est un système bien connu des radiothérapeutes. Il permet de mesurer les volumes d'air inspiré et expiré par le patient. Ce système est indépendant des mouvements involontaires du patient et caractérise strictement la fonction respiratoire de celui-ci. Un autre système peut faire appel à une mesure de la température mettant à profit les différences de température entre air inspiré et expiré.

D'autres systèmes avec des capteurs externes existent. On peut citer les capteurs de pression : il s'agit d'une ceinture élastique fixée autour du thorax du patient, les mouvements respiratoires du patient entrainant des changements de pression à l'intérieur de la ceinture. On peut également citer le système Real-Time Position Management (RPM) de la société Varian® qui est peut-être le plus utilisé (**Figure 14**). Il s'agit d'un système associant des marqueurs réfléchissant posés sur la xiphoïde du patient et une caméra infra-rouge. En suivant le déplacement vertical des marqueurs, le système fournit indirectement un enregistrement du cycle respiratoire du patient. Enfin, le système Vision RT® permet de fournir une analyse surfacique du patient et donc des mouvements du thorax avec la respiration. Ces différents capteurs externes, bien que moins contraignant pour le patient, ne sont pas sensibles uniquement aux mouvements respiratoires mais à l'ensemble des mouvements du patient.

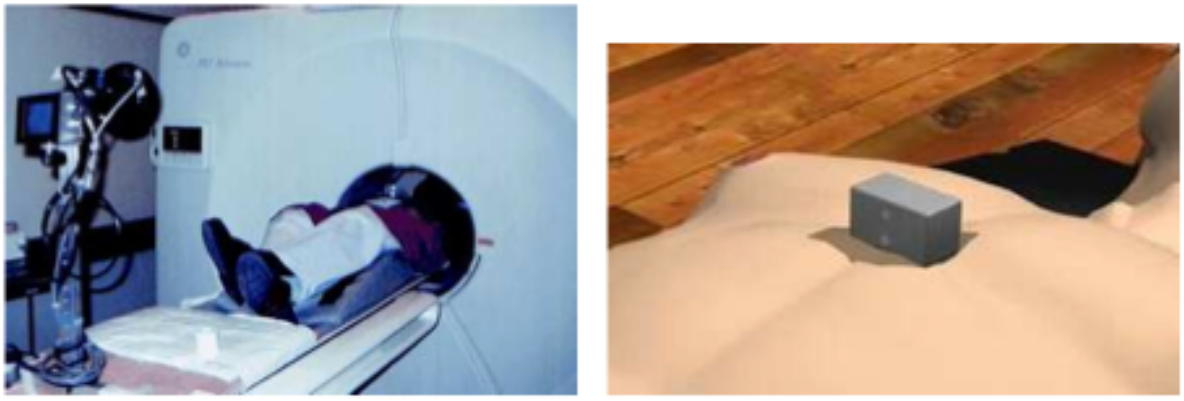


Figure 14 : Fonctionnement du système RPM

Une caméra infra-rouge suit les déplacements de marqueurs réfléchissants posés sur la xiphoïde du patient et permet ainsi de suivre le cycle respiratoire par l'intermédiaire des mouvements du thorax.

2.1.2. Utilisation du tracé du signal respiratoire

Les acquisitions TEP synchronisées à la respiration sont réalisées en utilisant un format de sauvegarde des données brutes particulier appelé mode liste. Ce format correspond à un enregistrement séquentiel de toutes les coïncidences détectées par l'imageur TEP auxquelles sont associés toutes les millisecondes des repères temporels, ainsi que des repères respiratoires correspondant au début de chaque cycle respiratoire du patient. Grace à ces repères temporels et respiratoires spécifiques au patient, les données TEP peuvent être traitées *a posteriori* et regroupées en fonction de l'instant du cycle respiratoire auquel leur temps d'acquisition correspond.

Quatre manières de découper le cycle respiratoire existent. Le découpage peut être effectué de manière temporelle (dit en phase) ou selon l'amplitude du mouvement respiratoire (dit en amplitude) et pour chaque méthode, le tracé peut être découpé en intervalles réguliers (on parle de méthodes équi-phase ou équi-amplitude) ou adaptés à la durée et l'amplitude de chaque cycle (méthodes phase adaptative ou amplitude adaptative). Ces différentes approches sont représentées **Figure 15**. Durant le traitement des données brutes, les cycles respiratoires irréguliers soit en phase ou en amplitude peuvent être identifiés et les données brutes TEP qui y sont associées rejetées.

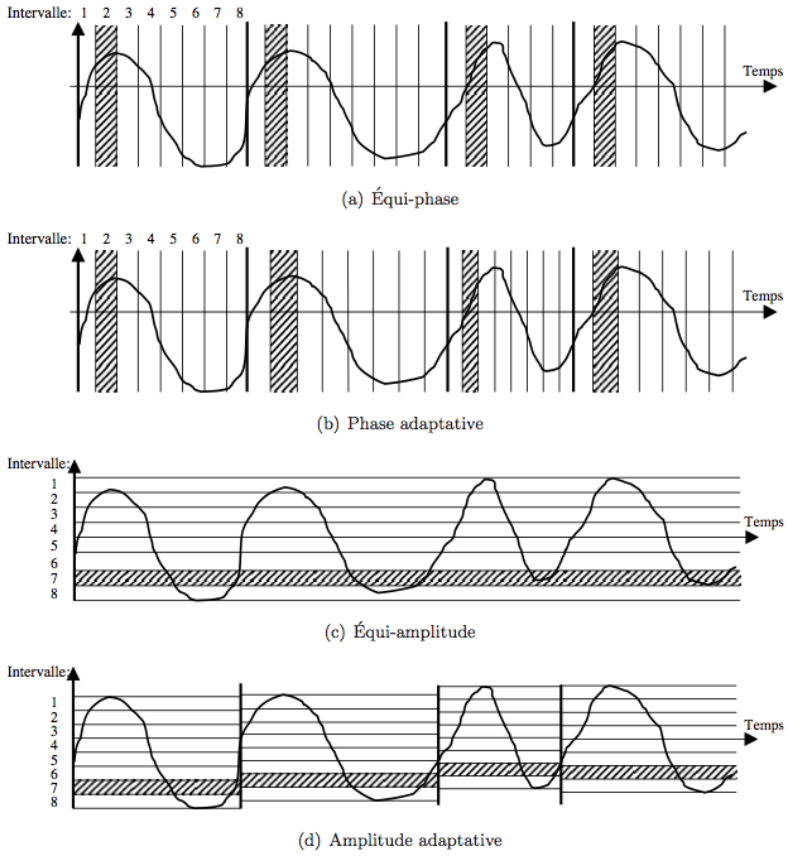


Figure 15 : Les différents modes de découpage du cycle respiratoire

En (a) : mode équi-phase : le cycle est découpé en intervalles réguliers de manière temporelle.

En (b) : mode phase-adaptative : le cycle est découpé de manière temporelle mais chaque intervalle a une durée variable adaptée à la durée de chaque cycle.

En (c) : mode équi-amplitude : le cycle est découpé en intervalles réguliers selon l'amplitude du mouvement respiratoire.

En (d) : mode amplitude-adaptative : chaque cycle est découpé de manière adaptée à l'amplitude du mouvement respiratoire.

2.2. Acquisition combinée TDM-4D et TEP-4D

Tous les équipements actuels sont des systèmes combinés TEP/TDM posant le problème d'une bonne concordance des images TEP et TDM afin d'obtenir une correction d'atténuation précise. Si l'acquisition TEP est synchronisée à la respiration, il est donc nécessaire de réaliser également une acquisition TDM synchronisée à la respiration : on parle d'acquisition en mode « cine ». Le mode « cine » est une acquisition séquentielle (technique « step-and-shoot »), qui acquiert à chaque position du lit d'examen (couverture de 2,5cm de champ de vue axial) des images TDM axiales répétées pendant une période de temps suffisante pour couvrir la totalité du cycle respiratoire. Pour pallier à d'éventuelles irrégularités du cycle respiratoire, la durée de la phase « shoot » est choisie un peu plus grande que le cycle moyen du patient. Le lit se déplace autant de fois que nécessaire de manière à couvrir l'intégralité du champ de vue axial TEP (~16cm), l'étape shoot étant répétée à chaque position. Le signal externe enregistré par le système RPM, par exemple, inclut un repère indiquant les instants où les acquisitions TDM ont lieu. L'acquisition TDM en mode « cine » demande environ 50s, dépendant de la respiration du patient. Il faut noter que la dose délivrée lors d'acquisitions cine est plus importante qu'en mode hélicoïdal. L'acquisition en mode « cine » est illustrée dans la **Figure 16**.

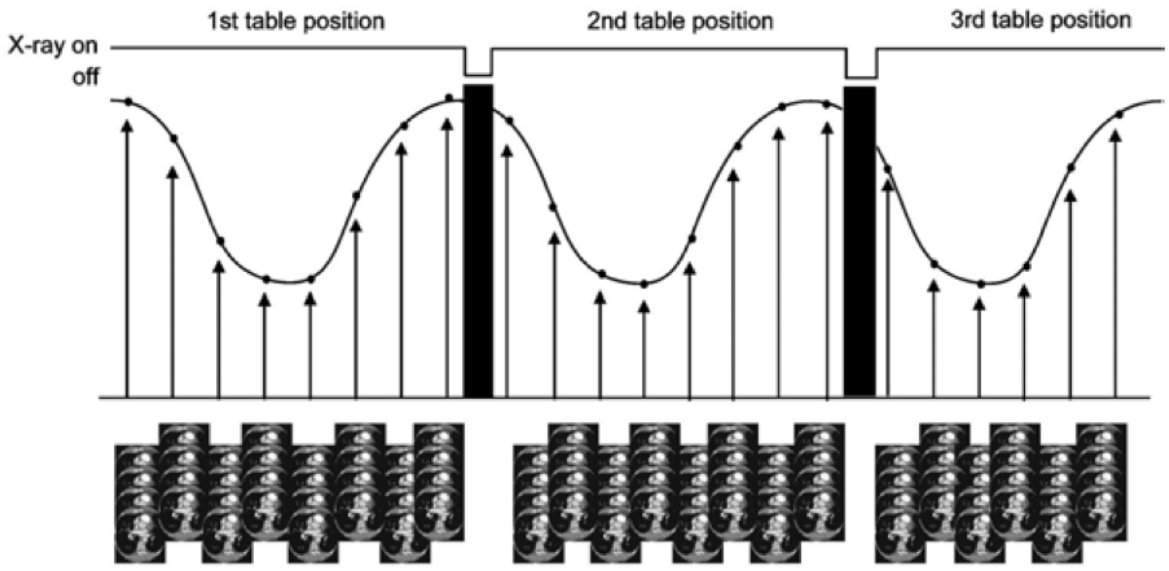


Figure 16 : Représentation d'une acquisition TDM en mode « ciné » pour trois positions de tables (RX On), avec des translations de table entre chacune de ces positions (RX Off). Simultanément à l'acquisition des images, le signal respiratoire est enregistré, ce qui permettra de classer les données (d'après Pan *et al.* 2004).

3. Modalités de correction du mouvement respiratoire

3.1. Utilisation d'une seule partie du cycle respiratoire

3.1.1. Utilisation d'une image acquise en inspiration bloquée

Les acquisitions TDM et TEP vont être réalisées en inspiration bloquée, en demandant au patient de réaliser des apnées répétées successives (apnées de 20s entrecoupées de périodes en respiration libre de 20s) (Meirelles et al., 2007; Nehmeh et al., 2007). Pour obtenir une statistique de comptage suffisante, il est nécessaire de réaliser de nombreuses apnées (durée totale du temps d'acquisition d'environ 3min) par champ de vue. Cette méthode permet d'obtenir une augmentation du SUV de 30% en moyenne mais reste d'application difficile en cancérologie, de nombreux patients ne pouvant pas réaliser de multiples apnées de manière répétée.

3.1.2. Utilisation de chaque phase de manière séparée

Les données TEP de chaque phase peuvent être corrigées de l'atténuation avec l'image TDM correspondante. On obtient ainsi six à 10 images TEP en fonction du nombre d'intervalles réalisés dans le découpage du cycle respiratoire. Nagel *et al.* ont ainsi montré sur fantôme que les activités mesurées sur des sphères mobiles étaient supérieures de 9,2% avec une acquisition synchronisée par rapport à une acquisition non synchronisée (Nagel et al., 2006). Ces acquisitions synchronisées permettent de réduire le flou induit par la respiration, mais le faible rapport signal sur bruit dans chaque image TEP synchronisée rend délicate leur utilisation en routine clinique (Visvikis et al., 2005).

3.2. Utilisation de toutes les parties du cycle respiratoire : création d'une image TEP sommée unique après recalage des différentes images TEP

Afin de tirer profit de toute la statistique acquise lors d'une acquisition synchronisée, de nombreux auteurs ont suggéré l'utilisation d'un recalage des images TEP entre elles. Différents points sont débattus : le type de recalage à appliquer (rigide, affine ou élastique), l'utilisation des données TDM ou TEP pour estimer les paramètres de la transformation et le moment d'application de cette transformation (après la reconstruction ou lors du processus de reconstruction).

Concernant le type de recalage, Livieratos *et al.* ont utilisé un recalage affine afin de transformer les lignes de réponse enregistrées en mode séquentiel lors d'acquisition TEP cardiaques synchronisées (Livieratos et al., 2005). S'ils retrouvent de bons résultats, cette méthode est difficilement applicable à d'autres régions que le cœur pour lesquelles la transformation subie pendant la respiration n'est pas rigide. D'autres auteurs se sont intéressés à l'application d'une transformation rigide appliquée aux données en mode liste avant la reconstruction (Lamare, Cresson, et al., 2007; Li et al., 2006; Qiao et al., 2006). Ils retrouvent une amélioration importante du contraste. Cependant, il est impossible d'utiliser un tel modèle pour corriger le mouvement respiratoire à la fois au niveau des poumons et des organes sous diaphragmatiques. Différentes approches proposent donc de réaliser des transformations élastiques sur les images synchronisées et reconstruites pour les réaligner, les images réalignées de chaque cycle pouvant ensuite être additionnées afin d'augmenter le rapport signal sur bruit (Dawood et al., 2006; Klein & Huesman, 1997; Visvikis et al., 2006). En comparaison avec un modèle rigide, la solution basée sur une transformation élastique produit une amélioration plus uniforme dans tout le champ de vue pulmonaire. Cependant, le fait d'additionner les images TEP-4D après leur reconstruction conduit évidemment à des images de qualité inférieure par rapport à l'incorporation des mêmes déformations directement durant le processus de reconstruction (Lamare, Ledesma Carbayo, et al., 2007; Li et al., 2006). Globalement, quel que soit le type de transformation spatiale considéré (rigide ou élastique), l'application des paramètres de correction sur les données brutes avant ou durant la reconstruction produit un contraste plus élevé en comparaison aux méthodes citées précédemment qui appliquent la transformation aux images synchronisées déjà reconstruites.

Au total, la problématique du mouvement respiratoire est particulièrement importante en RT. Effectivement, un traitement, durant plusieurs minutes, se fait majoritairement en respiration libre et doit donc intégrer la prise en compte du mouvement tumoral dans sa planification. Si la synchronisation respiratoire est possible pour la préparation du traitement (acquisition 4D du scanner dosimétrique), la réalisation d'une irradiation de manière

synchronisée à la respiration, sans apnée, est plus compliquée. Il est en effet très difficile, lors d'une respiration continue, d'adapter l'irradiation, les fenêtres d'irradiation étant très restreintes. Les traitements dits « synchronisés à la respiration » se font finalement essentiellement en apnée pour permettre une fenêtre d'irradiation suffisante. La problématique de la correction du mouvement respiratoire des images TEP dans une optique diagnostique (pour laquelle on souhaite obtenir l'image la plus juste quantitativement et qualitativement) ou dans une optique d'intégration en RT (pour laquelle on souhaite en plus avoir toujours la tumeur dans le champ d'irradiation) n'est pas la même.

Dans notre travail, nous avons donc étudié deux modalités de correction du mouvement respiratoire :

- la première travaillant sur une image TEP sommée unique, obtenue après recalage élastique des images TEP reconstruites. Cette méthode permet d'obtenir une image quantitativement et qualitativement plus juste mais nécessite l'adjonction de marges si l'on veut ensuite l'intégrer en RT (car les différentes positions au cours du cycle respiratoire ne sont pas représentées sur l'image finale).
- la seconde travaillant sur l'addition des images obtenues séparément sur chaque phase. Les images obtenues sont qualitativement moins bonnes mais permettent d'obtenir une vraie connaissance des différentes positions de la tumeur au cours du cycle respiratoire.

CONCLUSION

Malgré les limites que nous venons de décrire, la TEP est fréquemment utilisée par le radiothérapeute pour planifier son traitement, en l'absence de méthodes de correction ou de segmentation des images. Dans la suite de ce travail, nous avons donc évalué l'impact de l'intégration des données TEP en RT après adjonction de méthodes de segmentation et de correction des images et ce à travers l'analyse de deux modèles cliniques : les cancers ORL et les CBNPC.

Deuxième Partie

Intégration des données TEP à la radiothérapie des cancers ORL

Henriques de Figueiredo B, Barret O, Demeaux H, Lagarde P, De-Mones-Del-Pujol E, Kantor G, De Clermont-Gallerande H, Richaud P, Fernandez P. Comparison between CT- and FDG-PET-defined target volumes for radiotherapy planning in head-and-neck cancers. Radiother Oncol 2009 ; 93(3) : 479-482.

Henriques de Figueiredo B, Merlin T, De Clermont-Gallerande H, Hatt M, Vimont D, Fernandez P, Lamare F. Potential of [18F]-Fluoromisonidazole Positron Emission Tomography for Radiotherapy Planning in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Strahlenther Onkol (accepté sous presse).

Henriques de Figueiredo B, Zacharatou C, Galland-Girodet S, Benech J, De-Clermont-Gallerande H, Lamare F, Hatt M, Demeaux H, Digue L, De Mones del Pujol E, Fernandez P. Hypoxia Imaging with [18F]-FMISO-PET to guide dose escalation with intensity modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (en cours de soumission).

Ces différents articles sont présentés en **Annexe 2**.

L'intégration des données TEP en RT est particulièrement intéressante dans le domaine des cancers ORL. Les cancers ORL sont effectivement « radio-curables » mais leur pronostic reste mauvais avec une survie sans récidive à cinq ans de 30 à 40%. Les rechutes locales surviennent majoritairement dans les territoires irradiés à forte dose (Chao et al., 2003; Dawson et al., 2000; Eisbruch et al., 2004), incitant à augmenter les doses délivrées sur des sous-volumes « radiorésistants ». Par ailleurs, le peu de mobilité de cette région anatomique facilite le recalage des données TEP et TDM et fait des cancers ORL un modèle d'étude particulièrement intéressant pour le « dose painting ».

Dans le **chapitre 1**, nous présenterons les volumes issus d'une TEP au [^{18}F]-FDG, après détermination d'un seuillage adaptatif propre à nos paramètres d'acquisition et son application pour neuf patients traités par radiothérapie pour un cancer ORL.

Dans le **chapitre 2**, nous nous intéresserons, pour 15 patients traités par radiothérapie pour un cancer ORL, à la possibilité d'individualiser des volumes hypoxiques sur une TEP au [^{18}F]-FMISO en tenant compte de différents temps d'acquisition et de différentes méthodes de segmentation.

Enfin, dans le **chapitre 3,** nous évaluerons pour dix des patients précédents l'impact dosimétrique potentiel d'une TEP au [^{18}F]-FMISO en réalisant une escalade de dose sur les volumes hypoxiques.

Chapitre 1

Détermination d'un seuillage adaptatif et optimisation de la radiothérapie des cancers ORL par l'utilisation de la TEP au [^{18}F]-FDG

Le [^{18}F]-FDG, de par sa facilité d'exploitation, est actuellement le traceur le plus utilisé en oncologie. Son utilisation en RT repose surtout sur la capacité à mieux définir les volumes cibles et les bords de la tumeur. En effet, il est souvent difficile sur de simples images scanographiques de différencier tumeur et inflammation, tumeur et atélectasie, ou de spécifier le caractère tumoral de ganglions centimétriques ou juxta-centimétriques. L'utilisation de la TEP dans la planification de la RT permet de diminuer la variabilité inter- et intra-observateur qui existe dans la définition des volumes cibles (Fox et al., 2005; Steenbakkers et al., 2006). Cependant, comme nous l'avons déjà évoqué dans la Première Partie, l'obtention de contours tumoraux précis à partir des images TEP reste difficile et doit faire appel à des méthodes de segmentation automatiques des images.

La première étape de notre travail a donc été la **détermination d'un seuillage adaptatif propre à notre machine et aux paramètres d'acquisition utilisés en pratique clinique**. Un seuillage automatique variable en fonction du contraste des lésions, basé sur le modèle de Daisne (Daisne et al., 2003), reste, en effet, une référence à laquelle nous voulions pouvoir comparer nos différents résultats.

Pour cela, nous avons d'abord réalisé une étude sur fantôme (cylindre comprenant des sphères de volumes connus et variables). Des images TEP ont été acquises en faisant varier le rapport d'activité entre les sphères et le fond du fantôme (rapport S/F). Le volume de chaque sphère étant connu, le seuil variable (en fonction des différents rapports S/F) à appliquer pour obtenir le volume de chaque sphère, a ainsi pu être déterminé. Puis, afin d'évaluer l'impact potentiel en RT, ce seuillage adaptatif a été testé sur neuf patients présentant un carcinome épidermoïde ORL. Pour cela, une TEP au [^{18}F]-FDG en position de traitement de RT a été réalisée chez ces neuf patients puis fusionnée avec leur scanner dosimétrique et les volumes tumoraux définis par les deux modalités d'imagerie ont été comparés.

I. ETUDE SUR FANTOME

1. Présentation du fantôme

Le fantôme utilisé dans notre étude est un fantôme NEMA IEC Body Phantom Set® de la société Data Spectrum® (voir **Figure 17**). Constitué de plexiglas, de forme cylindrique et d'un volume de 9,7L, il renferme six sphères de volume variable. Le volume des sphères et leur diamètre respectif sont précisés dans le **Tableau 2**. Les deux sphères de plus petit volume (0,5 et 1,2mL) ont été exclues de l'étude car de diamètre inférieur à 2-3 fois la LMH de notre machine qui est de 5-6mm.

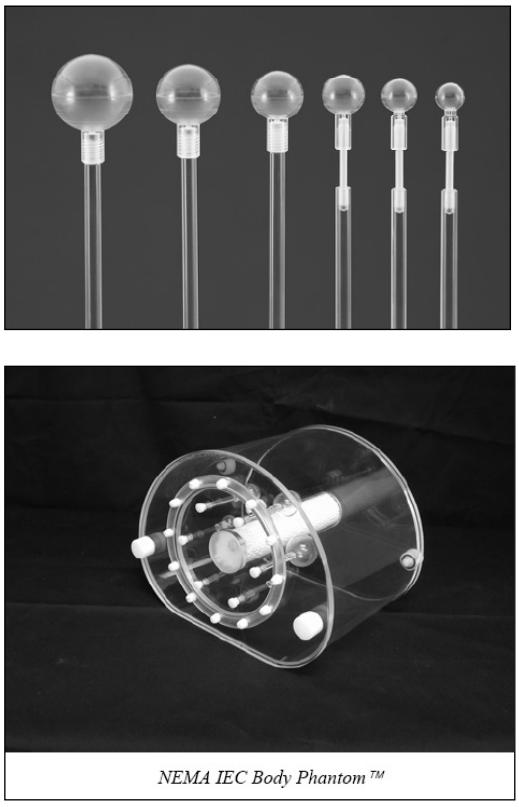


Figure 17 : Photos du fantôme NEMA IEC Body Phantom Set® et des six sphères

	Volume (en ml)	Diamètre interne (en mm)
Sphère 1	26,5	37
Sphère 2	11,5	28
Sphère 3	5.6	22
Sphère 4	2.6	17
Sphère 5	1,2	13
Sphère 6	0,5	10

Tableau 2 : Caractéristiques des sphères du fantôme

2. Mesures réalisées sur fantôme

Chaque sphère a été remplie avec une activité de 400kBq de [^{18}F]-FDG. Le fantôme a été rempli dans un premier temps d'eau « froide », c'est-à-dire ne contenant aucune

radioactivité puis avec des activités croissantes de [^{18}F]-FDG pour obtenir différents rapports d'activité entre les sphères et le fond du fantôme (rapport S/F) :

- Expérience n°1 : le fantôme a été rempli d'eau froide ; l'activité de fond était donc nulle.
- Expérience n°2 : 30MBq ont été injectés dans le fantôme.
- Expérience n°3 : 8MBq ont été rajoutés dans le fantôme.
- Expérience n°4 : 12MBq ont été rajoutés dans le fantôme.
- Expérience n°5 : 26MBq ont été rajoutés dans le fantôme.
- Expérience n°6 : 72MBq ont été rajoutés dans le fantôme.

3. Acquisitions TEP réalisées

Pour chaque expérience, une acquisition TEP de 10min en mode 3D a été réalisée grâce à une caméra TEP-TDM GE Discovery ST. Les données ont été reconstruites avec un algorithme 3D FORE-iterative : transformation des données 3D en 2D avec FORE (FOurier REbinning) suivie d'une reconstruction OSEM 2D (ordered subsets expectation-maximization) utilisant 32 sous-ensembles et 5 itérations. La résolution au centre du champ de vue était de 5-6mm. Pour chaque expérience, deux reconstructions ont été réalisées en faisant varier la taille du champ de vue :

- la première reconstruction utilisait un champ de vue de 60 x 60cm et une matrice de 128 x 128 x 47 et avait donc une taille de voxel de 4,7 x 4,7 x 3,27mm
- la deuxième reconstruction utilisait un champ de vue de 35 x 35cm et une matrice de 128 x 128 x 47 et avait donc une taille de voxel de 2,7 x 2,7 x 3,27mm

Les données TEP acquises ont ensuite été transférées sur le logiciel PMOD®. La **Figure 18** illustre les acquisitions TEP réalisées pour les six expériences.

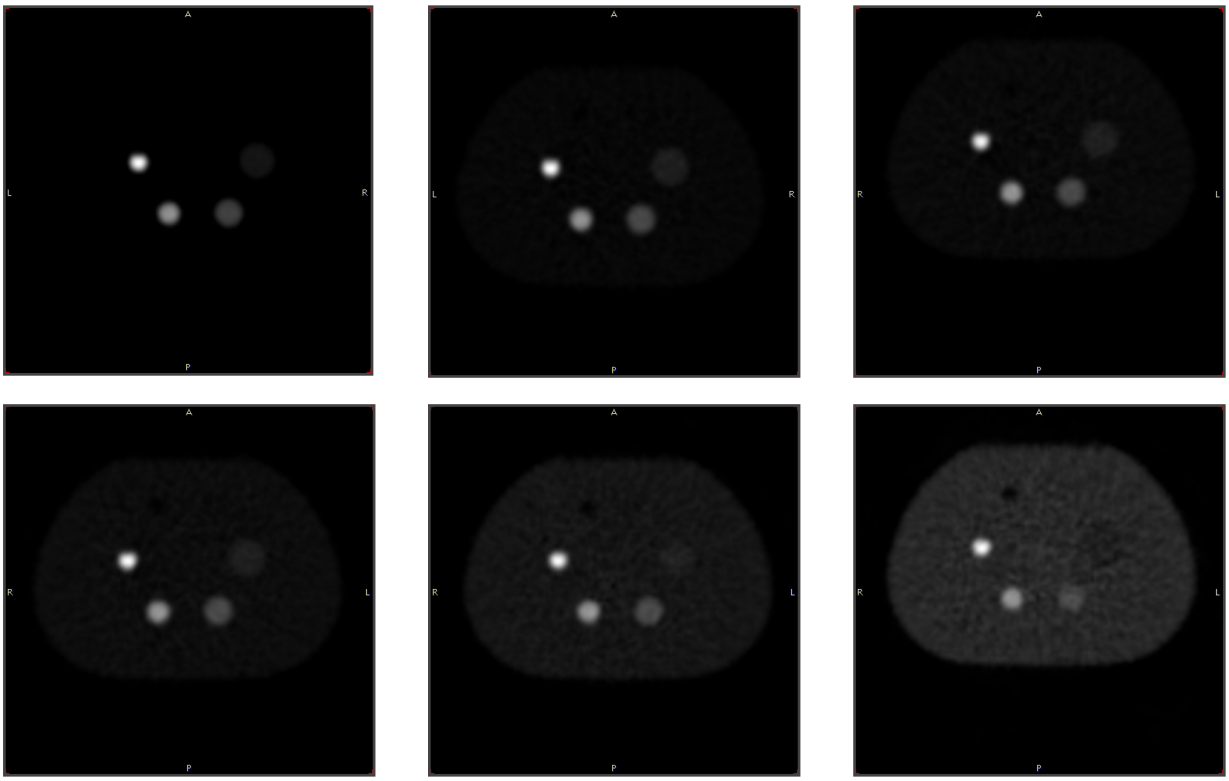


Figure 18 : Acquisitions TEP réalisées sur fantôme

Pour les six acquisitions, on constate des activités croissantes dans le fond du fantôme entrainant des rapports S/F de plus en plus faibles.

4. Rapports S/F testés

Les mesures des activités des sphères et du fond du fantôme ont été réalisées de la manière suivante. Pour l'activité des sphères, la moyenne des cinq voxels les plus chauds a été retenue. Pour le fond, l'activité a été déterminée par le pic de l'histogramme réalisé sur un VOI de 335mL, pris à distance des sphères.

Au total, les différents rapports S/F testés au cours de nos expériences ont été les suivants:

1,9	2	2,5	3,4	3,5	3,6	4,2	5,4	5,8	6,8	7,3	9,1	10,5	10,7	14,1	16,7	17,9	22,8	29,1

5. Résultats

Le seuil, c'est-à-dire le pourcentage à appliquer pour retrouver le volume connu des sphères, par rapport à leur activité maximale, a été déterminé pour chaque rapport S/F testé et pour les deux types de reconstruction utilisée. Sur la **Figure 19** sont représentés les différents seuils à appliquer en fonction des rapports S/F testés, respectivement avec la reconstruction 1 (RECON1) utilisant un champ de vue de 60cm et avec la reconstruction 2 (RECON2) utilisant un champ de vue de 35cm.

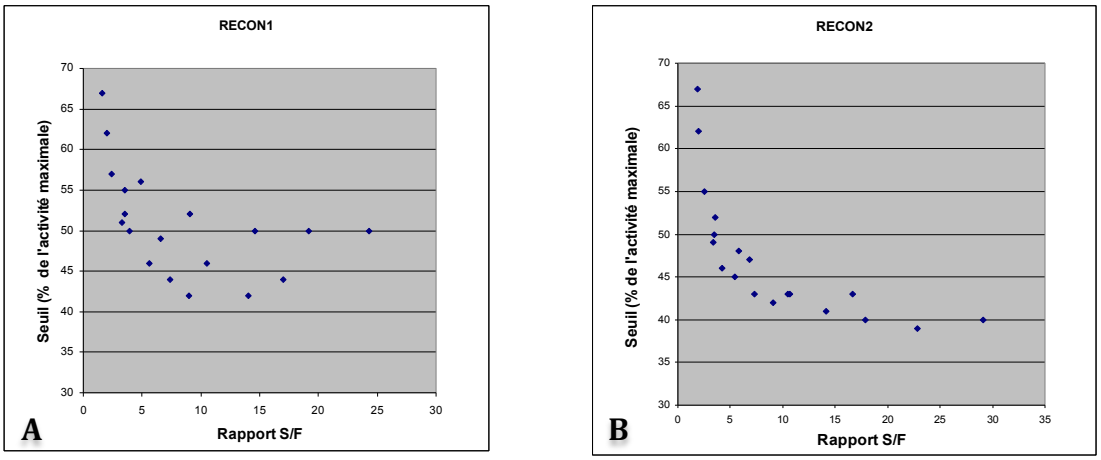


Figure 19 : Représentation du seuillage à appliquer en fonction du rapport S/F
En A : données issues de la RECON1 avec un champ de vue de 60cm. En B : données issues de la RECON2 avec un champ de vue de 35cm.

Les points obtenus ci-dessus avec les deux reconstructions ont été ajustés selon une fonction inverse du type y = a + b/x, comme le montre la **Figure 20**.

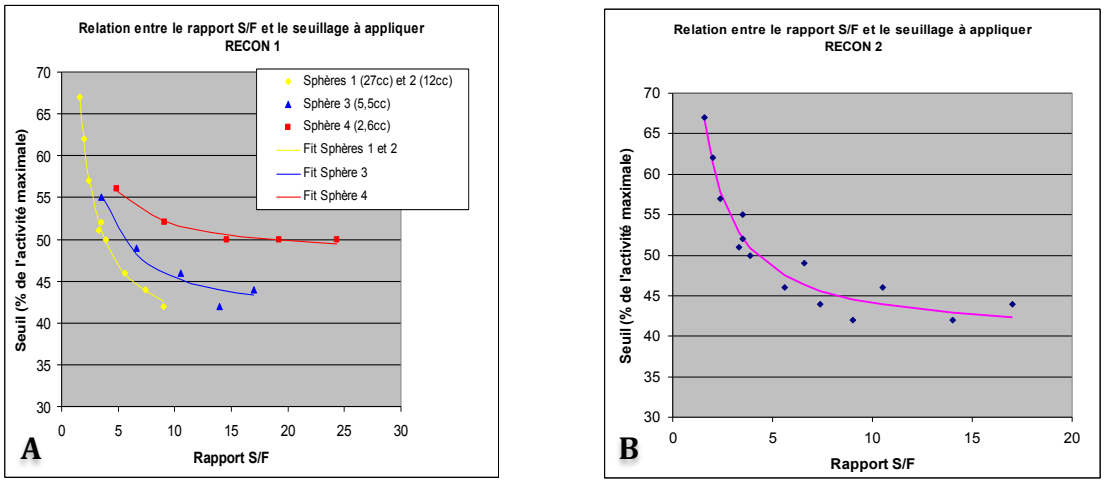


Figure 20 : Fonctions modélisant le seuillage en fonction du rapport S/F
En A : RECON 1 (champ de vue de 60cm) et en B : RECON 2 (champ de vue de 35cm).

On remarque que dans le cas de la reconstruction 1, les points sont beaucoup plus dispersés et que trois fonctions différentes se dessinent. Une première fonction concerne les données relatives aux deux plus grosses sphères n°1 et 2 de 26,5 et 11,5mL, une deuxième les données relatives à la sphère n°3 de 5,6mL et enfin une troisième les données relatives à la plus petite sphère n°4 de 2,6mL.

En utilisant la reconstruction 2, une seule fonction s'applique à toutes les sphères utilisées.

Cette différence est liée à une taille de voxel différente entre les reconstructions 1 et 2. La taille des voxels avec la reconstruction 1 (4,7 x 4,7 x 3,27mm) étant proche de la taille des sphères 3 et 4, ces sphères sont affectées par des EVP. Cela n'est pas le cas avec la reconstruction 2, pour laquelle la taille des voxels est suffisamment petite (2,7 x 2,7 x 3,27mm) par rapport à la taille de toutes les sphères utilisées.

Ainsi, avec la reconstruction 1, le seuillage à appliquer n'est pas simplement dépendant du rapport S/F mais aussi de la taille de la sphère considérée. Avec la reconstruction 1, la taille d'objet suffisante pour que le seuillage devienne indépendant de la taille de l'objet correspond à la taille de la sphère n°2. On constate d'ailleurs que la fonction obtenue avec la reconstruction 1 pour les deux plus grosses sphères n°1 et 2 et la fonction obtenue avec la reconstruction 2 se superposent parfaitement, montrant bien que dans ces deux cas, le seuillage n'est alors plus dépendant que du rapport S/F (**Figure 21**).

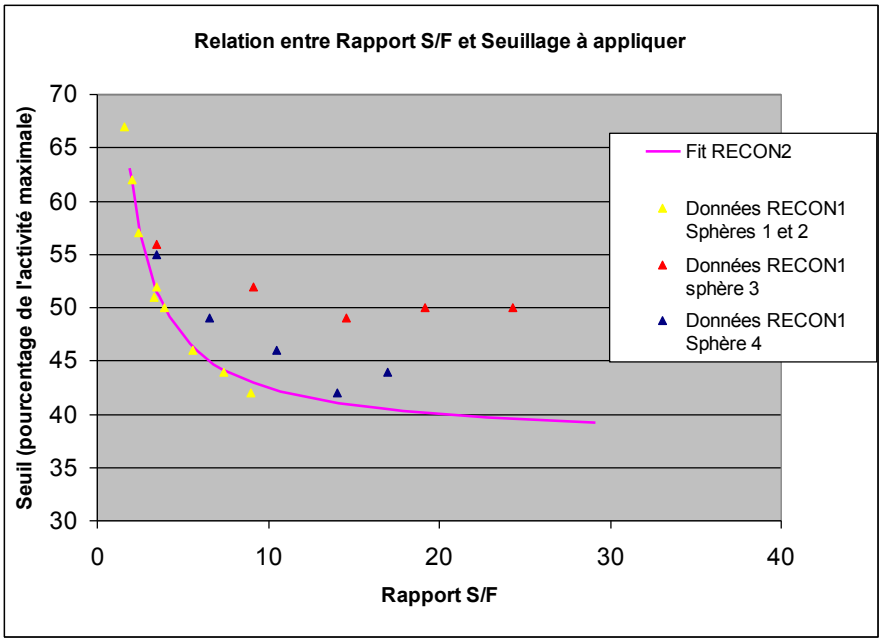


Figure 21 : Superposition de la fonction issue de la reconstruction 2 avec les données issues de la reconstruction 1

La fonction correspondant à la reconstruction 2 et aux deux sphères les plus grosses en reconstruction 1 a pour équation : $y = 37,6 + 48,5/x$.
Le seuillage à appliquer s'exprime donc de la manière suivante :

$$\text{SEUIL (en \%)} = 37,6 + 48,5/R_{S/F}$$

On remarque que le seuillage à appliquer diminue lorsque le rapport S/F augmente. De ce fait, le seuillage diminue lorsque le contraste des lésions augmente.

II. APPLICATION CLINIQUE

1. Patients

Neuf patients (sex ratio de huit hommes pour une femme et âge médian de 57 ans) présentant un carcinome épidermoïde ORL, inopérables, et devant être traités par RT, ont bénéficié dans la planification de leur traitement d'un scanner dosimétrique et d'une TEP-TDM au [^{18}F]-FDG en position de traitement. Les examens ont été fusionnés et les volumes définis par les deux modalités d'imagerie ont été comparés. Aucun patient n'avait reçu de traitement néo-adjuvant. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 3**. On retrouvait cinq lésions de l'oropharynx, trois du pharyngo-larynx, une de la cavité buccale, une du cavum et une du sinus maxillaire, soit au total 11 lésions puisque deux patients présentaient deux localisations synchrones (un patient présentait une tumeur de l'oropharynx et une tumeur du pharyngo-larynx, un autre patient présentait une tumeur de l'oropharynx gauche et une tumeur de l'oropharynx droit). La stadification selon la classification TNM UICC 2002 est présentée dans **le Tableau 3**. Tous présentaient un cancer loco-régionalement avancé de stade III ou IV. Concernant les traitements réalisés, quatre patients ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante, trois une RT potentialisée par du cetuximab, un une RT seule et un une chimiothérapie palliative devant la découverte à la TEP de métastases à distance.

Sex ratio	8 hommes/1 femme
Age médian au diagnostic (ans)	57 (52-84)
Localisation	
- Oropharynx	5/11 (45%)
- Pharyngo-larynx	3/11 (27%)
- Cavité buccale	1/11 (9%)
- Cavum	1/11 (9%)
- Sinus	1/11 (9%)
Stade T	
- T1	1/11 (9%)
- T2	1/11 (9%)
- T3	2/11 (18%)
- T4	7/11 (64%)
Stade N	
- N0	1/9 (11%)
- N1	0/9
- N2a	1/9 (11%)
- N2b	3/9 (33%)
- N2c	4/9 (44%)
- N3	0/9

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

2. Réalisation des examens

2.1. Réalisation du scanner dosimétrique

Ce scanner a été réalisé en position de traitement, c'est-à-dire avec une contention thermoformée comprenant cinq points d'attache (trois au niveau de la tête et du cou et deux au niveau des épaules), après une double imprégnation par un produit de contraste iodé. L'acquisition a été réalisée en coupes jointives de 3mm d'épaisseur, de la voûte crânienne au médiastin supérieur.

2.2. Réalisation de la TEP-TDM au [^{18}F]-FDG

L'injection intraveineuse de [^{18}F]-FDG (activité moyenne de 305 +/- 56MBq) a été réalisée chez les patients après un repos d'une heure en position allongée et en condition d'équilibre glycémique. Les images ont été acquises une heure après l'injection de [^{18}F]-FDG

sur une TEP-TDM GE Discovery ST. Dans un premier temps, une acquisition TEP-3D a été réalisée, bras levés, sans masque de radiothérapie, en coupes jointives, de la base du crâne à la racine des cuisses, en six à huit pas de trois min. Puis, dans un deuxième temps, un ou deux pas cervicaux de 10min chacun, centrés sur la tumeur, ont été réalisés en position de traitement de RT, c'est-à-dire avec le port du masque thermoformé.

La correction d'atténuation a été réalisée avec un scanner hélicoïdal 8 barrettes, sans injection de produit de contraste. L'examen corps entier était réalisé en coupes de 3,75mm d'épaisseur avec un pitch de 1,675. Le pas centré sur la tumeur était réalisé en coupes de 2,5mm d'épaisseur. La taille du champ de vue était de 60 × 60cm avec une matrice de 128 × 128 × 47. L'algorithme de reconstruction était le même que celui utilisé pour les tests sur fantôme : 3D FORE-iterative OSEM 2D (32 sous-ensembles et 5 itérations).

Le délai médian entre le scanner dosimétrique et la TEP-TDM était de 5 jours, allant de 1 à 8 jours.

3. Réalisation des volumes cibles de radiothérapie

3.1. Définition des volumes sur le scanner dosimétrique

L'ensemble des contours a été réalisé sur la plateforme ARTIview®, sans avoir connaissance des résultats de l'examen TEP :

- **le GTV_{CT}**, correspondant à la **tumeur primitive** visible sur le scanner dosimétrique
- **le $CTV70_{CT}$**, correspondant à un volume incluant la tumeur primitive, les adénopathies envahies ou suspectes au scanner et une zone à fort risque d'extension tumorale. Le CTV70 devait recevoir une dose de 70Gy.
- **le $CTV50_{CT}$**, correspondant à un volume à faible risque d'extension tumorale (aires ganglionnaires de drainage). Le CTV50 devait recevoir une dose de 50Gy.
- **les $PTV70_{CT}$ et $PTV50_{CT}$**, définis par une adjonction isocentrique de 5mm autour des $CTV70_{CT}$ et $CTV50_{CT}$.

3.2. Définition des volumes TEP

➢ **Le GTV_{TEP}** a été obtenu par segmentation automatique, grâce au logiciel PMOD®, après détermination du rapport S/F de la tumeur et application du seuillage adaptatif précédemment établi par les tests sur fantôme. Le GTV_{TEP} n'intéressait que la tumeur primitive. Les adénopathies envahies n'étaient pas prises en compte dans ce volume. La **Figure 22** résume cette segmentation automatique.

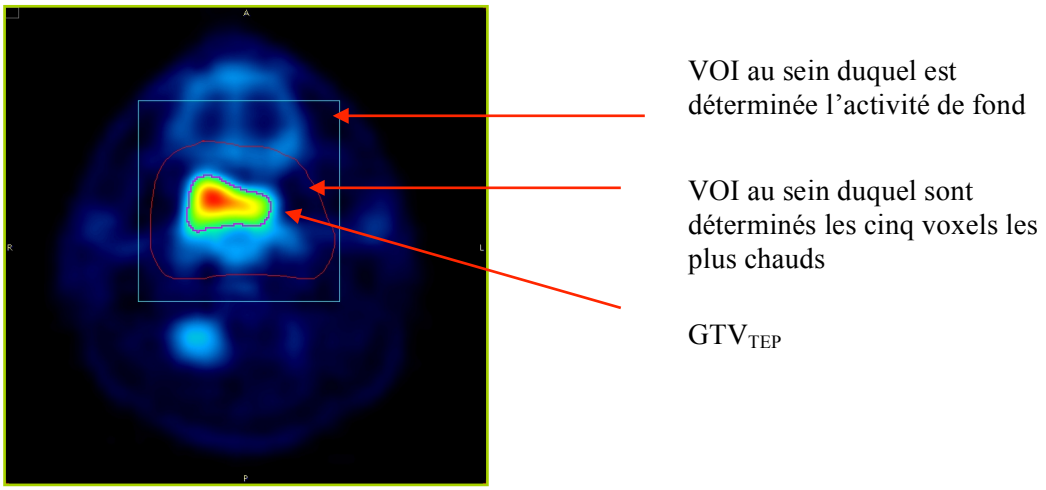


Figure 22 : Segmentation automatique du GTV_{TEP}

➢ **les $CTV70_{TEP}$ et $CTV50_{TEP}$**, qui correspondent à la fois à des zones macroscopiquement envahies et à des zones à risque d'extension de la maladie, n'ont pas été délinéés par segmentation automatique mais après fusion du scanner dosimétrique et de la TEP, et analyse visuelle de l'examen fusionné (en faisant apparaître chaque examen à hauteur de 50%). Cela permet de tenir compte de l'information apportée par les deux modalités d'imagerie. La fusion et les contours ont été réalisés sur la plateforme de contourage ARTIview®.

➢ **les $PTV70_{TEP}$ et $PTV50_{TEP}$** ont été définis par adjonction d'une marge isocentrique de 5mm autour des $CTV70_{TEP}$ et $CTV50_{TEP}$.

3.3. Méthodes d'analyse comparative des volumes

3.3.1. Analyse quantitative

En prenant comme référence les volumes définis sur scanner dosimétrique, nous avons comparé chaque volume (GTV, CTV70 et CTV50) obtenu sur scanner dosimétrique et sur TEP. Une analyse statistique a été réalisée en utilisant un test de Wilcoxon ($p<0,05$).

3.3.2. Analyse qualitative

Une analyse qualitative a également été réalisée en nous intéressant pour chaque volume :

- aux zones de concordance avec le Volume Commun Contouré (VCC) entre les deux examens, qui s'expriment en pourcentage du volume contouré sur scanner
- aux zones de discordance avec le Volume Supplémentaire Contouré en TEP (VSC) et le Volume Non Contouré en TEP (VNC), qui s'expriment eux aussi en pourcentage du volume contouré sur scanner (**Figure 23**).

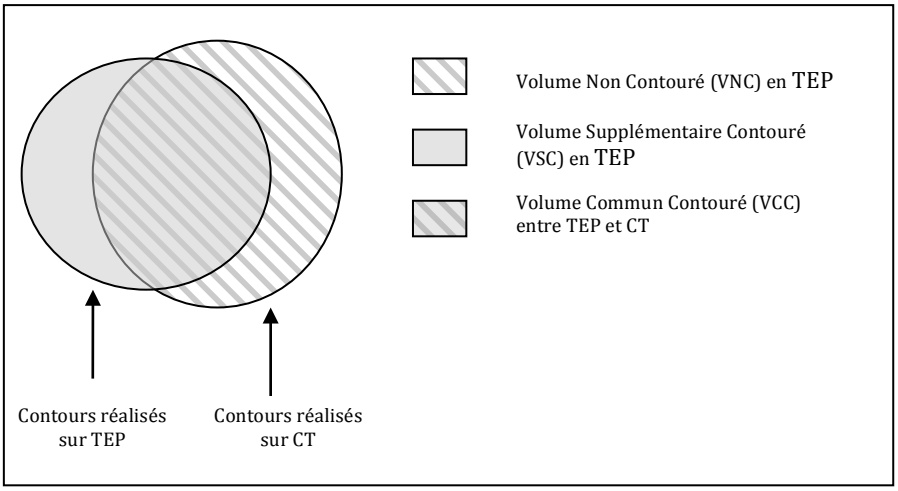


Figure 23 : Schéma récapitulatif des zones de concordance et de discordance entre les volumes TEP et CT

4. Résultats

4.1. Rapports S/F et seuillages appliqués

Le **tableau 4** reprend pour les 11 lésions étudiées dans notre travail, l'activité de la lésion (Source S), l'activité du fond (F) de l'image, le rapport S/F et le seuillage appliqué pour

la segmentation automatique du GTV_{TEP}. Les seuillages moyen et médian, utilisés dans notre étude, sont respectivement de 41,4% et 41,2%.

	Activité de la lésion (en kBq/cc)	Activité du fond (en kBq/cc)	Rapport S/F	Seuillage appliqué (en %)
Patient 1	31,8	1,8	17,7	40,3
Patient 2 (lésion 1)	27,2	1,9	14,3	41
Patient 2 (lésion 2)	21,7	1,9	11,4	41,9
Patient 3	17,3	1,9	9,1	42,9
Patient 4	70,6	2,3	30,7	39,2
Patient 5 (lésion 1)	26,8	3,9	6,9	44,6
Patient 5 (lésion 2)	34,4	3,9	8,8	43,1
Patient 6	51,6	2,9	17,8	40,3
Patient 7	23,2	1,7	13,6	41,2
Patient 8	84,7	2,6	32,6	39,1
Patient 9	29,2	2,6	11,5	41,8

Tableau 4 : Récapitulatif des activités des tumeurs et du fond, du rapport S/F et du seuillage appliqué pour les neuf patients de l'étude

4.2. Résultats concernant le GTV

Le **tableau 5** donne la valeur des volumes contourés sur scanner (GTV_{CT}) et sur TEP (GTV_{TEP}) pour les neuf patients étudiés, ainsi que le rapport de volumes entre le GTV_{TEP} et le GTV_{CT}. Le VCC et le VSC sont également relevés.

Pour 10 lésions sur 11, une réduction du volume contouré sur la TEP par rapport à celui contouré sur le scanner est observée. Une seule lésion (lésion 2, patient 5) apparaît plus volumineuse en TEP mais cette lésion est de très petit volume (6mL) et les différences entre GTV_{CT} et GTV_{TEP} sont minimes. Le rapport moyen de volume GTV_{TEP}/GTV_{CT} est de 0,6. **Le GTV_{TEP} (volume moyen = 39,3mL) est significativement plus petit que le GTV_{CT} (volume moyen = 71,4mL) avec une réduction moyenne de volume de 40%** (**p=0,004**).

La réduction de volume est comprise entre 0 et 25% pour deux lésions (18%), entre 25 et 50% pour cinq lésions (45%) et entre 50 et 75% pour trois lésions (27%).

	Volume du GTV-CT (en cc)	Volume du GTV-TEP (en cc)	Rapport des volumes TEP/CT	CONCORDANCE Volume Commun Contouré en TEP et en CT (en %)	DISCORADNCE Volume Supplémentaire Contouré en TEP (en %)
Patient 1	29,8	25,4	**0,85**	66,3	22,2
Patient 2 (lésion 1)	27,8	17,1	**0,61**	55,4	9,6
Patient 2 (lésion 2)	11,4	8,2	**0,72**	61,6	14,3
Patient 3	37,7	10,1	**0,27**	22,3	16,8
Patient 4	23,3	12,6	**0,54**	44,7	16,9
Patient 5 (lésion 1)	179,9	111,1	**0,62**	53,9	12,7
Patient 5 (lésion 2)	6	6,3	1,06	67,6	35,9
Patient 6	80,7	25,1	**0,31**	29,8	3,9
Patient 7	128,7	37,2	**0,29**	27,7	4
Patient 8	164,4	129,9	**0,79**	74,8	5,4
Patient 9	95,7	49,2	**0,51**	38,1	25,8
Moyenne	71,4	39,3	**0,6**	49,3	15,2
Ecart-type	62,7	42,4	0,25	17,9	9,9

Tableau 5 : Récapitulatif des différents volumes (GTV_{CT}, GTV_{TEP},) et leur pourcentage de concordance et discordance
Les rapports GTV_{TEP}/GTV_{CT} inférieurs à 1 indiquant une réduction des volumes TEP par rapport aux volumes CT sont représentés en gris clair.

La **figure 24** illustre quelques exemples de différences de volume entre le GTV_{CT} et le GTV_{TEP}. Les exemples 1 et 3 sont particulièrement intéressants car ils nous montrent que le GTV_{TEP}, bien que plus petit que le GTV_{CT}, n'est pas toujours inclus à l'intérieur du GTV_{CT}. Il existe des discordances entre les deux volumes avec des Volumes Supplémentaires Contourés (VSC) en TEP. Ces VSC en TEP sont en moyenne de 15,2% (+/- 9,9%).

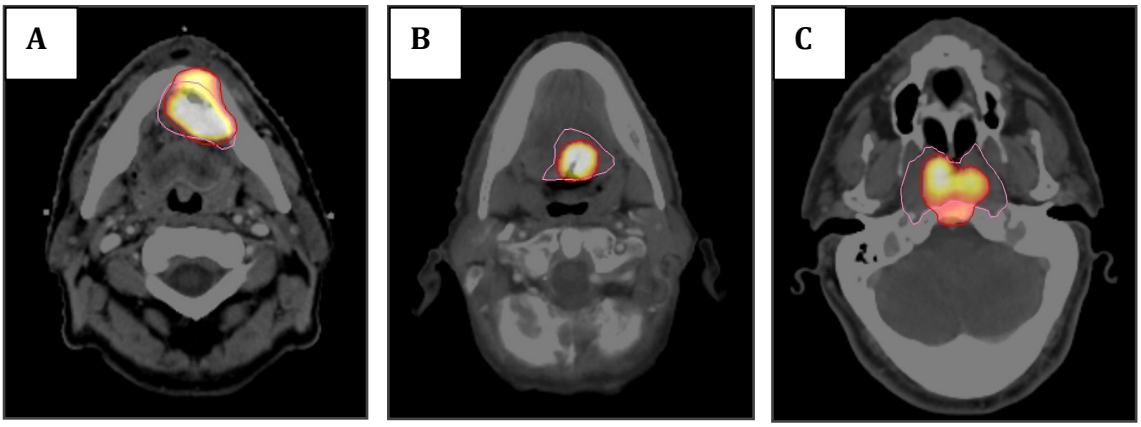


Figure 24 : Exemples de contours avec en rouge le GTV_{TEP} et en rose le GTV_{CT}
En A : carcinome épidermoïde du plancher buccal antérieur latéralisé à gauche, avec un envahissement osseux important comme le montre la fixation TEP
En B : carcinome épidermoïde de la base de langue gauche franchissant la ligne médiane
En C : carcinome épidermoïde du cavum envahissant le clivus comme le montre la fixation TEP

4.3. Résultats concernant le CTV70

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 6**. Le $CTV70_{TEP}$ n'a pas été contouré de manière automatique mais après interprétation visuelle de la fusion entre le scanner dosimétrique et la TEP. Rappelons que le CTV70 correspond à la tumeur primitive, aux adénopathies envahies et aux zones à fort risque d'extension tumorale. Avec des volumes moyens respectivement de 191,9 et 194,8mL, les $CTV70_{CT}$ et $CTV70_{TEP}$ ne sont pas significativement différents (p=0,594). Le rapport moyen de volume est de 1,03. On constate cependant que pour cinq patients, des zones de discordance ou « mismatchs » existent, compris entre 12 et 25% du volume total (en gris foncé et hachuré dans le **Tableau 6**). Concernant les VSC en TEP, ils correspondent à des atteintes osseuses (une de la mandibule et une de la base de crâne) d'analyse difficile sur les images TDM, mais bien visualisées sur la TEP ou à des atteintes ganglionnaires non visualisées sur le scanner. Concernant les VNC en TEP (chez deux patients), ils correspondent en fait à des tumeurs dont la définition était difficile sur les images TDM et dont les contours avaient probablement été trop « larges » sur le scanner.

	Volume du $CTV70_{CT}$ (en cc)	Volume du $CTV70_{TEP}$ (en cc)	Rapport des volumes TEP/CT	CONCORDANCE Volume Commun Contouré en TEP (en %)	DISCORDANCE Volume Supplémentaire Contouré en TEP (en %)
Patient 1	129,4	143,3	1,11	95,3	13,9
Patient 2	103,1	103,8	1	96,6	4
Patient 3	354,6	355,6	1	95,5	4,8
Patient 4	156,5	156,1	1	95,3	4,4
Patient 5	186,2	216,8	1,16	94,6	18,7
Patient 6	217,7	191,1	0,88	85,4	2,7
Patient 7	130,0	128,7	0,99	73,9	25,4
Patient 8	320,9	314	0,98	97,1	0,8
Patient 9	129	143,8	1,12	98	12,1
Moyenne	191,9	194,8	1,03	92,4	9,6
Ecart-type	89,9	86,6	0,09	7,9	8,4

Tableau 6 : $CTV70_{CT}$ et $CTV70_{TEP}$
Les cas avec un Volume Commun Contouré entre $CTV70_{CT}$ et $CTV70_{TEP}$ important sont en gris clair.
Les cas avec un Volume Non Contouré en TEP par rapport au TDM important sont en hachuré.
Les avec un Volume Supplémentaire Contouré en TEP par rapport au TDM important sont en gris foncé.

4.4. Résultats concernant le CTV50 (**Tableau 7**)

	Volume du $CTV50_{CT}$ (en cc)	Volume du $CTV50_{TEP}$ (en cc)	Rapport des volumes TEP/CT	CONCORDANCE Volume Commun Contouré en TEP (en %)	DISCORDANCE Volume Supplémentaire Contouré en TEP (en %)
Patient 1	594,9	610,5	1,03	99,2	3,3
Patient 2	465,7	466,1	1	99,6	0,5
Patient 3	640,8	641,1	1	99,4	0,7
Patient 4	444,3	450,4	1,01	98,8	2,5
Patient 5	410,7	461,7	1,12	98,5	12,4
Patient 6	536	540	1	99,2	1,6
Patient 7	586,7	587	1	99,5	0,6
Patient 8	424,5	425,2	1	99,3	0,9
Patient 9	380,4	388,6	1,02	98,5	3,6
Moyenne	498,2	507,8	1,02	99,1	2,9
Ecart-type	93,4	89,3	0,04	0,4	3,8

Tableau 7 : $CTV50_{CT}$ et $CTV50_{TEP}$
Les cas avec un Volume Commun Contouré entre $CTV50_{CT}$ et $CTV50_{TEP}$ important sont en gris clair.
Les cas avec un Volume Supplémentaire Contouré en TEP important sont en gris foncé.

Les volumes moyens des $CTV50_{CT}$ et $CTV50_{TEP}$ sont respectivement de 498,2 et 507,8mL avec un rapport moyen de volume de 1,02 et cette différence, bien que minime, apparait statistiquement significative (p=0,008). Effectivement, pour les neuf patients, le volume défini sur la TEP est toujours plus grand que le volume défini sur le scanner. Cependant, cette différence est minime (9,6mL soit seulement 2% du volume total) et ne nous semble pas cliniquement significative. Par ailleurs, à la différence des CTV70, les $CTV50_{TEP}$ et $CTV50_{CT}$ sont similaires sur le plan qualitatif. En effet, il n'existe pas de volume non contouré en TEP et il existe un seul cas sur neuf où on retrouve un volume supplémentaire contouré en TEP (en gris foncé dans le **Tableau 7**). Cette quasi équivalence des $CTV50_{TEP}$ et $CTV50_{CT}$ sur les plans quantitatif et qualitatif est liée à la définition même du CTV50. Il s'agit des zones à faible risque d'envahissement tumoral, correspondant essentiellement aux aires ganglionnaires de drainage de la tumeur. La délinéation en est très standardisée, fonction de la localisation tumorale.

III. DISCUSSION

L'utilisation d'une TEP au [^{18}F]-FDG avec application d'un seuillage adaptatif permet d'individualiser pour la RT des cancers ORL des volumes tumoraux plus petits que ceux définis à partir des seules images scanographiques. Dans notre étude, cette réduction volumétrique est de 40%. De plus, la comparaison des volumes obtenus avec les deux modalités d'imagerie retrouve des zones de « mismatch » correspondant à des atteintes ganglionnaire ou osseuse non visualisées ou à des zones de contour très incertain sur le scanner. Ces contours « difficiles » sur le scanner sont en lien avec des tumeurs ayant très peu de traduction scanographique ou avec la présence d'artefacts dentaires gênant l'interprétation des images. Cette capacité de la TEP au [^{18}F]-FDG à mieux définir les bords de la tumeur a déjà été montrée pour des tumeurs ORL et pulmonaires avec dans les deux cas des confrontations anatomopathologiques. Au niveau ORL, la comparaison des volumes définis sur imagerie morphologique tomodensitométrique ou par résonance magnétique (IRM) et sur imagerie fonctionnelle (TEP au [^{18}F]-FDG) a montré une diminution des volumes définis sur imagerie fonctionnelle, les volumes TEP étant les plus proches des volumes retrouvés sur pièce opératoire (Daisne et al., 2004; Geets et al., 2007). Ces corrélations anatomopathologiques montrent, cependant, que toutes les techniques d'imagerie surestiment le volume tumoral macroscopique. Les résultats au niveau pulmonaire sont identiques avec des volumes TEP plus petits que les volumes scanographiques et avec une bonne corrélation aux pièces opératoires (Schaefer et al., 2013; Stroom et al., 2007; van Baardwijk et al., 2007; Wanet et al., 2011). Si l'imagerie TEP surestime l'atteinte tumorale macroscopique, *à contrario*, elle apparaît prise en défaut pour individualiser l'atteinte tumorale microscopique comme ont pu le montrer des confrontations entre imagerie TEP au [^{18}F]-FDG et autoradiographies sur le petit animal (Christian et al., 2009). Limiter une irradiation aux seuls volumes TEP-[^{18}F]-FDG ne semble donc pas prudent. Certains auteurs ont donc préféré utiliser la TEP au [^{18}F]-FDG pour réaliser des études d'escalade de dose ou « dose painting ». Le rationnel en est double. Premièrement, les sites de récidives après RT sont corrélés aux zones métaboliquement les plus actives sur l'imagerie pré-thérapeutique (Abramyuk et al., 2009; Aerts et al., 2009; Mac Manus et al., 2005; Poettgen et al., 2007; Soto et al., 2008). Deuxièmement, la stabilité des zones tumorales métaboliquement actives retrouvée en cours de RT (Aerts et al., 2008; Edet-Sanson et al., 2012) permet d'envisager une escalade de dose sur les données pré-thérapeutiques (Alber et al., 2003; Das et al., 2004; Madani et al., 2007,

2011; Solberg et al., 2004; Vanderstraeten et al., 2006; Vera et al., 2011; Wang et al., 2006). Cependant, la limite principale de l'utilisation du [^{18}F]-FDG en vue de « dose painting » reste son manque de spécificité le rendant peu candidat à caractériser au sein de la tumeur des zones radiorésistantes susceptibles de bénéficier d'une escalade de dose. Sa capacité à visualiser l'hypoxie tumorale a été décrite (Dierckx & Van de Wiele, 2008) mais reste très controversée (Christian et al., 2010; De Clermont et al., 2011) avec des discordances entre les données fournies par le [^{18}F]-FDG et celles fournies par des traceurs reconnus de l'hypoxie. Par ailleurs, une escalade de dose doit être réalisée sur des volumes de taille limitée pour ne pas s'accompagner d'une toxicité trop importante. Or, les volumes définis par la TEP au [^{18}F]-FDG, bien que plus petits que ceux définis sur TDM, restent importants. Dans notre série, ils représentent 60% des volumes scanographiques. Envisager une escalade de dose sur ces larges volumes larges semble difficile. D'autres traceurs, plus spécifiques, comme les traceurs de la prolifération cellulaire ou de l'hypoxie, susceptibles d'individualiser des zones « radiorésistantes », semblent plus intéressants pour une utilisation en vue d'une escalade de dose.

.

Chapitre 2

Individualisation de volumes hypoxiques sur la TEP au [^{18}F]-FMISO pour la radiothérapie des cancers ORL

Depuis de nombreuses années et pour de nombreux cancers, l'hypoxie tumorale est connue comme un facteur de mauvais pronostic, avec un contrôle locorégional et une survie globale moindres ainsi qu'un taux plus élevé de métastases à distance. Plusieurs études cliniques réalisées dans les cancers ORL (Brizel et al., 1997; Nordsmark et al., 2005), du col utérin (Fyles et al., 2002; Hockel et al., 1996) ou dans les sarcomes (Brizel et al., 1994; Nordsmark et al., 2001) évaluant l'hypoxie *via* des électrodes d'Eppendorf ont individualisé l'hypoxie comme un facteur de mauvais pronostic indépendant. Ce pronostic péjoratif s'explique de deux manières : d'une part, par l'induction de phénotypes tumoraux plus agressifs et, d'autre part, par la radiorésistance des cellules hypoxiques. Concernant le premier point, le « stress hypoxique » entraine une adaptation des cellules tumorales à leur microenvironnement. Ce phénomène, surtout médié par le facteur de transcription Hypoxia Inductible Factor-1 (HIF-1), hétérodimère qui reste activé en présence d'hypoxie, induit la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, l'invasion et la migration tumorale (Belozerov & Van Meir, 2005; Powis & Kirkpatrick, 2004; Semenza, 1998; Vaupel, 2004). Le deuxième point est la radiorésistance des cellules hypoxiques. L'action des RI se fait majoritairement en induisant des lésions indirectes sur l'ADN *via* la formation de radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau. Ces radicaux libres ont une durée de vie très courte (10^{-5}s) mais qui est allongée en présence d'oxygène avec la création de molécules plus stables et de peroxydes hautement réactifs. L'oxygène intervient donc de manière très importante dans la cascade radicalaire en amplifiant l'effet cytotoxique des RI. La dose nécessaire pour détruire une cellule hypoxique est ainsi 1,5 à 3 fois plus importante que celle nécessaire pour détruire la même cellule bien oxygénée. On définit l'OER (Oxygen Enhancement Ratio) comme le ratio entre la dose nécessaire pour détruire une cellule hypoxique et celle nécessaire pour détruire la même cellule mais oxygénée. Cet « effet oxygène » est représenté **Figure 25**.

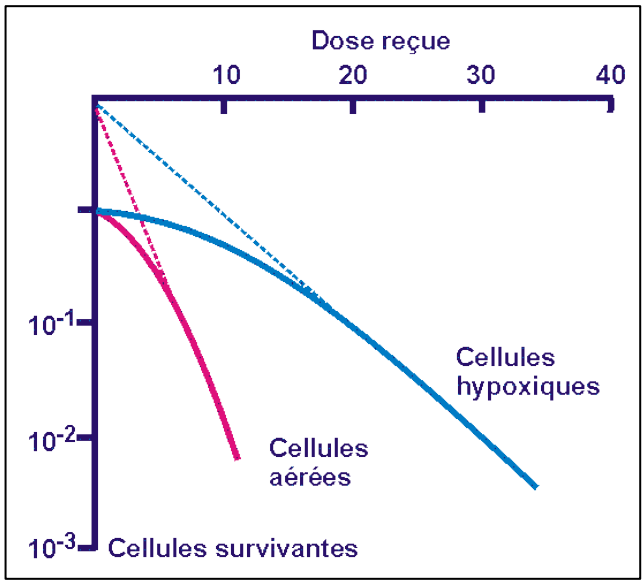


Figure 25 : L'effet oxygène
Courbes de survie obtenues, *in vitro*, après irradiation par des rayons gamma, pour des cellules mammaires EMT6 de souris en hypoxie (courbe bleue) ou en conditions normales d'oxygénation (courbe rose). La forme des courbes de survie est la même mais la dose nécessaire pour obtenir un taux de survie donné est environ trois fois plus élevée en hypoxie.

Différentes voies thérapeutiques ont fait l'objet de recherches pour essayer de lutter contre cette radiorésistance : irradiation réalisée avec une oxygénothérapie hyperbare, irradiation de type ARCON (Accelerated Radiotherapy with CarbOgen and Nicotamide), utilisation de radio-sensibilisants (nitroimidazolés, mitomycine, tirapazamine) et bien sûr augmentation des doses de RT.

En vue de réaliser une escalade de dose sur les zones tumorales hypoxiques, une cartographie préalable de l'hypoxie est maintenant possible grâce à différents traceurs. Le traceur le plus étudié et utilisé est le **[^{18}F]-FMISO**. Le misonidazole fait partie de la famille des nitroimidazolés, petites molécules diffusant librement et de façon homogène dans l'ensemble des tissus. Elles ont une forte affinité pour les électrons, leur permettant de réagir avec eux et de stabiliser les radicaux libres et ainsi de majorer les dommages de l'ADN liés aux RI. Cependant leur affinité pour les électrons reste inférieure à celle de l'oxygène, ce qui explique leur spécificité pour les cellules hypoxiques. Plusieurs études ont montré la capacité du [^{18}F]-FMISO à individualiser les patients de mauvais pronostic dans les cancers ORL (Eschmann et al., 2005; Kikuchi et al., 2011; Rajendran et al., 2006; Rischin et al., 2006; Thorwarth et al., 2005), du poumon (Eschmann et al., 2005) et dans les glioblastomes (Spence et al., 2008). Plusieurs limites du [^{18}F]-FMISO sont cependant à souligner. Du fait de son

caractère lipophile avec une clairance lente des tissus normoxiques, un délai d'acquisition long, de 2 à 4h après l'injection, est nécessaire. Malgré ce délai long, les images obtenues sont faiblement contrastées et la définition d'un volume hypoxique à irradier est particulièrement compliquée.

Peu de travaux ont finalement été réalisés sur le traitement des images TEP au [^{18}F]-FMISO. Pour des raisons pratiques, beaucoup d'auteurs ont réalisé des acquisitions relativement précoces à 2h et employé des méthodes de segmentation sujettes à caution. Il s'agit le plus souvent de l'application d'un seuillage correspondant à 1,2 à 1,6 fois l'activité retrouvée dans le sang ou les tissus sains. Les résultats de ce type de seuillage sont variables sur des images peu contrastées et aboutissent souvent à des surestimations volumiques. Ainsi, il nous a semblé intéressant de réaliser un travail méthodologique sur l'utilisation des images TEP au [^{18}F]-FMISO en vue de leur intégration en RT. Nous avons cherché à déterminer si une acquisition tardive, 4h après injection du traceur, conduisait à de meilleurs résultats en termes de contraste et de volumes segmentés que des acquisitions à 2 ou 3h. Pour cela, 15 patients présentant un cancer ORL, ont bénéficié d'une TEP au [^{18}F]-MISO avec des acquisitions répétées à 2, 3 et 4h, dans le cadre d'un protocole clinique (**NTC01235052 www.ClinicalTrials.gov**). Le contraste des images et les différents volumes segmentés ont été comparés. Parallèlement, l'application aux images [^{18}F]-FMISO (réputées faiblement contrastées) de différentes méthodes de segmentation automatiques a été étudiée. La première méthode était un seuillage correspondant à 1,4 fois l'activité des tissus sains, la seconde méthode était un seuillage adaptatif (décrit dans le Chapitre 1, Deuxième Partie) et la dernière était la méthode FLAB (décrite dans le paragraphe II, Chapitre 2, Première Partie).

I. MATERIEL ET METHODES

1. Patients

De juin 2009 à juillet 2012, 15 patients présentant un carcinome épidermoïde ORL ont été inclus de manière prospective dans un essai promu par le CHU de Bordeaux (**NTC01235052 www.ClinicalTrials.gov**) visant à évaluer le caractère pronostique de

l'imagerie TEP au [^{18}F]-FMISO. Tous les patients présentaient un carcinome épidermoïde histologiquement prouvé, loco-régionalement avancé (stades III-V) inopérable et étaient candidats à une RT. Tous les patients étaient de sexe masculin. L'âge médian était de 55 ans (50-77). Il s'agissait de tumeurs de l'oropharynx pour 11 patients et de l'hypopharynx pour quatre patients. Les classifications TNM étaient les suivantes : T2 (n=5), T3 (n=7), T4 (n=3), N2b (n=2), N2c (n=12) and N3 (n=1).

2. Réalisation de la TEP/TDM au [^{18}F]-FMISO

Avant la réalisation de leur RT, les patients ont bénéficié d'une TEP/TDM au [^{18}F]-FMISO. Aucune chirurgie ou traitement néo-adjuvant n'avait été réalisé. L'acquisition des images a été réalisée en mode 3D sur une TEP-TDM GE Discovery ST. Une injection intra-veineuse de 3,7MBq/Kg de [^{18}F]-FMISO était réalisée sans nécessité de jeûne ou de repos préalable. Les images d'émissions étaient acquises à 2, 3 et 4h après l'injection avec un pas de 10min centré sur la tumeur. Les images étaient reconstruites en utilisant l'algorithme OSEM avec correction de l'atténuation et du diffusé. Les images TDM (120kV, 80mAs) étaient aussi acquises à 2, 3 et 4h pour correction de l'atténuation et localisation anatomique. La taille du champ de vue était de 30 x 30 x15,4cm, la matrice de 256 x 256 x 47 et la taille des voxels de 1,1719 x 1,1719 x 3,27mm.

3. Analyse du contraste des images à 2, 3 et 4h

Les images acquises ont été transférées sur le logiciel PMOD® (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland) pour analyse du contraste et détermination des différentes activités.

Le contraste des images a été défini comme le ratio entre l'**activité maximale de la tumeur** ($\mathbf{A_T}$) et l'activité des tissus sains ou **activité de fond** ($\mathbf{A_F}$). Ce **ratio tumeur-sur-fond** a été noté $\mathbf{R_{T/F}}$.

L'activité maximale tumorale (A_T) correspondait à la moyenne des cinq pixels les plus « chauds » dans la tumeur.

Concernant l'activité de fond (A_F), deux méthodes de détermination ont été comparées : la mise en place d'un VOI au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien (SCM)

ou l'utilisation du pic de l'histogramme d'un large VOI pris autour de la tumeur. Concernant la première méthode, le VOI pouvait être placé dans un autre muscle (muscle long du cou) en cas d'envahissement tumoral du SCM.

Une comparaison statistique des ratios à 2, 3 et 4h a été réalisée en utilisant un test ANOVA ($p<0,05$).

4. Comparaison de trois méthodes de segmentation automatiques

La première méthode testée a été celle la plus utilisée dans la littérature pour les études portant sur le [^{18}F]-FMISO, à savoir l'application d'un seuillage segmentant tout voxel ayant une activité supérieure à 1,4 fois l'activité de fond (A_F). Le **seuil de 1,4** (et non de 1,2 ou 1,3) a été fixé arbitrairement après analyse visuelle des résultats obtenus.

La deuxième méthode testée a été un **seuillage adaptatif** basé sur le ratio $R_{T/F}$, l'étude précédente sur fantôme nous ayant permis de déterminer ce seuillage pour notre machine et nos paramètres d'acquisition.

Le logiciel PMOD a été utilisé pour définir les volumes hypoxiques selon ces deux premières méthodes.

Enfin, la dernière méthode testée était la **méthode FLAB**. Deux ou trois classes ont été utilisées en fonction de l'hétérogénéité tumorale.

Les volumes hypoxiques ont été définis par ces trois méthodes sur les images acquises à 3h et à 4h.

Enfin, les volumes tumoraux ont également été définis manuellement par le radiothérapeute sur les images scanographiques et la **fraction hypoxique** (**FH**) correspondant au rapport du volume [^{18}F]-FMISO sur le volume CT a ainsi pu être déterminée pour chaque méthode testée.

Pour chaque méthode, une comparaison statistique a été réalisée entre les volumes obtenus à 3h et à 4h en utilisant un t-test unidirectionnel pour échantillons appariés ($p<0,05$).

Une comparaison des différents volumes segmentés par les trois méthodes à un même temps a également été réalisée grâce à un test de Wilcoxon ($p<0,05$).

II. RESULTATS

Une hypoxie a été observée dans la tumeur primitive et des adénopathies pour huit patients, seulement dans des adénopathies pour quatre patients et seulement dans la tumeur primitive pour deux patients. Enfin, aucune hypoxie n'a été observée pour un patient.

1. Analyse du contraste aux trois temps

Le **Tableau 8** récapitule les différentes activités mesurées dans la tumeur et dans les tissus sains. Concernant la détermination des activités de fond, les deux méthodologies (pic de l'histogramme au sein d'un large VOI autour de la tumeur ou VOI placé dans le SCM) aboutissent à des résultats identiques. La mise en place d'un VOI en regard du SCM sur des images d'émission peut s'avérer difficile, nécessitant une superposition avec les images TDM acquises. Par ailleurs, le SCM peut être envahi ou situé trop à proximité de la tumeur, nécessitant la mise en place du VOI sur un autre muscle. L'utilisation du pic de l'histogramme d'un large VOI autour de la tumeur est une technique de manipulation plus facile et nous avons choisi d'exprimer par la suite les résultats obtenus par cette dernière méthode.

Le contraste des images s'améliore avec des acquisitions tardives. Le ratio moyen $R_{T/F}$ est de 2,5 [1,7-2,9] pour des images acquises à 2h, de 3 [2-4,5] pour des images acquises à 3h et de 3,4 [2,3-6,1] pour des images acquises à 4h. Ces ratios sont significativement différents (ANOVA, p=0,003).

	Acquisition	A_T (kBq/mL)	A_F-Histo (kBq/mL)	A_F-SCM (kBq/mL)	$R_{S/F}$ Histo (kBq/mL)	$R_{S/F}$ SCM (kBq/mL)
Patient 1						
T+N	2h	5,98	2,06	1,98	2,9	3
	3h	4,5	1,4	1,45	3,2	3,1
	4h	3,24	0,93	0,88	3,5	3,7
Patient 2						
N	2h	4,51	1,63	1,73	2,8	2,6
	3h	3,32	0,99	1,05	3,4	3,2
	4h	2,34	0,7	0,72	3,3	3,3
Patient 3						
T	2h	3,66	1,38	1,42	2,7	2,6
	3h	3	0,88	0,87	3,4	3,4
	4h	2	0,57	0,56	3,5	3,6
N	2h	3,25	1,38	1,42	2,4	2,3
	3h	2,38	0,88	0,87	2,7	2,7
	4h	1,54	0,57	0,56	2,7	2,7
N	2h	3,23	1,38	1,42	2,4	2,3
	3h	2,06	0,88	0,87	2,4	2,4
	4h	1,64	0,57	0,56	2,9	2,9
Patient 4						
T	2h	5,67	1,98	1,9	2,9	3
	3h	4,36	1,16	1,26	3,8	3,5
	4h	3,17	0,65	0,83	4,9	3,8
N	2h	3,31	1,98	1,9	1,7	1,7
	3h	2,37	1,16	1,26	2	1,9
	4h	1,6	0,65	0,83	2,5	1,9
N	2h	5,23	1,98	1,9	2,7	2,8
	3h	5,2	1,16	1,26	4,5	4,1
	4h	3,93	0,65	0,83	6,1	4,8
Patient 5						
N	2h	3,24	1,13	1,12	2,9	2,9
	3h	2,37	0,75	0,82	3,2	2,9
	4h	1,97	0,54	0,52	3,7	3,8
Patient 6						
N	2h	8,34	4,15	4,01	2	2,1
	3h	6,06	2,69	2,57	2,3	2,4
	4h	4,29	1,74	1,74	2,5	2,5
Patient 7						
T	2h	3,03	1,27	1,5	2,4	2
	3h	1,94	0,76	0,81	2,6	2,4
	4h	1,26	0,48	0,48	2,6	2,6
Patient 8						
T	2h	4,03	1,39	1,4	2,9	2,9
	3h	2,59	0,76	0,8	3,4	3,2
	4h	2,1	0,55	0,55	3,8	3,8

	Acquisition	A_T (kBq/mL)	A_F-Histo (kBq/mL)	A_F-SCM (kBq/mL)	$R_{S/F}$ Histo (kBq/mL)	$R_{S/F}$ SCM (kBq/mL)
Patient 9						
T	2h	4,66	2,22	2,1	2,1	2,2
	3h	4,38	1,43	1,57	3,1	2,8
	4h	2,78	1,02	0,95	2,7	2,9
N	2h	5,75	2,22	2,1	2,6	2,7
	3h	4,2	1,43	1,57	2,9	2,7
	4h	3	1,02	0,95	2,9	3,2
N	2h	4,8	2,22	2,1	2,2	2,3
	3h	3,42	1,43	1,57	2,4	2,2
	4h	2,9	1,02	0,95	2,8	3,1
Patient 10						
T	2h	4,22	1,69	1,68	2,5	2,5
	3h	3,47	1,02	1,09	3,4	3,2
	4h	2,64	0,72	0,71	3,7	3,7
N	2h	4,3	1,69	1,68	2,5	2,6
	3h	3,44	1,02	1,09	3,4	3,2
	4h	2,35	0,72	0,71	3,3	3,3
Patient 11						
N	2h	2,73	1,42	1,43	1,9	1,9
	3h	2,47	0,93	1,15	2,6	2,2
	4h	1,5	0,66	0,68	2,3	2,2
Patient 12						
T	2h	4,2	1,61	1,37	2,6	3,1
	3h	3,07	1,04	0,98	3	3,1
	4h	2,34	0,7	0,6	3,3	3,9
N	2h	4,62	1,61	1,37	2,9	3,4
	3h	3,77	1,04	0,98	3,6	3,8
	4h	2,97	0,7	0,6	4,2	5
Patient 13						
T	2h	4,48	1,73	1,81	2,6	2,5
	4h	2,74	1,03	1,08	2,7	2,5
N	2h	3,29	1,73	1,81	1,9	1,8
	4h	2,62	1,03	1,08	2,5	2,4
N	2h	3,26	1,73	1,81	1,9	1,8
	4h	2,06	1,03	1,08	2	1,9
Patient 14						
T+N	2h	6,8	2,7	2,8	2,5	2,4
	4h	3,8	0,95	1,03	4	3,7
Moyenne (± DS)						
	2h	4,44 ± 1,3	1,85 ± 0,6	1,82 ± 0,6	2,5 ± 0,4*	2,5 ± 0,5*
	3h	3,3 ± 1,1	1,12 ± 0,4	1,18 ± 0,4	3 ± 0,6*	2,8 ± 0,6*
	4h	2,54 ± 0,9	0,77 ± 0,3	0,77 ± 0,3	3,4 ± 0,9*	3,4 ± 0,8*

Tableau 8 : Activités de la tumeur (A_T), du fond (A_F) et des rapports $R_{T/F}$

A_F a été déterminée selon deux méthodes : utilisation du pic de l'histogramme d'une large VOI prise autour de la tumeur (A_F-Histo) et mise en place d'une VOI au niveau du SCM (A_F-SCM). Les ratios d'activité correspondants ont été notés $R_{T/F}$-Histo et $R_{T/F}$-SCM.
*** Les ratios à 2, 3 et 4h sont statistiquement différents (ANOVA, p=0,003).**

2. Comparaison des volumes hypoxiques obtenus selon les différentes méthodes de segmentation automatiques

2. 1. Volumes hypoxiques

Les trois méthodes de segmentation ont été appliquées sur les images acquises à 3 et 4h après l'injection de [^{18}F]-FMISO. Le **Tableau 9** récapitule les résultats obtenus. Les volumes définis sur les images scanographiques sont également indiqués.

A 3 et 4h respectivement, le volume hypoxique [^{18}F]-FMISO moyen est de 15,5mL [0,2-59,2] et 18,9mL [0,1-81] avec le seuillage fixe de 1,4 A_F, de 11,6mL [0,6-45,2] et 9.5mL [0,9-33,1] avec le seuillage adaptatif et de 13,7mL [0,6-47,6] et 12.5mL [0,9-38,4] avec la méthode FLAB. **L'analyse statistique par t-tests unidirectionnels pour échantillons appariés montre que les volumes segmentés à 3 et 4h par seuillage fixe de 1,4A_F ne sont pas significativement différents (p=0,994), alors que la différence est significative pour les volumes segmentés à 3 et 4h par seuillage adaptatif (p=0,047) et à la limite de la significativité pour les volumes segmentés par FLAB (p=0,06).**

Une analyse statistique par un test de Wilcoxon a également été réalisée pour voir si les volumes segmentés par les trois méthodes, sur les images acquises à 4h, différaient. **On retrouve une différence significative entre les volumes segmentés avec la première méthode et ceux segmentés par seuillage adaptatif (p<0,0001), de même qu'entre ceux segmentés avec la première méthode et ceux segmentés par la méthode FLAB (p=0,001). Les volumes définis par seuillage adaptatif et méthode FLAB sont aussi significativement différents (p=0,002).**

Les mêmes tests statistiques de Wilcoxon ont été appliqués pour les volumes obtenus par les trois méthodes sur les images acquises à 3h. **On retrouve là encore des différences significatives : entre la méthode fixe et la méthode adaptative (p=0,011), entre la méthode fixe et la méthode FLAB (p=0,027) et entre la méthode adaptative et la méthode FLAB (p=0,003).**

Nous n'avons pas réalisé de comparaison qualitative des volumes obtenus car les volumes étaient « imbriqués » les uns dans les autres sans zones de « mismatch ».

Localisation	Volume (> 1,4 A_F) (en mL)		Volume (Seuillage adaptatif) (en mL)		Volume FLAB (en mL)		Volume CT (en mL)
Patient 1	**3h**	**4h**	**3h**	**4h**	**3h**	**4h**	
T+N	59,2	81	32,5	33,1	42,2	38,4	116
Patient 2							
N	23,7	22,9	12,3	10,3	19,2	19,2	52,9
Patient 3							
T	20,3	23,4	10,2	12	11,7	12	69
N	11,1	11,3	8,8	9,3	10,1	10,1	20,6
N	9,2	9,5	10	6,6	7,9	9,7	27,4
Patient 4							
T	25,8	26,7	14	14,1	14,3	14	40,3
N	0,2	0,1	0,6	0,9	0,6	0,9	1,2
N	12,1	10,8	3,2	2,8	6,9	5,9	5,6
Patient 5							
N	36,6	44,2	30,4	22,6	29,7	28,3	63,8
Patient 6							
N	5,8	6,3	5,9	6,1	6,7	6,3	36,7
Patient 7							
T	3,7	7,4	4,1	6	4,4	6,3	10,3
Patient 8							
T	9,3	13,1	4,7	3,8	7,1	8	47,1
Patient 9							
T	1,3	2,2	1	1,2	1,4	1,4	9,8
N	22,5	32,7	19,7	16,2	22,5	20,9	70,8
N	27,3	51,4	45,2	23,8	47,6	38,3	108,2
Patient 10							
T	12,9	14,6	8,7	6.5	8,9	5,5	38
N	2,9	2,9	1,5	1,6	1,3	1,6	3
Patient 11							
N	2,4	4,8	7,9	4,3	19,4	18,3	40,6
Patient 12							
T	13,7	18,3	7,5	7	6,5	5,6	33,6
N	10	12,4	4,2	4	5,3	5,4	22,9
Patient 13							
T	ND*	6,5	ND	6,2	ND	6,8	17,4
N	ND	2,9	ND	2	ND	2,1	5,2
N	ND	1,4	ND	3,6	ND	2,5	7,3
Patient 14							
T+N	ND	47,1	ND	22,9	ND	31,3	89,9
Moyenne (± DS)	15,5 ± 14,3	18,9 ± 19,8	11,6 ± 11,8	9,5 ± 8,5	13,7 ± 13,1	12,5 ± 11,4	39,1 ± 33

Tableau 9 : Volumes hypoxiques définis à 3 et 4h
Les volumes segmentés selon les trois méthodes sont récapitulés. Les volumes tumoraux correspondants, définis sur le scanner, sont également indiqués.
***ND : Donnée non disponible**

2.2. Fraction hypoxique

Les résultats obtenus en terme de FH, correspondant au rapport du volume hypoxique [^{18}F]-FMISO sur le volume tumoral scanographique, sont récapitulés dans le **Tableau 10** pour les trois méthodes de segmentation testées.

Patient	Fraction Hypoxique (> 1,4 A_F)		Fraction Hypoxique (Seuillage adaptatif)		Fraction hypoxique (FLAB)	
1	**3h**	**4h**	**3h**	**4h**	**3h**	**4h**
T+N	0,51	0,7	0,28	0,29	0,36	0,33
2						
N	0,45	0,43	0,23	0,19	0,36	0,36
3						
T	0,29	0,34	0,15	0,17	0,17	0,17
N	0,54	0,55	0,43	0,45	0,49	0,49
N	0,34	0,35	0,36	0,24	0,29	0,35
4						
T	0,64	0,66	0,35	0,35	0,35	0,35
N	0,17	0,08	0,5	0,75	0,5	0,75
N	2,16	1,93	0,57	0,5	1,23	1,05
5						
N	0,57	0,69	0,48	0,35	0,47	0,44
6						
N	0,16	0,17	0,16	0,17	0,18	0,17
7						
T	0,36	0,72	0,4	0,58	0,43	0,61
8						
T	0,2	0,28	0,1	0,08	0,15	0,17
9						
T	0,13	0,22	0,1	0,12	0,14	0,14
N	0,32	0,46	0,28	0,23	0,32	0,3
N	0,25	0,48	0,42	0,22	0,44	0,35
10						
T	0,34	0,38	0,23	0,17	0,23	0,14
N	0,97	0,97	0,5	0,53	0,43	0,53
11						
N	0,05	0,12	0,19	0,11	0,48	0,45
12						
T	0,41	0,54	0,22	0,21	0,19	0,17
N	0,44	0,54	0,18	0,17	0,23	0,24
13						
T	ND*	0,37	ND	0,36	ND	0,39
N	ND	0,56	ND	0,38	ND	0,4
N	ND	0,19	ND	0,49	ND	0,34
14						
T+N	ND	0,52	ND	0,25	ND	0,35
Moyenne (± DS)	0,47 ± 0,45	0,51 ± 0,37	0,31 ± 0,15	0,31± 0,17	0,37 ± 0,24	0,38 ± 0,2

Tableau 10 : Fractions hypoxiques à 3 et 4h
Les fractions hypoxiques correspondant au ratio entre le volume hypoxique et le volume tumoral scanographique sont récapitulées pour les trois méthodes de segmentation.
***ND : Donnée non disponible**

A 3 et 4h, les FH moyennes sont respectivement de 0,47 [0,05-2,16] et 0,51 [0,08-1,93] avec le seuillage fixe (p=0,987 ; t-test unidirectionnel), de 0,31 [0,1-0,57] et 0,31 [0,08-0,75] avec le seuillage adaptatif (p=0,289 ; t-test unidirectionnel) et 0,37 [0,14-1,23] et 0,38 [0,14-1,05] avec la méthode FLAB (p=0,613 ; t-test unidirectionnel).

Les FH obtenues à 3h avec les trois méthodes ont été comparées avec un test de Wilcoxon. **La différence est significative entre les seuillages fixe et adaptatif (p=0,017), entre le seuillage fixe et la méthode FLAB (p=0,015) et à la limite de la significativité entre le seuillage adaptatif et la méthode FLAB (p=0,05).**

A 4h, la différence est significative et plus marquée entre seuillages fixe et adaptatif (p=0,001), entre seuillage fixe et méthode FLAB (p=0,004) et entre seuillage adaptatif et méthode FLAB (p=0,002).

Une illustration des différents volumes segmentés par les trois méthodes est présentée dans **la Figure 26**.

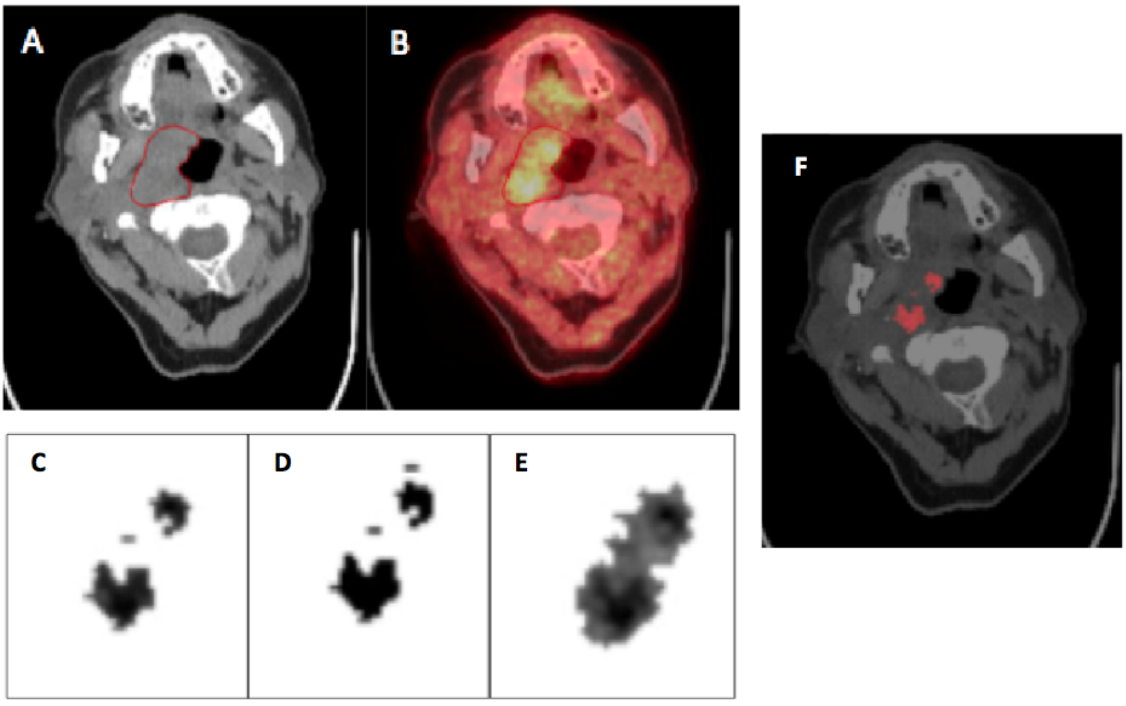


Figure 26 : Illustration des volumes TEP obtenus avec les trois méthodes de segmentation automatiques En A et en rouge : volume tumoral défini visuellement sur le scanner. En B : superposition des images TDM et TEP au [^{18}F]-FMISO. Volumes segmentés obtenus avec le seuillage adaptatif (C), la méthode FLAB (D) et le seuillage fixe (E). En F : superposition des volumes segmentés avec le scanner.

III. DISCUSSION

Etude du temps d'acquisition

Bien que la majorité des études rapportent des acquisitions réalisées 2 ou 3h après l'injection du traceur, notre étude confirme les résultats publiés récemment par Okamoto (Okamoto et al., 2013), à savoir un meilleur contraste pour des acquisitions tardives à 4 heures. Le contraste est effectivement de 3 à 3h et de 3,4 à 4h. Cependant, les volumes définis sur les images acquises à 3 ou 4h, quelque soit la méthode de segmentation utilisée, ne sont pas significativement différents, permettant d'envisager en pratique courante des acquisitions moins tardives à 3h. *A contrario*, les volumes obtenus pour un même temps d'acquisition selon les trois méthodes de segmentation sont significativement différents. La méthode de seuillage fixe aboutit aux volumes les plus larges (volume moyen de 18,9mL), la méthode de seuillage adaptatif aux volumes les plus petits (volume moyen de 9,5mL) et, enfin, la méthode FLAB à des volumes intermédiaires (volume moyen de 12,5mL). Ceci correspond, respectivement, à des fractions hypoxiques (rapport du volume hypoxique par rapport au volume tumoral) de 51, 31 et 38%.

Etude des méthodes de segmentation

La majorité des publications relatives au [^{18}F]-FMISO se contentent d'une analyse visuelle des images (Hendrickson et al., 2011) ou utilisent des méthodes de seuillage simples basées sur un rapport de 1,2 à 1,6 fois l'activité maximale retrouvée dans le sang, dans un muscle (Dirix et al., 2009; Nehmeh et al., 2008; Rajendran et al., 2006) ou dans le cervelet (Choi et al., 2010). Sur des imageries [^{18}F]-FMISO, réalisées pour des cancers pulmonaires, avant et en cours de RT, Thureau *et al*. ont comparé la variabilité inter-observateur de l'analyse visuelle des images par les médecins nucléaires ainsi que différentes méthodes de segmentation automatiques entre elles. Ils retrouvaient une variabilité importante dans l'analyse visuelle des images (Thureau et al., 2013). Concernant les méthodes automatiques testées, il s'agissait de seuillages allant de 1,3 à 1,6 fois le SUV maximal ou moyen de l'aorte, du poumon ou d'un muscle. Un seuillage de 40% par rapport au SUV maximal de la lésion était également testé. Toutes ces méthodes étaient comparées aux contours réalisés

visuellement par un médecin nucléaire référent. La meilleure méthode apparaissait être un seuil de 1,5 fois le SUVmax de l'aorte.

On ne retrouve pas dans la littérature de données relatives à l'utilisation de méthodes de segmentation complexes type FLAB pour les images [^{18}F]-FMISO. Or, dans notre travail de comparaison de trois méthodes de segmentation, les volumes obtenus apparaissent nettement différents pouvant presque aller du simple au double en fonction de la méthode utilisée. Pour exemple, à 4h, le volume hypoxique moyen est de 18,9 mL avec le seuillage fixe contre 9,5mL avec le seuillage adaptatif et 12,5mL avec la méthode FLAB. Que ce soit à 3h ou à 4h, tous les volumes apparaissent statistiquement différents en fonction de la méthode utilisée. Seule la différence entre les fractions hypoxiques mesurées à 3h par seuillage adaptatif et méthode FLAB est à la limite de la significativité. La limite de notre étude, comme celle de l'ensemble des études réalisées avec des traceurs de l'hypoxie, est bien sûr l'absence de confrontation à un gold standard comme peut l'être une pièce opératoire pour l'imagerie au [^{18}F]-FDG. Si la confrontation à des pièces histologiques n'est pas possible avec le [^{18}F]-FMISO, l'utilisation de données simulées réalistes de type Monte-Carlo, comme explicitées dans la première partie, est possible et peut fournir une nouvelle vérité terrain. Ainsi, dans la littérature, la méthode FLAB a été comparée à un seuillage adaptatif (méthode de Daisne *et al.*) ainsi qu'à des méthodes de seuillage fixe sur des images simulées de tumeurs pulmonaires et ORL (Le Maitre et al., 2012). Les erreurs de classification apparaissent beaucoup plus faibles pour la méthode FLAB, notamment en cas de tumeur hétérogène et de faible contraste. *A contrario*, les méthodes de seuillage fixe présentent la moins bonne performance en terme de segmentation. Ces données simulées ont été obtenues pour du [^{18}F]-FDG mais pour des contrastes de lésions identiques à ceux retrouvés sur des images [^{18}F]-FMISO. Par ailleurs, le traceur en lui-même ([^{18}F]-FDG ou [^{18}F]-FMISO) n'a pas d'impact sur ces images simulées, pour lesquelles seul compte le radio-isotope simulé. A noter qu'une comparaison à des pièces histologiques pulmonaires a pu être réalisée pour différentes méthodes dont la méthode FLAB et un seuillage adaptatif (Hatt et al., 2010). En comparant avec la mesure du plus grand axe tumoral sur pièce opératoire, la méthode FLAB aboutissait à une performance plus importante notamment en cas de tumeur hétérogène.

Limites du [^{18}F]-FMISO et autres traceurs d'intérêt pour une escalade de dose en RT

Un point important en vue d'une planification de RT sur des images TEP est la reproductibilité de ces images. Peu d'études ont évalué la reproductibilité du [^{18}F]-FMISO. Deux études discordantes, sont disponibles (Nehmeh et al., 2008; Okamoto et al., 2013). Ces deux études portent respectivement sur 14 et 11 patients. Deux TEP/TDM au [^{18}F]-FMISO ont été réalisées à deux ou trois jours d'intervalle selon l'étude. Alors que Nehmeh *et al.* notent une variabilité des résultats chez 46% des patients, Okamoto *et al.* retrouvent une très grande reproductibilité que ce soit en termes de Standard Uptake Value maximal (SUVmax), de volume ou de localisation. Quelques raisons ont pu être avancées pour expliquer ces différences : un délai d'acquisition plus court, en moyenne de 2,7h dans l'étude de Nehmeh contre 4h dans l'étude d'Okamoto, une acquisition en mode 2D pour Nehmeh et en mode 3D pour Okamoto. Enfin, le mode de détermination des volumes hypoxiques n'est également pas le même. Il est automatique dans les deux cas mais utilisant un ratio entre l'activité tissulaire et l'activité sanguine de 1,2 pour Nehmeh et 1,5 pour Okamoto. Or, ce ratio, du fait du faible contraste des images, peut être de maniement difficile et donner des résultats variables.

Du fait des limites précedemment citées du [^{18}F]-FMISO, d'autres traceurs nitroimidazolés pourraient être d'intérêt comme le [^{18}F]-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-acétamide (EF-5), le [^{18}F]-Fluoroerythronitroinidazole (FETNIM) et le [^{18}F]-Fluoroazamycin arabinoside (FAZA). Les données cliniques restent encore très limitées pour le FETNIM et l'EF-5, bien que ce dernier ait beaucoup été utilisé dans des études précliniques *ex vivo*. Par contre, les données sont plus développées pour le [^{18}F]-FAZA qui a été étudié dans les cancers ORL (Postema et al., 2009; Souvatzoglou et al., 2007), du col utérin (Schuetz et al., 2010), dans les lymphomes (Postema et al., 2009) et les glioblastomes (Postema et al., 2009). Du fait d'une clairance plus rapide des tissus sains, le contraste des images obtenues avec ce dernier est meilleur qu'avec le [^{18}F]-FMISO et permet un délai d'acquisition court (Piert et al., 2005). Ces premiers résultats semblent encourageants. Il en est de même pour le ^{64}Cu-Diacéryl-bis-N4-Méthylthiosemicarbazone (^{64}Cu-ATSM), autre traceur de l'hypoxie. Ses propriétés pharmacodynamiques lui confèrent une réduction préférentielle en conditions hypoxiques et une accumulation deux à neuf fois plus importante dans les cellules hypoxiques que dans les cellules normoxiques. Ceci permet la réalisation d'images bien contrastées 10 à 15 minutes après l'injection du traceur (Bourgeois et al., 2011). Son utilisation comme marqueur de l'hypoxie a été validée par

différentes études *in vitro* et *in vivo* (Dearling et al., 1998; Fujibayashi et al., 1997; Lewis et al., 1999; Lewis et al., 2001; Lewis et al., 2002) ainsi que son rôle dans l'évaluation de la réponse au traitement dans les cancers du poumon (Dehdashti, Mintun, et al., 2003), du rectum (Dietz et al., 2008), ORL (Minagawa et al., 2011) et du col utérin (Dehdashti, Grigsby, et al., 2003). Certaines réserves sont cependant émises sur sa capacité à visualiser exclusivement l'hypoxie. En effet, des études *in vitro* ont retrouvé des fixations de ^{64}Cu-ATSM variables pour des mêmes valeurs de pO2 mais pour des lignées cellulaires différentes (Burgman et al., 2005; Yuan et al., 2006). Enfin, l'obtention de ^{64}Cu-ATSM reste difficile en France avec une production limitée au cyclotron nantais ARRONAX.

Enfin, d'autres traceurs n'imageant pas l'hypoxie tumorale, peuvent également être d'intérêt en RT. Les plus utilisés sont la [^{18}F]-Fluorothymidine ([^{18}F]-FLT), [^{18}F]-Fluorométhylcholine ([^{18}F]-Choline) et les dérivés des acides aminés (AA).

La [^{18}F]-FLT est un analogue radio-marqué des nucléosides pyrimidiques dont la captation dépend de l'activité de la thymidine kinase TK1. Son accumulation intra-tumorale est le reflet du niveau de prolifération cellulaire. Comme les traceurs de l'hypoxie, la [^{18}F]-FLT semble pouvoir être utilisée en RT pour guider des augmentations de dose sur les volumes les plus prolifératifs (Troost et al., 2010). L'utilisation de la [^{18}F]-FLT pour évaluer de manière précoce la réponse au traitement semble également prometteuse. En effet, en réalisant des TEP répétées au [^{18}F]-FDG, au [^{18}F]-FMISO et à la [^{18}F]-FLT chez des patients traités par RT pour un CBNPC, Vera *et al*. retrouvent que les diminutions de fixation sont plus importantes sur les TEP à la [^{18}F]-FLT que sur les TEP au [^{18}F]-FDG et au [^{18}F]-FMISO (Vera et al., 2011).

La [^{18}F]-Choline est un précurseur des phospholipides membranaires surexprimé dans les cancers prostatiques. La TEP à la [^{18}F]-Choline semble plus sensible que les techniques d'imagerie conventionnelle dans le staging des cancers prostatiques et surtout dans la détection des récidives. Plusieurs études ont montré que sa réalisation avant traitement dans le cadre de récidives biologiques post-prostatectomie amenait une modification des traitements proposés dans environ 30% des cas, par mise en évidence de métastases à distance ou d'atteintes ganglionnaires pelviennes amenant à modifier les champs d'irradiation. Enfin, la [^{18}F]-Choline est aussi utilisée dans des stratégies de « dose painting » et d'augmentation de dose lors d'irradiations prostatiques (Pinkawa et al., 2010).

Les traceurs dérivés des AA, à savoir la ^{11}C-Methionine et la [^{18}F]-Fluoroethyltyrosine ([^{18}F]-FET), sont intéressants dans la prise en charge des tumeurs cérébrales puisqu'il existe

une surexpression des transporteurs des AA dans de nombreuses tumeurs gliales. Ces traceurs peuvent être utilisés pour discriminer les tumeurs de haut et de bas grade, pour évaluer la réponse au traitement mais aussi pour individualiser les récidives. En RT, plusieurs études de « dose painting » ont déjà été réalisées (Niyazi et al., 2011; Piroth et al., 2012; Rickhey et al., 2010).

Au total, pour la suite de notre travail d'étude dosimétrique portant sur le [^{18}F]-FMISO, nous avons choisi d'utiliser les volumes obtenus avec la méthode FLAB sur des images acquises à 4h. La méthode de seuillage fixe a été arbitrairement éliminée car l'analyse visuelle montrait qu'elle surestimait fréquemment les volumes tumoraux. Le choix de la méthode FLAB par rapport au seuillage adaptatif s'est fait sur la base de données simulées sur fantôme numérique préalablement publiées montrant de meilleurs résultats pour la méthode FLAB (Le Maitre et al., 2012).

Chapitre 3

Etude dosimétrique d'escalade de dose guidée par la TEP au [^{18}F]-FMISO pour la radiothérapie des cancers ORL

La radiorésistance des cellules hypoxiques est connue avec *in vitro* des doses d'irradiation nécessaires pour les détruire 1,5 à 3 fois plus importantes que celles nécessaires pour détruire des cellules normalement oxygénées. La TEP au [^{18}F]-FMISO permet d'obtenir une cartographie de l'hypoxie. Nous avons évalué si une escalade de dose par RCMI guidée par cette imagerie TEP était dosimétriquement possible dans les cancers ORL, sans toxicité excessive notamment au niveau des glandes salivaires. Pour cela, une étude comparative dosimétrique rétrospective a été réalisée sur 10 des 15 patients inclus dans l'essai (**NTC01235052 www.ClinicalTrials.gov**) et dont les résultats ont été exposés ci-dessus (Chapitre 2, Deuxième Partie).

I. MATERIEL ET METHODES

1. Patients

Parmi les 15 patients ayant participé à l'essai du CHU de Bordeaux évaluant le caractère pronostique de la TEP au [^{18}F]-FMISO, les dossiers de 10 patients ont été retenus pour réalisation d'une étude comparative dosimétrique d'escalade de dose sur les zones hypoxiques. Les raisons de l'exclusion de cinq patients sont les suivantes : un patient ne présentait pas d'hypoxie tumorale, deux patients ont été traités hors-CHU avec impossibilité de récupérer leur scanner dosimétrique nécessaire à l'étude dosimétrique, un patient a reçu une CT d'induction après sa TEP au [^{18}F]-FMISO et avant sa RT et, enfin, pour un patient, un problème technique de recalage des deux examens ne permettait pas une bonne utilisation des

données TEP. Tous les patients étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 55,5 ans [48-77]. Six patients présentaient une tumeur oropharyngée et quatre une tumeur de l'hypopharynx. Tous étaient inopérables avec des lésions de stade III-IV. La classification TNM était la suivante : T1 (n=1), T2 (n=3), T3 (n=5) , T4 (n=1), N1 (n=0), N2a (n=0), N2b (n=1), N2c (n=8) et N3 (n=1).

2. Protocoles d'acquisition des images et définition des volumes

Chaque patient a bénéficié d'un scanner de centrage et d'une TEP-TDM au [^{18}F]-FMISO pré-thérapeutique. Le scanner de centrage a été réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé, avec une contention thermoformée à cinq niveaux d'attache, l'acquisition allant du sinus frontal jusqu'à mi-poumons avec une épaisseur de coupes de 3mm. La TEP au [^{18}F]-FMISO réalisée était celle décrite dans le paragraphe I, Chapitre 2, Deuxième Partie. Elle n'était pas systématiquement réalisée en position de traitement. Seul un patient a réalisé sa TEP avec le masque thermoformé de RT.

Pour la définition des volumes, les deux modalités d'imagerie ont été recalées de manière rigide. Les volumes ont été rétrospectivement « re-délinéés » par le même radiothérapeute, en tenant compte des informations cliniques, endoscopique et TEP au [^{18}F]-FDG.

2.1. Définition des volumes cibles

Trois volumes cibles ont été définis :

- le **CTV_{56}**, défini sur le scanner de centrage, correspondant au volume à faible risque d'atteinte tumorale et devant recevoir une dose d'irradiation dite prophylactique (56Gy). Les recommandations de Gregoire ont été retenues pour la définition des aires ganglionnaires à irradier (Grégoire et al., 2000).
- le **CTV_{70}**, défini sur le scanner de centrage, correspondant au volume tumoral macroscopique (tumeur primitive et adénopathies pathologiques) et devant recevoir une forte dose de RT (70Gy)

- le **HTV** (Hypoxic Tumoral Volume), défini de manière automatique par application de la méthode FLAB sur les images les plus contrastées obtenues 4h après l'injection de [^{18}F]-FMISO et devant recevoir une escalade de dose (79,8Gy).

Une marge additionnelle de 3mm a été rajoutée autour des CTV et de l'HTV pour obtenir respectivement les **PTV_{56}**, **PTV_{70}** et **$PTV_{79,8}$**.

2.2. Définition des OARs

Les OARs suivants ont été définis sur le scanner dosimétrique : la moelle épinière, le tronc cérébral, les parotides, la cavité orale, les glandes sous-mandibulaires, les articulations temporo-mandibulaires, les oreilles internes. Pour la moelle et le tronc cérébral, qui sont des OARs en série, une marge additionnelle de 3mm a été ajoutée pour obtenir un PRVmoelle et un PRVtronc.

2. 3. Planification dosimétrique

Pour chaque patient, deux plans de traitement ont été rétrospectivement réalisés par le même radiophysicien en modulation d'intensité par arcthérapie volumétrique ou Volumetrically Modulated-Arctherapy (VMAT). Le logiciel de planification inverse Eclipse (Helios, Varian Medical System) avec l'algorithme de calcul Analytic Anisotropic Algorithm (AAA) v.10 a été utilisé. Pour les deux plans, une technique en boost intégré, permettant de délivrer différents niveaux de dose sur les différents PTV au cours d'une même fraction, a été réalisée. Pour le plan 1, 56 et 70Gy ont été prescrits dans les PTV_{56} et PTV_{70} respectivement en 35 fractions de 1,6 et 2Gy. Pour le plan 2 d'escalade de dose, 56, 70 et 79,8Gy ont été prescrits dans les PTV_{56}, PTV_{70} et $PTV_{79,8}$ respectivement en 35 fractions de 1,6, 2 et 2,28Gy. Pour les deux plans, deux arcs ont été utilisés.

L'optimisation a été réalisée en essayant de diminuer autant que possible la dose aux OARs sans dégrader la couverture des volumes cibles. Quatre-vingt-quinze pourcents du PTV devait recevoir au moins 95% de la dose prescrite avec des variations ne dépassant pas -5 et +7% de la dose prescrite. Pour les OARs, les principales contraintes de dose utilisées ont été les suivantes : la dose maximale (Dmax) au PRVmoelle ne devait pas dépasser 45Gy, la Dmax au PRVtronc ne devait pas dépasser 54Gy, la dose moyenne aux parotides devait être

inférieure à 26Gy. Pour la cavité orale, les doses reçues par 80, 45 et 25% du volume devaient être inférieures respectivement à 20, 30 et 45Gy.

2. 4. Comparaison dosimétrique

La comparaison a été réalisée sur **l'analyse des HDV** et sur les calculs des **TCP**, **NTCP** et **UTCP**.

Pour les **TCP**, le modèle de Webb et Nahum, présenté dans la Première Partie a été utilisé :

$$TCP = (1/K)\sum_{i=1}^{K}\prod\nolimits_{j\approx 1}^{M} exp\left[-\rho_j V_t f_j exp(-\alpha_i D_j)\right]$$

Les paramètres utilisés dans le modèle et adaptés aux cancers ORL ont été les suivants : distribution gaussienne pour 10000 patients de α avec une valeur moyenne de 0,47Gy^{-1} et un écart-type de 8% et un rapport α/β=12Gy (Fogliata et al., 2003; Maciejewski et al., 1989). La densité des cellules clonogéniques a été estimée à $10^7/cm^3$ pour la maladie macroscopique (PTV_{70} et $PTV_{79,8}$) et à $10^5/cm^3$ pour la maladie microscopique (PTV_{56}) (Strigari et al., 2008). Enfin, pour le $PTV_{79,8}$, les paramètres de radiosensibilité α et α/β ont été modifiés pour tenir compte de l'hypoxie en utilisant un OER=1,5 (Carlson et al., 2006).

Les **NTCP** des glandes salivaires ont été calculés en utilisant les modèles de Lyman et Mohan, présentés dans la 1ère PARTIE. Les paramètres TD50, m et n ont été ajustés aux données récentes de la littérature : TD_{50} = 39,4Gy, m = 0,42 et n = 1,13 (Dijkema et al., 2010). Dans cette dernière publication, la complication était définie comme un flux salivaire un an après la RT inférieur à 25% du flux salivaire mesuré en pré-thérapeutique.

L'index thérapeutique **UTCP** a été calculé de la manière suivante :

$$\mathrm{UTCP} = \mathrm{TCP} \times (1 - \mathrm{NTCP})$$

Enfin, les TCP, NTCP et UTCP ont été comparés en utilisant un t-test bidirectionnel avec un seuil de significativité pour $p < 0,05$.

II. RESULTATS

1. Volumes

Le **Tableau 11** résume les mesures en mL des différents volumes cibles. Les CTV_{56}, CTV_{70} et HTV moyens étaient de 415mL [309,1-518,4], 133,1mL [74,3-229,4] et 22,4mL [3,8-46,6] respectivement correspondant à des volumes moyens de 579,8mL [405,8-700,4], 200,4mL [87,2-319,3] et 45,8mL [12,5-95,6] pour les PTV_{56}, PTV_{70} et $PTV_{79,8}$. La fraction hypoxique (FH) moyenne, définie comme le rapport entre HTV et CTV_{70} était de 0,18 [0,05-0,57]. La **Figure 27** illustre avec quelques exemples ces volumes.

Patient	CTV_{56} (mL)	CTV_{70} (mL)	HTV (mL)	FH	PTV_{56} (mL)	PTV_{70} (mL)	$PTV_{79,8}$ (mL)
1	465,9	124	31,7	0,26	671,6	197,2	57,6
2	518,4	201,6	29,6	0,15	700,4	292,1	63,4
3	465	192,1	32,6	0,17	642,8	274,5	70,6
4	306,7	74,3	42,4	0,57	405,8	87,2	60,2
5	315,4	49,3	3,8	0,08	495,1	92	12,5
6	468	130,2	14,6	0,11	668	210,7	30,1
7	471,8	229,4	46,6	0,2	614,8	319,3	95,6
8	421,3	89,7	7,9	0,09	588,7	146,5	20,3
9	408,1	159	8,3	0,05	559	248,6	27,2
10	309,1	81,6	6,9	0,08	451,6	136,1	20,5
Moyenne (± DS)	415 ± 78	133,1 ± 60,8	22,4 ± 15,9	0,18 ± 0,15	579,8 ± 100,2	200,4 ± 83,1	45,8 ± 27,4

Tableau 11 : Volumes cibles (CTV_{56}, CTV_{70}, HTV, PTV_{56}, PTV_{70} et $PTV_{79,8}$) et fraction hypoxique (FH) pour les dix patients

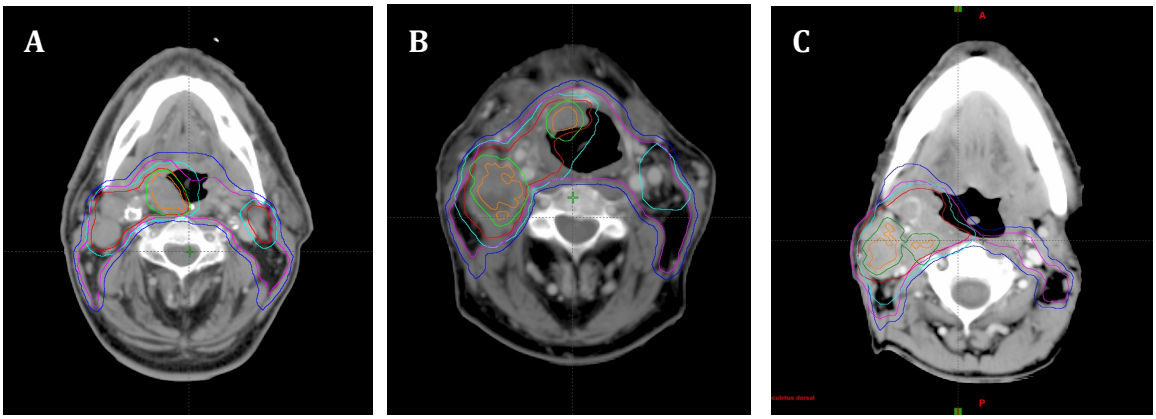


Figure 27 : Exemples de volumes définis pour l'étude (CTV_{56} en magenta, CTV_{70} en rouge, HTV en orange, PTV_{56} en bleu foncé, PTV_{70} en bleu cyan et $PTV_{79,8}$ en vert).
En A : Tumeur du sinus piriforme droit avec atteinte ganglionnaire bilatérale. Seule la lésion primitive est hypoxique. En B : Tumeur valléculaire droite avec atteinte ganglionnaire bilatérale avec dans la lésion valléculaire et les adénopathies bilatérales. En C : Tumeur de la paroi pharyngée latérale droite avec atteinte ganglionnaire bilatérale. Seule la coulée ganglionnaire cervicale droite est hypoxique.

2. Comparaison dosimétrique

2. 1. Couverture des volumes cibles

La couverture des volumes cibles est identique dans les deux plans de traitement avec des contraintes dosimétriques (à savoir une dose reçue par 95% du PTV supérieure ou égale à 95% de la dose prescrite) respectées. Les résultats sont récapitulés dans le **Tableau 12** pour les PTV_{56}, PTV_{70} et $PTV_{79,8}$. La dose moyenne reçue par 95% des PTV_{56} et $PTV_{79,8}$ était respectivement de 96,9 and 95,5% pour le plan 1 et de 97,2 et 96,8% pour le plan 2. Pour le plan 2, la dose moyenne reçue par 95% du $PTV_{79,8}$ était 96,3% de la dose prescrite.

Patient	D95% PTV_{56} (%)		D95% PTV_{70} (%)		D95% $PTV_{79,8}$ (%)
	Plan 70Gy	Plan 79,8Gy	Plan 70Gy	Plan 79,8Gy	Plan 79,8Gy
1	97,1	97,9	96	97,4	96,3
2	97	96,1	96	96,1	96,3
3	96,8	97,7	94,9	96,1	95,8
4	95,7	95	95	99,7	95,4
5	96,2	97,9	95,9	97,8	97
6	96,7	97,7	95,3	96,7	96,8
7	97,7	96,6	95,3	95,3	95,5
8	97,5	98,2	96	97	97,3
9	97,3	97	95,3	96	95,8
10	96,8	97,5	95,7	96,1	96,9
Moyenne (± DS)	96,9 ± 0,6	97,2 ± 1	95,5 ± 0,4	96,8 ± 1,3	96,3± 0,7

Tableau 12 : Indice dosimétrique de couverture des volumes cibles (D95%)
D95% (dose reçue par 95% du volume) pour les PTV_{56}, PTV_{70}, $PTV_{79,8}$ et pour les deux plans de traitement.

2. 2. Epargne des OARs

L'arcthérapie volumétrique a permis une escalade de dose sur l'HTV sans augmentation excessive de la toxicité. En effet, les contraintes au PRVmoelle et PRVtronc ont toujours été respectées, quelque soit le plan de traitement. Pour six patients, la dose moyenne à la parotide ipsilatérale dépassait la contrainte de dose fixée de 26Gy pour les deux plans du

fait de la localisation anatomique de la tumeur à proximité d'une glande salivaire. Pour la parotide droite, la dose moyenne était de 24,4 et 27,4Gy pour les plans 1 et 2 respectivement. Pour la parotide gauche, la dose moyenne était de 21,1 et 23,6Gy pour les plans 1 et 2. Sur l'ensemble des parotides, la dose moyenne était de 22,7 et 25,5Gy pour les plans 1 et 2. Pour la cavité orale, la dose moyenne était de 25,5Gy avec le plan 1 et de 27,3Gy avec le plan 2. Les doses reçues par 80, 45, et 25% de la cavité orale sont résumées dans le **Tableau 13**. Elles ont été respectées, sauf pour deux patients dans le plan 1 et pour trois patients dans le plan 2.

Patient	Parotide droite Dmoy (Gy)		Parotide gauche Dmoy (Gy)		Cavité orale D80% (Gy)		Cavité orale D45% (Gy)		Cavité orale D25% (Gy)	
	70Gy	79,8Gy	70Gy	79,8Gy	70Gy	79,8Gy	70Gy	79,8Gy	70Gy	79,8Gy
1	27,6	33,7	18,9	21,7	7,9	12,3	13,9	28,9	22,9	32,6
2	27,1	28,4	22	24,7	19,3	21,7	40,4	39,1	53,1	53,3
3	30,1	35	22,5	23,4	18	19	38,2	37,7	51	51,9
4	23	24,7	29,1	31,8	13	10,4	22	22,1	35,6	36,2
5	16,5	18,9	19,3	22,4	13,4	14,4	18,6	20,6	24,7	25,6
6	19,3	20	21	23,8	16,2	16,2	26,3	25,1	35,3	33,7
7	21,3	25,5	17,1	22,1	5,3	6	14,4	19,7	23,4	26,3
8	20,5	22,1	17,7	18,6	11,7	15	22,4	27,2	29,3	33,7
9	32,2	38	20,1	22,4	12	14,7	20,9	22,8	31,3	32,7
10	26	28	22,8	24,9	14,7	18	28	30,8	40	41,2
Moyenne (± DS)	24,4 ± 5	27,4 ± 6,5	21,1 ± 3,4	23,6 ± 3,4	13,2 ± 4,3	14,8 ± 4,5	24,5 ± 9	27,4 ± 6,8	34,7 ± 10,8	36,7 ± 9,5

Tableau 13 : Indices dosimétriques d'épargne des OARs
Les doses moyennes aux parotides et les D80%, D45% et D25% de la cavité orale sont récapitulées pour les deux plans de traitement et les dix patients. Les cas où les contraintes de dose n'ont pas été respectées sont représentés en gris.

Les HDV moyens des plans 1 et 2 pour les PTV, les parotides et la cavité orale sont représentés **Figure 28**. La **Figure 29** illustre quelques exemples de dosimétries obtenues sans et avec escalade de dose.

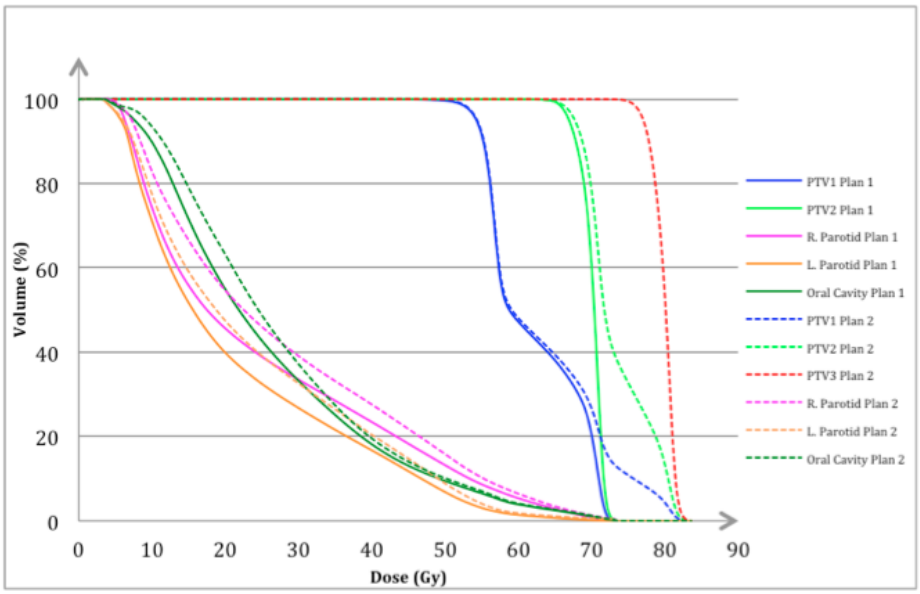


Figure 28 : Histogrammes Dose-Volume moyens comparatifs des OARs avec en traits pleins les HDV du plan 1 et en pointillés les HDV du plan 2

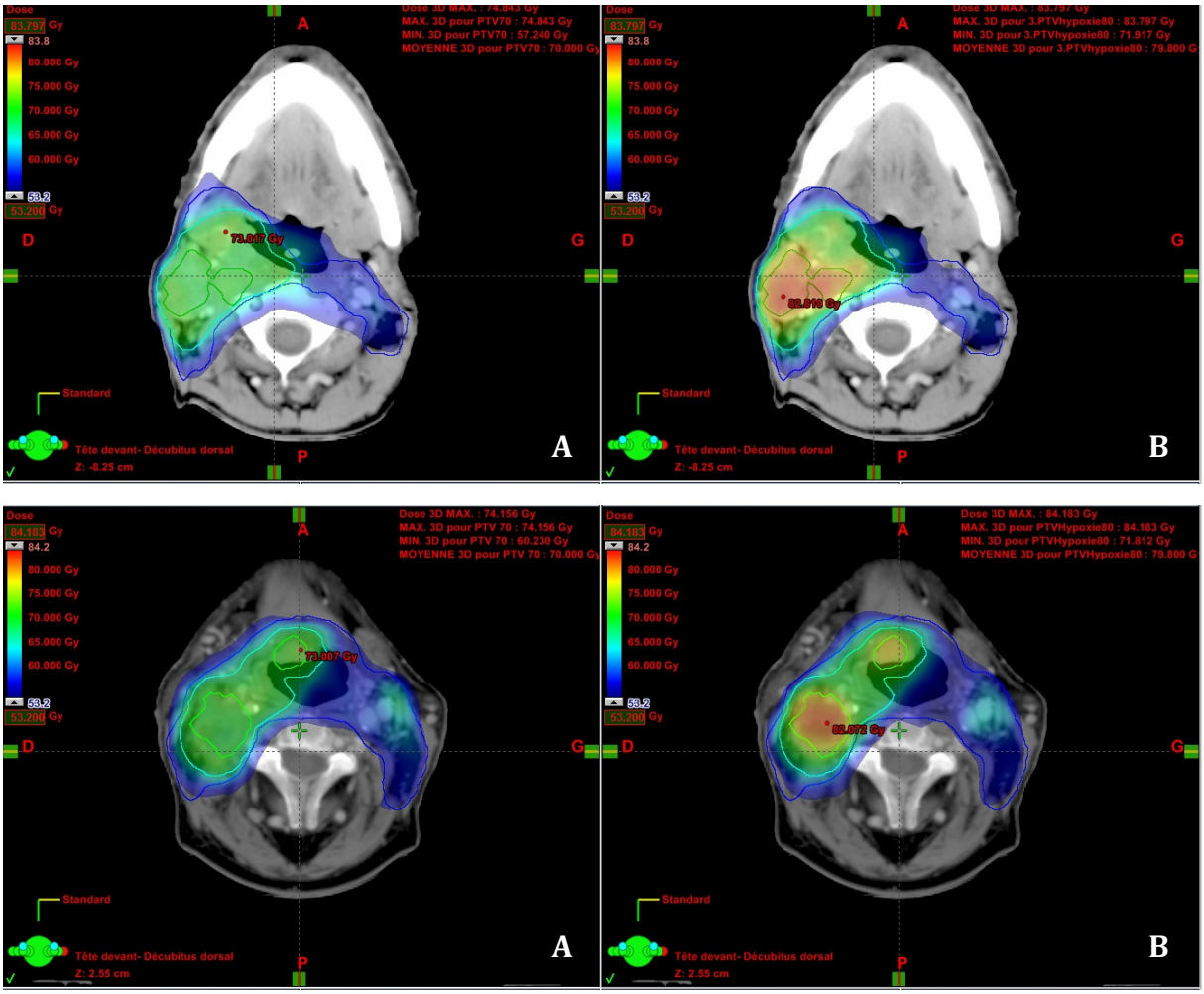


Figure 29: Exemples de dosimétries pour deux patients avec le plan 70Gy (A) et 79,8Gy (B) et le PTV_{56} en bleu foncé, PTV_{70} en bleu cyan et $PTV_{79,8}$ en vert. Le boost est bien ciblé sur les volumes hypoxiques.

2. 3. Résultats TCP/NTCP/UTCP

Les résultats des TCP, NTCP et UTCP pour les plans 70 et 79,8Gy sont récapitulés dans le **Tableau 14**.

2.3.1. TCP

Les TCP moyens sont de 43,8 ± 7,5% et 61,9 ± 5,2% pour les plans 70 et 79,8Gy respectivement, traduisant une **augmentation de TCP de 18,1%** avec un boost guidé sur les volumes hypoxiques. Cette différence est statistiquement significative ($p<0,0001$).

2.3.2. NTCP

Pour la parotide droite, on retrouve une augmentation moyenne du taux de complications salivaires à 1 an de 5,7% après réalisation de l'escalade de dose passant de 18,1% avec une irradiation à 70Gy à 23,8% avec une irradiation à 79,8Gy ($p=0,005$). Pour la parotide gauche, l'augmentation moyenne du taux de complication est plus faible de 3,4% (NTCP de 13,1% pour le plan 1 contre 16,5% pour le plan 2 avec $p<0,0001$). **Sur l'ensemble des parotides, l'augmentation des NTCP moyens est de 4,6% passant de 15,6% pour le plan 1 à 20,2% pour le plan 2** ($p<0,0001$)**.**

2.3.3. UTCP

L'UTCP moyen était de 31,6 ± 8% et 39,6 ± 9% pour les plans 70 et 79,8Gy respectivement et retrouvait donc une amélioration de l'index thérapeutique de 8% en faveur des plans avec l'escalade de dose ($p=0,002$).

	TCP (%)		$NTCP_{parotide\ droite}$ (%)		$NTCP_{parotide\ gauche}$ (%)		UTCP (%)	
Patient	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**
1	43,7	61,3	22,6	35,1	10,4	13,5	30,3	34,4
2	43,2	59,7	21,5	23,9	13,9	17,8	29,2	37,3
3	38,5	50,1	27,2	38,5	14,6	16	24	25,9
4	43,9	61,6	15,1	17,8	25	30,7	27,9	35,1
5	52,6	68,7	7,8	10,1	10,6	14,4	43,4	52,9
6	47,8	64,3	10,7	11,5	12,8	16,5	37,3	47,5
7	41,6	58	12,9	19	8,2	13,6	33,3	40,6
8	50,3	66,2	11,7	13,8	8,8	9,8	40,5	51,5
9	26,4	62,7	31,4	45	11,5	14,5	16,5	29,5
10	49,8	66,2	19,9	23,5	15,1	18,4	33,9	41,3
Moyenne (±DS)	43,8 ± 7,5	61,9 ± 5,2	18,1 ± 7,7	23,8 ± 12	13,1 ± 4,8	16,5 ± 5,6	31,6 ± 8	39,6 ± 9

Tableau 14 : TCP, NTCP des parotides et UTCP

2.4. Modélisation de la relation NTCP et D_{moy} aux parotides

L'utilisation en pratique courante des NTCP n'est pas facile. La réduction en volumes effectifs des HDV, comme décrit par Kutcher ou Mohan, nécessite de multiples manipulations des HDV et les modèles équationnels utilisés exigent de bonnes connaissances statistiques et mathématiques. Ceci explique en partie leur utilisation limitée en pratique clinique. Actuellement seule la dose moyenne aux parotides est utilisée comme contrainte de dose et il nous a donc semblé intéressant d'étudier sur notre série de patients comment les NTCP étaient corrélés à la dose moyenne aux parotides et s'il était possible d'obtenir une estimation directe des NTCP en fonction de cette dose. Les NTCP ont ainsi été représentés en fonction de la dose moyenne reçue par la parotide (**Figure 30**) et les données ont pu être ajustées avec un très bon coefficient de détermination (r^2=0,999) selon l'équation suivante :

$$y = 0{,}04x^2 - 0{,}46x + 4{,}3$$

où y = NTCP de la parotide et x = D_{moy} à la parotide

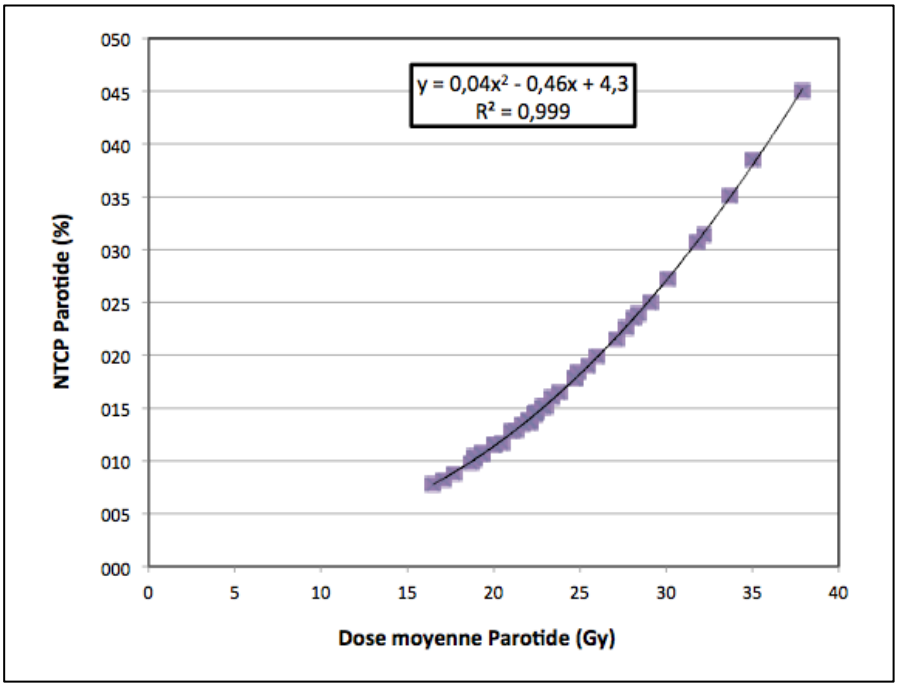


Figure 30 : Relation entre NTCP et D_{moy} à la parotide
Représentation des NTCP en fonction de la D_{moy} aux parotides pour les deux plans de traitement et les 40 parotides évaluées et fonction modélisant la dispersion des points (en trait plein).

III. DISCUSSION

Gain apporté par l'escalade de dose sur les zones hypoxiques

Notre étude d'escalade de dose est théorique, ce qui est le cas de la majorité des publications relatives au « dose painting ». Grâce aux techniques employées de modulation d'intensité, nous montrons qu'un boost jusqu'à 79,8Gy, ciblé sur les volumes hypoxiques, est faisable sans augmentation excessive de toxicité sur le plan dosimétrique, que ce soit sur les HDV ou les NTCP calculés et s'accompagne d'un gain thérapeutique important avec une augmentation moyenne des TCP de 18,1%. Concernant les HDV, la couverture de l'ensemble des PTV (PTV_{56}, PTV_{70} et $PTV_{79,8}$) est bonne, respectant les recommandations ICRU. La dose moyenne à la cavité orale est peu augmentée avec l'escalade de dose passant de 25,5 à 27,3Gy. Concernant la dose moyenne aux parotides, qui doit être inférieure à 26Gy, son augmentation en cas d'irradiation à 79,8Gy reste modérée et semble acceptable. Sur

l'ensemble des parotides, la dose moyenne est de 25,5Gy pour le plan escaladé contre 22,7Gy pour le plan à 70Gy. Cette augmentation de dose aux parotides s'accompagne d'une augmentation de 4,6% des NTCP moyens, évalués à 15,6 et 20,2% pour les plans 70 et 79,8Gy respectivement. Au total, l'index thérapeutique UTCP est en faveur de l'escalade de dose avec une augmentation moyenne de 8%. Ces résultats sont bien sûr à prendre avec précaution car il existe de nombreuses incertitudes concernant les modèles radiobiologiques et les paramètres utilisés pour le calcul des TCP et NTCP. Les valeurs des différents paramètres sont le plus souvent issues d'expérimentations *in vitro* anciennes avec une large variabilité de résultats, que ce soit concernant le paramètre de radiosensibilité α, l'OER ou la densité des cellules clonogènes. Par ailleurs, il y a nécessité de mises à jour régulières concernant l'évaluation des toxicités cliniques pour avoir une évaluation plus précise et plus sûre des NTCP.

Nos résultats en terme de TCP peuvent paraître bas avec des TCP moyens de 43,8 et 61,9% pour les plans 70 et 79,8Gy respectivement. Cependant, ils sont en adéquation avec le mauvais pronostic des cancers ORL, comme ont déjà pu le montré Pignon *et al*. dans une méta-analyse publiée précedemment (Pignon et al, 2000). Dans cette méta-analyse, la survie globale à 2 et 5 ans après RT exclusive est de 50 et 30%. Le gain thérapeutique de 18,1% apporté par l'escalade de dose sur les volumes hypoxiques est ainsi important. Il est assez similaire à celui rapporté précédemment par Thorwarth *et al*. (14%) dans une étude dosimétrique ayant comparé une RCMI conventionnelle à une escalade de dose guidée par une imagerie au [^{18}F]-FMISO (Thorwarth et al., 2007b).

Au vu de nos résultats, il semble que le boost sur les zones hypoxiques puisse théoriquement être plus élevé avec une toxicité acceptable. Cependant, compte tenu des très faibles données cliniques disponibles, il est difficile de déterminer réellement la dose d'irradiation maximale tolérable pour les OARs ou la dose recommandée pour une escalade de dose. Une seule étude de phase I d'escalade de dose guidée par la TEP est disponible (Madani et al., 2011). Le traceur utilisé était le [^{18}F]-FDG. Deux niveaux de dose ont été évalués (dose médiane de 80,9Gy correspondant à un équivalent biologique de 91Gy ou 85,9Gy correspondant à un équivalent biologique de 102Gy) et la dose maximale tolérée a finalement été fixée à 80,9Gy compte tenu du taux élevé de survenue d'ulcérations muqueuses tardives avec la dose de 85,9Gy. Les résultats préliminaires en termes de contrôle local, régional et à distance semblent intéressants, de 95, 93 et 58% respectivement. Ces résultats obtenus avec du [^{18}F]-FDG sont, cependant, difficilement extrapolables aux traceurs

de l'hypoxie, les volumes obtenus avec le [^{18}F]-FMISO étant souvent plus petits que ceux obtenus avec le [^{18}F]-FDG. Une escalade de dose sur des volumes hypoxiques, plus petits, ne s'accompagnerait sans doute pas de la même toxicité muqueuse tardive.

D'autres pistes, comme l'utilisation de radiosensibilisants, sont à développer pour essayer d'améliorer l'index thérapeutique lié à une escalade de dose sur les zones hypoxiques. Les nitroimidazolés et le nimorazole notamment, qui avaient déjà montré par le passé un impact en terme de contrôle locorégional (Overgaard et al., 1989, 1998) semblent particulièrement intéressants et des essais testant leur utilisation devraient débuter en 2014.

A quel moment réaliser l'imagerie pour une planification basée sur le [^{18}F]-FMISO ?

Les travaux publiés par Zips *et al.*, sur des imageries TEP au [^{18}F]-FMISO répétées en cours de RT, apportent un éclairage très intéressant sur l'hypoxie et la modulation possible de la RT (Zips et al., 2012). Quatre TEP au [^{18}F]-FMISO ont été réalisées avant puis en cours de RT (à 8-10Gy, puis à 18-20Gy et enfin à 50-60Gy) chez des patients présentant un cancer ORL. Une corrélation entre les volumes hypoxiques, le contraste des lésions et la survie sans récidive a été recherchée. La surivie sans récidive apparaît corrélée à l'imagerie pré-thérapeutique mais surtout à l'imagerie réalisée durant les deux premières semaines de traitement (TEP à 10Gy). En effet, les patients de plus mauvais pronostic présentent une augmentation importante des volumes hypoxiques sur la TEP à 10Gy. Ceci est illustré dans la **Figure 31**. L'existence de différents profils de ré-oxygénation tumorale en cours de traitement peut expliquer ces résultats. Effectivement, des troubles de perfusion importants liés à la néoangiogenèse tumorale peuvent possiblement masquer des zones hypoxiques par des problèmes de délivrance et de clairance du [^{18}F]-FMISO à ce niveau. La re-perfusion liée à la RT peut finalement amener une meilleure délivrance du traceur ainsi qu'un meilleur « wash-out » et démasquer ces zones hypoxiques. A noter qu'un seuil de 2 concernant le contraste des lésions sur la TEP à 10Gy a été établi pour individualiser les patients à risque de rechute. Si cette meilleure corrélation entre récidive et TEP à 10Gy se confirmait, il apparaitrait alors justifié de sélectionner les candidats à l'escalade de dose lors de cet examen.

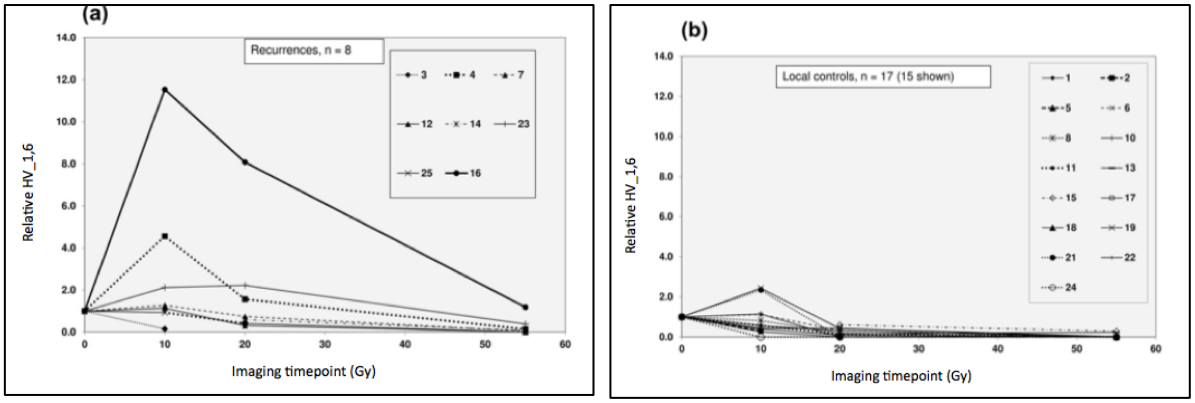


Figure 31 : Volumes hypoxiques aux différents temps d'imagerie pré et per-thérapeutiques (d'après Zips *et al.* 2012)
Les volumes hypoxiques (HV_1,6) ont été obtenus par seuillage de 1,6 fois l'activité mesurée dans le SCM. En (a) sont présentés les volumes hypoxiques des patients ayant récidivé et en (b) ceux des patients n'ayant pas récidivé. Les volumes sont représentés pour les différentes TEP réalisées (TEP pré-thérapeutique, puis à 10, 20 et 55Gy).

Ces résultats semblent en adéquation avec les travaux de Thorwarth *et al.* sur la modélisation de la cinétique de fixation du [^{18}F]-FMISO (Thorwarth et al., 2005). La réalisation de TEP au [^{18}F]-FMISO dynamiques (séquence dynamique sur 15min avec acquisition débutant immédiatement après l'injection du traceur, suivie d'acquisitions statiques retardées à 2 et 4h) leur a permis d'obtenir des paramètres de perfusion et de rétention du traceur et de modéliser sa cinétique de fixation. Il se dégage ainsi trois profils d'oxygénation différents des tissus avec des cinétiques de fixation du traceur différentes : (1) les régions bien perfusées et normoxiques présentant un pic de perfusion précoce et un « wash out » exponentiel sans rétention du traceur, (2) les régions hypoxiques mais avec une perfusion relativement bien conservée se traduisant par un pic de perfusion précoce mais moins marqué que pour le groupe précédent, suivi d'une rétention nette avec une courbe ascendante de fixation du traceur et (3) les régions hypoxiques sévères et mal perfusées avec un pic de perfusion quasi inexistant suivi d'une très lente et très faible accumulation du traceur. Ceci est représenté dans les **Figures 32 et 33**. Les patients de plus mauvais pronostic de l'étude de Zips *et al.* semblent correspondre aux patients présentant une cinétique de fixation du traceur de type 3 de l'étude de Thorwarth *et al.*

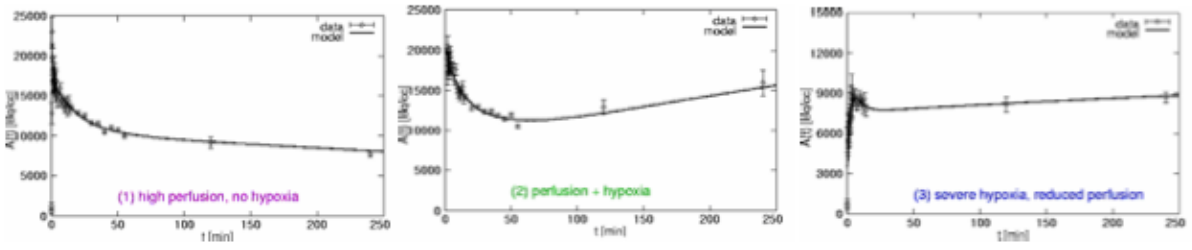


Figure 32 : Courbes Activité-Temps du FMISO (d'après Thorwarth *et al.* 2005)
En (1) : région bien perfusée et normoxique, en (2) : région bien perfusée mais hypoxique et en (3) : région mal perfusée et présentant une hypoxie sévère

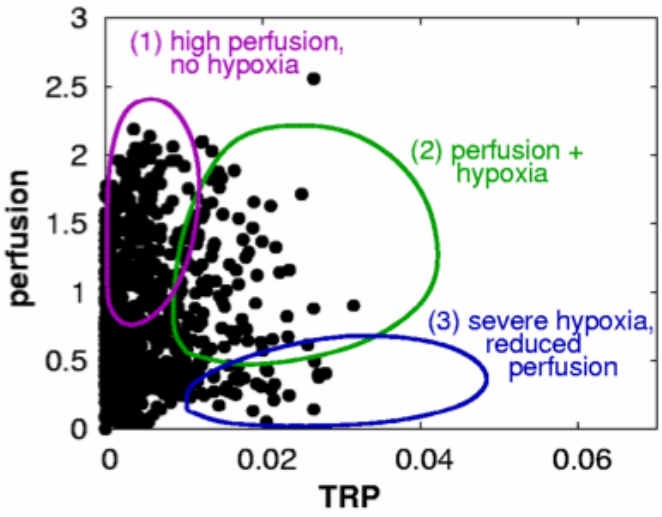


Figure 33 : Diagramme de dispersion de l'ensemble des voxels tumoraux pour un patient (d'après Thorwarth *et al.* 2005)
Les valeurs de perfusion et de rétention du traceur sont reportées pour chaque voxel, en abscisse et en ordonnée.

Les patients inclus dans notre étude ont bénéficié de cette acquisition précoce dynamique mais l'analyse des résultats s'est malheureusement heurtée à l'écueil d'un mauvais recalage des images entre elles. En effet, les différentes acquisitions ayant été réalisées sans moyen de contention thermoformée, il en résulte des modifications de la position des structures au cours du temps et une analyse impossible de leur cinétique de fixation.

Basé sur la corrélation de ces résultats de cinétiques de fixation du [^{18}F]-FMISO avec les récidives tumorales, Thorwarth *et al.* ont proposé un modèle de NTCP incluant les paramètres de la TEP au [^{18}F]-FMISO (Thorwarth et al., 2007a) et la réalisation de dose painting basé non pas sur les images « brutes » TEP au [^{18}F]-FMISO mais sur les

informations NTCP qui en dérivent (Thorwarth et al., 2007b). Ces modèles semblent intéressants mais doivent être validés sur de plus larges séries de patients.

Quelle stratégie de prescription utiliser pour le dose painting ?

Deux modalités de prescription de dose hétérogène basée sur l'imagerie fonctionnelle existent actuellement : le **dose painting by contours (DPBC**) et le **dose painting by numbers (DPBN)**. Dans le DPBC, utilisé dans notre étude, un ou plusieurs sous-volumes définis grâce à la TEP reçoivent de manière homogène une irradiation plus importante. Dans le DPBN, l'augmentation de dose délivrée varie de manière proportionnelle à l'augmentation de l'intensité du signal TEP, sans que des sous-volumes soient créés. Ceci est illustré dans la **Figure 34**.

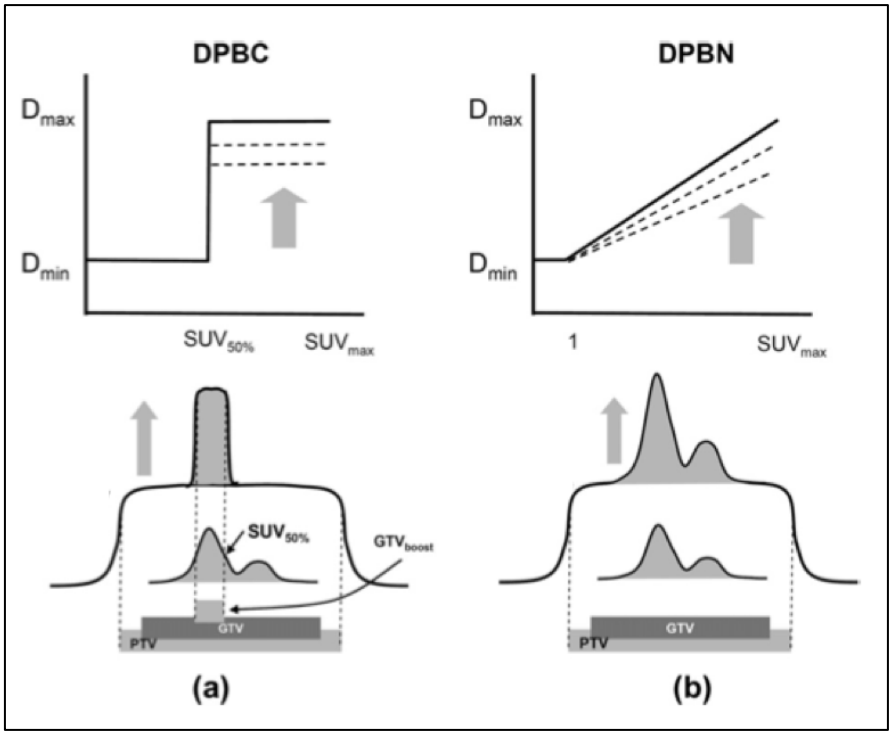


Figure 34: Les deux approches de dose painting : le dose painting by contours et le dose painting by numbers (d'après Meijer *et al.* 2011)

En a : Dose painting by contours (DPBC) avec une augmentation de dose uniforme dans les pixels ayant une activité supérieure à 50% du SUVmax. En b : Dose painting by numbers (DPBN) avec une augmentation de dose proportionnelle à l'activité

Dose painting by contours

Un ou plusieurs volumes biologiques sont définis à partir des images TEP. Une augmentation de dose est réalisée de manière homogène à l'intérieur de chaque sous-volume. Dans la majorité des cas, un seul volume biologique est créé. Différentes études se sont intéressées à cette escalade sur des sous-volumes définis grâce à la TEP au [^{18}F]-FDG (Fleckenstein et al., 2011; Madani et al., 2007; Thorwarth et al., 2007b), au [^{18}F]-FMISO (Choi et al., 2010; Hendrickson et al., 2011; Lin et al., 2008), au ^{64}Cu-ATSM (Chao et al., 2001), au [^{18}F]-FAZA (Grosu et al., 2007), à la [^{18}F]-FLT (Troost et al., 2010) ou à la choline (Pinkawa et al., 2010). Il s'agit le plus souvent d'études dosimétriques, les patients n'ayant pas été traités avec escalade de dose.

Un point essentiel dans le DPBC est bien sûr la définition des sous-volumes biologiques, sur lesquels la prescription est réalisée. Compte-tenu du « flou » des images TEP, l'obtention de volumes dont les contours soient précis et utilisables par les radiothérapeutes, n'est pas évidente.

Dose painting by numbers

Développé par Alber (Alber et al., 2003) et Bentzen (Bentzen, 2005), le concept du DPBN repose sur une prescription de dose réalisée voxel à voxel en établissant une relation entre l'intensité des voxels et la dose (Bowen et al., 2009). Il s'agit ici d'utiliser toute l'information contenue dans l'image TEP et non pas simplement une information binaire. La formule la plus simple proposée repose sur une transformation linéaire des intensités :

$$D_i = D_{min} + \frac{D_{max} - D_{min}}{I_{max} - I_{min}} (I_i - I_{min})$$

où D_i est la dose prescrite au voxel i, D_{min} et D_{max} les doses minimale et maximale qui doivent être prescrites au sein du volume, I_i l'intensité au voxel i et I_{min} et I_{max} les intensités minimale et maximale.

Comme pour le DPBC, différentes études dosimétriques ont été réalisées (Alber et al., 2003; Das et al., 2004; Thorwarth et al., 2007b; Vanderstraeten et al., 2006). Une étude clinique de phase I d'escalade de dose a également été menée pour les cancers ORL. Basée

sur une imagerie TEP au [^{18}F]-FDG répétée pendant le traitement, cette étude retrouve une dose maximale tolérable de 80,9Gy en raison du taux important d'ulcères muqueux tardifs pour des doses supérieures (Madani et al., 2011).

Il faut noter qu'avec le DPBN, les modalités classiques d'évaluation de la prescription de dose ne sont pas possibles puisqu'il n'y a pas de volume délimité. Un nouvel indice de qualité a donc été créé, la valeur Q :

$$Q = \frac{D_{obtenue}}{D_{planifiée}}$$

où $D_{obtenue}$ est la dose obtenue pour chaque voxel et $D_{planifiée}$ la dose prescrite pour ce voxel.

Une prescription idéale par DPBN devrait s'accompagner de valeurs Q égales à 1 pour chaque voxel. L'information peut être visualisée dans un Q-volume histogramme et à travers un facteur de qualité, QF (Quality Factor) défini de la manière suivante :

$$QF = \frac{1}{n}\sum_{p}\left|Q_p - 1\right|$$

Comparaison du DPBC et du DPBN

Une étude comparative a évalué les deux stratégies chez dix patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stades II/III (Meijer et al., 2011). Concernant le DPBC, le volume sur lequel augmenter la dose était obtenu par un seuillage automatique prenant en compte tous les voxels ayant un SUV supérieur à 50% du SUVmax. Dans les deux cas, la dose était escaladée jusqu'à 130Gy maximum ou jusqu'à une dose limitante, fonction de la tolérance des organes avoisinants. Il ressort de cette étude que l'escalade de dose peut être plus importante en DBPN qu'en DPBC puisque l'augmentation de dose se fait de manière progressive et linéaire dans le premier cas alors qu'elle se fait de manière binaire sur un assez large volume dans le second cas. Inversement, cette augmentation de dose plus importante au niveau des voxels ayant les SUV les plus élevés

s'accompagne d'une prescription de dose plus faible dans les voxels de SUV plus faibles. La dose moyenne délivrée au niveau du PTV dans la stratégie du DPBC reste donc finalement plus élevée que dans le DPBN et en tirer une conclusion est difficile. Par ailleurs, l'inconvénient du DPBN reste l'impossibilité de définir un PTV (puisqu'il n'y a pas de volume défini autour duquel mettre une marge additionnelle) et donc de prendre en compte les incertitudes de positionnement du patient.

Redistribution de dose

Que ce soit via le DPBC ou le DPBN, une alternative à l'escalade de dose est la redistribution de dose (Søvik et al., 2009) qui consiste à garder la même dose moyenne au PTV initial mais à moduler la dose à l'intérieur. Ceci amène obligatoirement à diminuer la dose habituellement reçue par le PTV défini sur images morphologiques, ce qui reste sujet à caution.

Modélisation des NTCP en fonction de la dose moyenne aux parotides

Un point intéressant dans le travail réalisé, indépendant de l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle, a été la détermination d'une relation directe reliant les NTCP et la dose moyenne aux parotides ($NTCP = 0{,}04Dmoy^2 - 0{,}46Dmoy + 4{,}3$). Il s'agit bien sûr d'une approximation des valeurs de NTCP et notre équation nécessiterait une validation sur un plus grand nombre de patients, mais compte tenu de la complexité de calcul des NTCP, rendant leur généralisation difficile, cette approximation nous semble très intéressante. Effectivement, l'équation retrouvée est applicable à tout centre puisque dépendante seulement du modèle NTCP qui a été utilisé.

Troisième Partie

Intégration des données TEP à la radiothérapie des CBNPC

Henriques de Figueiredo B *et al*. Use of 4D-FDG-PET to guide dose prescription heterogeneity in stereotactic body radiotherapy for lung cancers: a study of feasibility. Article en cours de rédaction.

Pour les CBNPC de stades limités (T1-T2N0M0) chez des patients inopérables en raison d'un mauvais état général ou de comorbidités importantes, une irradiation à très forte dose (par stéréotaxie) peut être proposée. Les résultats de ces irradiations stéréotaxiques sont bons, avec plus de 90% de contrôle local à 5 ans. La prise en charge des stades loco-régionalement avancés est plus complexe. Un volume tumoral souvent trop important limite les doses et donc l'efficacité de la RT. La TEP au [^{18}F]-FDG présente une meilleure sensibilité et spécificité que les modalités d'imagerie conventionnelle. Elle permet une meilleure stadification et une meilleure définition des volumes tumoraux. Elle s'est naturellement imposée dans la planification de la RT de ces cancers loco-régionalement avancés, en vue de limiter les volumes irradiés et les toxicités et/ou d'augmenter la dose dans des sous-volumes. A la différence des cancers ORL, les cancers pulmonaires vont être impactés par le mouvement respiratoire et les images TEP artefactées. Leur intégration en RT nécessite donc un traitement d'images préalable pour leur correction. Afin d'évaluer l'apport de la TEP au [^{18}F]-FDG à la RT des cancers pulmonaires, un essai prospectif (protocole **PULMOTEP**, **NTC01421953 www.ClinicalTrials.gov**), promu par le CHU de Bordeaux, a été ouvert en août 2011.

Dans le **chapitre 1**, nous étudierons l'impact de la correction des EVP et du mouvement respiratoire sur les activités et volumes tumoraux.

Dans le **chapitre 2**, nous nous intéresserons à l'impact dosimétrique de l'intégration des données TEP en comparant les dosimétries obtenues sans et après adjonction d'une TEP-4D au [^{18}F]-FDG.

Le **chapitre 3** sera une discussion autour de nos résultats.

Chapitre 1

TEP-4D au [^{18}F]-FDG : Impact de la correction des EVP et du mouvement respiratoire sur les activités et volumes tumoraux des CBNPC

I. PROTOCOLE PULMOTEP

En août 2011, après autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), l'essai PULMOTEP (**NTC01421953 www.ClinicalTrials.gov**), promu par le CHU de Bordeaux, a ouvert. Il s'agit d'un essai mono-centrique prospectif cherchant à évaluer l'apport de la TEP-4D au [^{18}F]-FDG à la RT des CBNPC (**Annexe 3**).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Patient présentant un CBNPC, non opéré, susceptible de bénéficier d'un traitement par RT conformationnelle avec ou sans chimiothérapie
- Patient ayant bénéficié d'une TEP-TDM au [^{18}F]-FDG dans le cadre du soin pour éliminer la présence de métastases
- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le patient ou la personne de confiance
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Patient ayant reçu un traitement néo adjuvant, celui-ci risquant de modifier les activités et volumes tumoraux
- Patient inapte à bénéficier d'une TEP synchronisée à la respiration
- Femme enceinte ou allaitant

- Femme non ménopausée sans contraception efficace en cours (dispositif intra utérin ou contraception orale)
- Patient incapable de donner son consentement libre et éclairé
- Personnes placées sous sauvegarde de justice

Les objectifs étaient les suivants :

L'objectif principal était la comparaison des volumes tumoraux de RT définis sur le scanner dosimétrique seul et après adjonction des données de la TEP.

L'objectif secondaire était la comparaison des dosimétries obtenues à partir des seules données du scanner dosimétrique et après adjonction des données de la TEP.

1. Protocole d'acquisition

1.1. Réalisation de la TEP-4D au [^{18}F]-FDG

Cet examen a été réalisé en position de traitement avec utilisation de contentions dédiées et de repères cutanés sur la TEP recherche Discovery RX (General Electric Medical System®). Les acquisitions des données TEP et TDM ont été synchronisées au cycle respiratoire grâce au système RPM de Varian et réalisées 50min après l'injection intraveineuse de 3,7MBq/Kg de [^{18}F]-FDG au patient. Le cycle respiratoire a été découpé de manière temporelle en six intervalles en phase réguliers (méthode équi-phase) grâce au logiciel MotionFree disponible sur une station de traitement Advantage Workstation 4.5 (General Electric Medical System®).

Dans un premier temps, une acquisition TEP en mode 3D de 10min a été réalisée (50 à 60min post-injection), en synchronisant l'acquisition au cycle respiratoire et en enregistrant les données TEP au format mode liste. Un pas était réalisé en plaçant le volume tumoral au centre du champ de vue axial. La taille du champ de vue était de 70 × 70 x 15,7cm avec une matrice de 256 × 256 × 47 voxels.

Dans un deuxième temps, une acquisition TDM a été réalisée en mode ciné avec des coupes de 2,5mm tous les 2mm et 8 images par rotation. Les paramètres TDM étaient de 120kV et 30mA.

1.2. Réalisation du scanner dosimétrique

Le scanner doimétrique a été réalisé immédiatement après l'acquisition TDM en mode ciné, sans mobilisation du patient et en utilisant toujours les contentions dédiées de RT et les repères cutanés. Il a été réalisé sans ou avec injection de produit de contraste iodé, en fonction de la lésion tumorale à imager (lésion parenchymateuse ou ganglionnaire) et de l'absence de contre-indications du patient à l'injection d'iode. Ce scanner était réalisé en respiration libre sans synchronisation respiratoire avec une acquisition de l'ensemble du thorax en coupes jointives de 2,5mm pour permettre la réalisation d'une dosimétrie. Les paramètres TDM étaient de 120kV et 250mAs.

2. Traitement des données TEP

2.1. Correction du mouvement respiratoire

2.1.1. Utilisation du logiciel « Motion Free » (General Electric Medical System®)

Ce logiciel est commercialisé avec le système Discovery RX utilisé dans cette étude.

Le mode d'acquisition « cine » pour les images TDM permet d'obtenir huit images par position axiale (sept positions axiales au total acquises séquentiellement) qui vont correspondre à différents instants du cycle respiratoire. Cette série d'images TDM va être traitée par le logiciel « Motion Free » afin d'identifier les images des différentes positions axiales qui correspondent à chacun des intervalles choisis pour découper le cycle respiratoire. Dans cette étude, six intervalles ont été considérés. De cette manière, six images TDM 3D synchronisées à la respiration couvrant tout le champ de vue axial de la TEP (~16cm) sont reconstruites. Cette série d'image est par la suite utilisée à des fins de corrections d'atténuation lors de la reconstruction de la série d'images TEP synchronisées elles aussi à la respiration.

De manière similaire, les données TEP acquises au format mode liste doivent être traitées par le logiciel « Motion Free ». En se basant sur les repères temporels et respiratoires, les données correspondant au même intervalle respiratoire dans chacun des cycles enregistrés tout au long des 10min d'acquisition vont être regroupées. A la fin du traitement, six sinogrammes sont créés correspondant chacun à un intervalle de la respiration. Les données

sont converties du mode liste en sinogramme afin d'être reconstruites par l'algorithme de reconstruction d'image standard couramment utilisé en routine clinique. Ainsi six images TEP correspondant aux six phases du cycle respiratoire sont obtenues, chaque image TEP étant corrigée de l'atténuation en utilisant l'image « cine » CT correspondante. Les images TEP sont reconstruites de manière itérative en utilisant un algorithme de reconstruction itératif de type Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM), nom commercial ViewPoint HD (General Electric Medical System®). Ceci est illustré **Figure 35**.

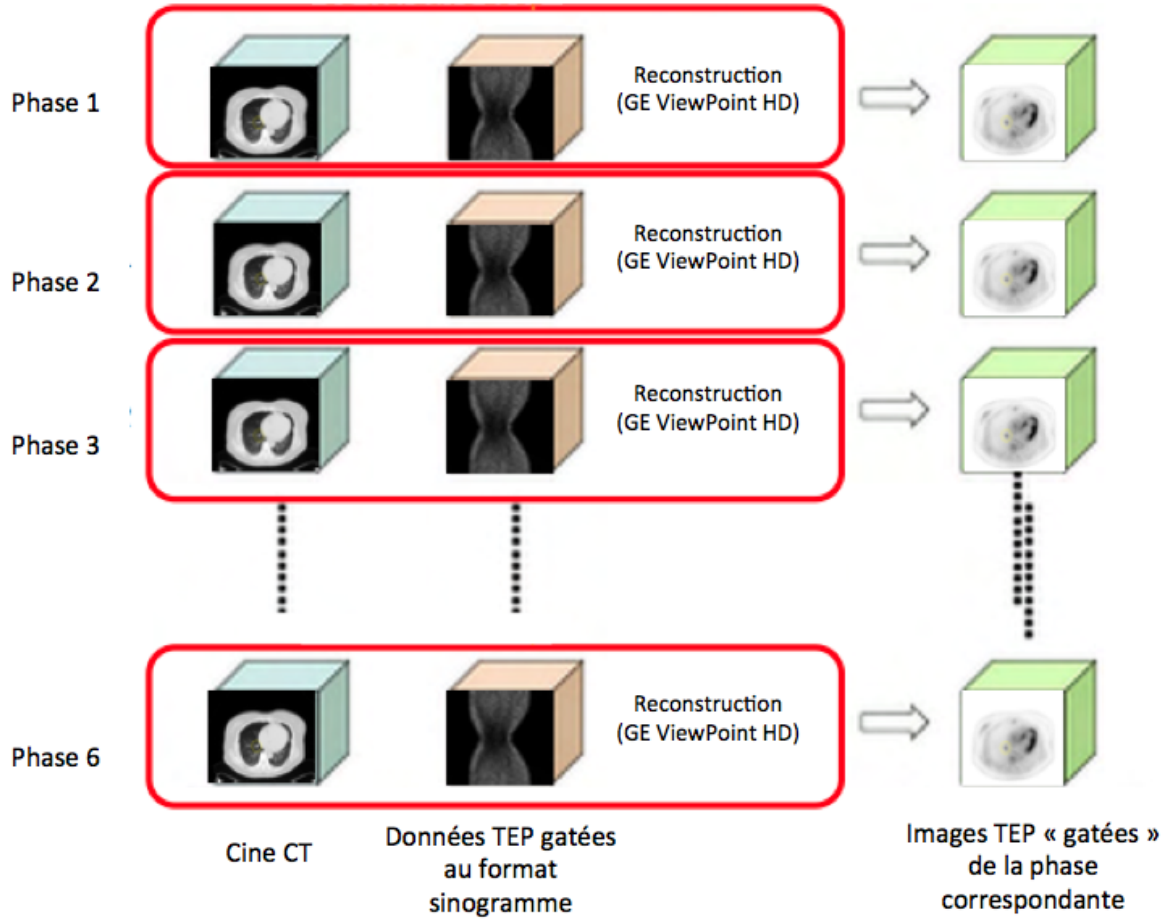


Figure 35 : Fonctionnement du logiciel Motion Free (General Electric®)

2.1.2. Recalage élastique des six images TEP entre elles

Comme nous l'avons explicité dans la Première Partie, l'extraction de six images TEP séparées présente l'inconvénient d'une statistique de comptage plus faible pour chaque image

car correspondant à celle d'un temps d'acquisition six fois plus faible. Il en résulte un plus faible rapport signal-sur-bruit et une moindre qualité des images. C'est pourquoi un recalage élastique des six images TEP entre elles a été proposé pour obtenir une image unique recalée de meilleure statistique et de meilleure qualité. Ceci est illustré dans la **Figure 36**.

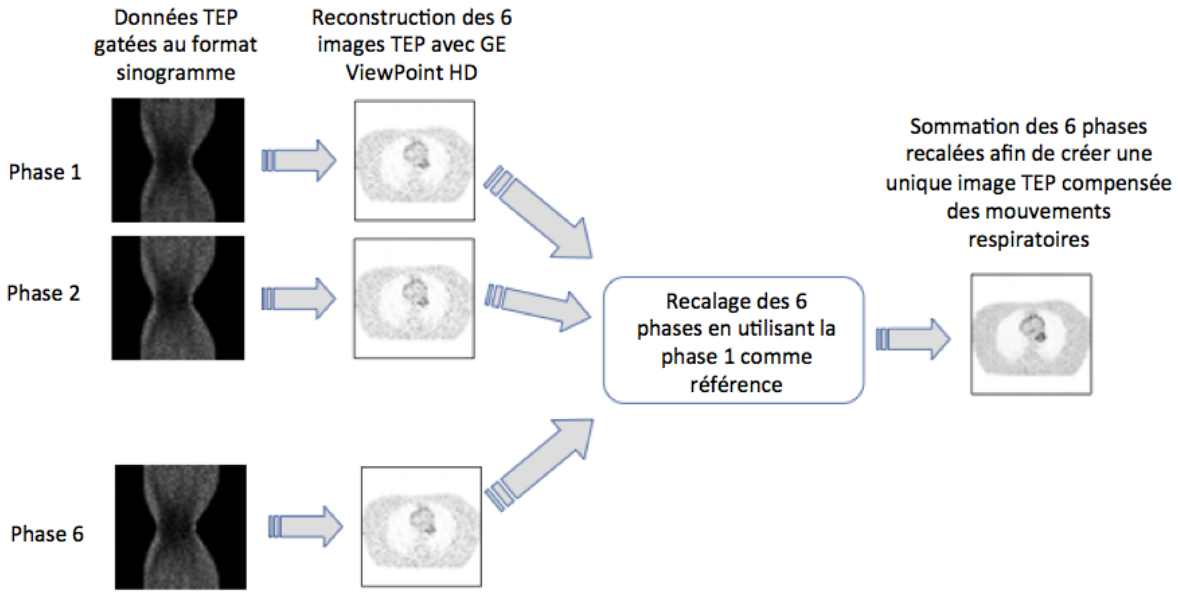


Figure 36 : Recalage élastique des six images TEP entre elles

Tout récemment, la correction des mouvements respiratoires par recalage élastique des images TEP synchronisées puis sommation des images ainsi recalées est devenue disponible commercialement (logiciel « Q.Freeze » avec les machines TEP/TDM Discovery 690 et 710).

2.2. Correction des EVP

Les images TEP ont ensuite été corrigées des EVP en utilisant un algorithme de déconvolution itératif avec une méthode de débruitage basée sur une décomposition en ondelettes, décrit dans la Première Partie – Chapitre 2 (Boussion et al., 2009). Les dimensions de la FDP utilisées lors de la déconvolution ont été mesurées sur le TEP/CT Discovery RX au centre du champ de vue en suivant le protocole NEMA NU2-2001 de mesure de résolution spatiale. La résolution spatiale mesurée est de 4,65mm en transaxial et 5,27mm en axial. Les

dimensions de la FDP ont donc été fixée à 4,5mm, 4,5mm et 5mm respectivement en X, Y et Z.

2.3. Segmentation automatique des images

Les volumes tumoraux ont été définis de manière automatique selon deux méthodes :

- un seuillage adaptatif basé sur le ratio $R_{T/F}$ et précédemment décrit dans la Deuxième Partie
- la méthode FLAB également précédemment décrite dans la Première Partie.

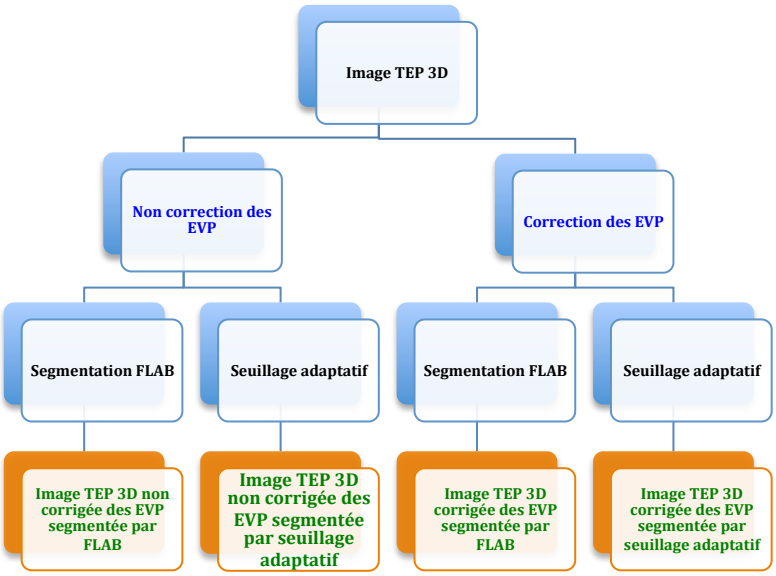
Pour pouvoir évaluer l'impact de la correction du mouvement respiratoire et du recalage élastique réalisé, l'image TEP-3D obtenue avant application du logiciel « Motion Free » et du recalage élastique a également été corrigée des EVP et segmentée par seuillage adaptatif et selon la méthode FLAB.

L'impact des corrections réalisées (mouvement respiratoire et EVP) a été évalué sur les variations d'activité mesurée et les variations de volume retrouvé. Une comparaison des activités et volumes obtenus avant et après application de ces corrections a été réalisée en utilisant un test de Wilcoxon pour échantillons appariés avec $p<0,05$ comme seuil de significativité.

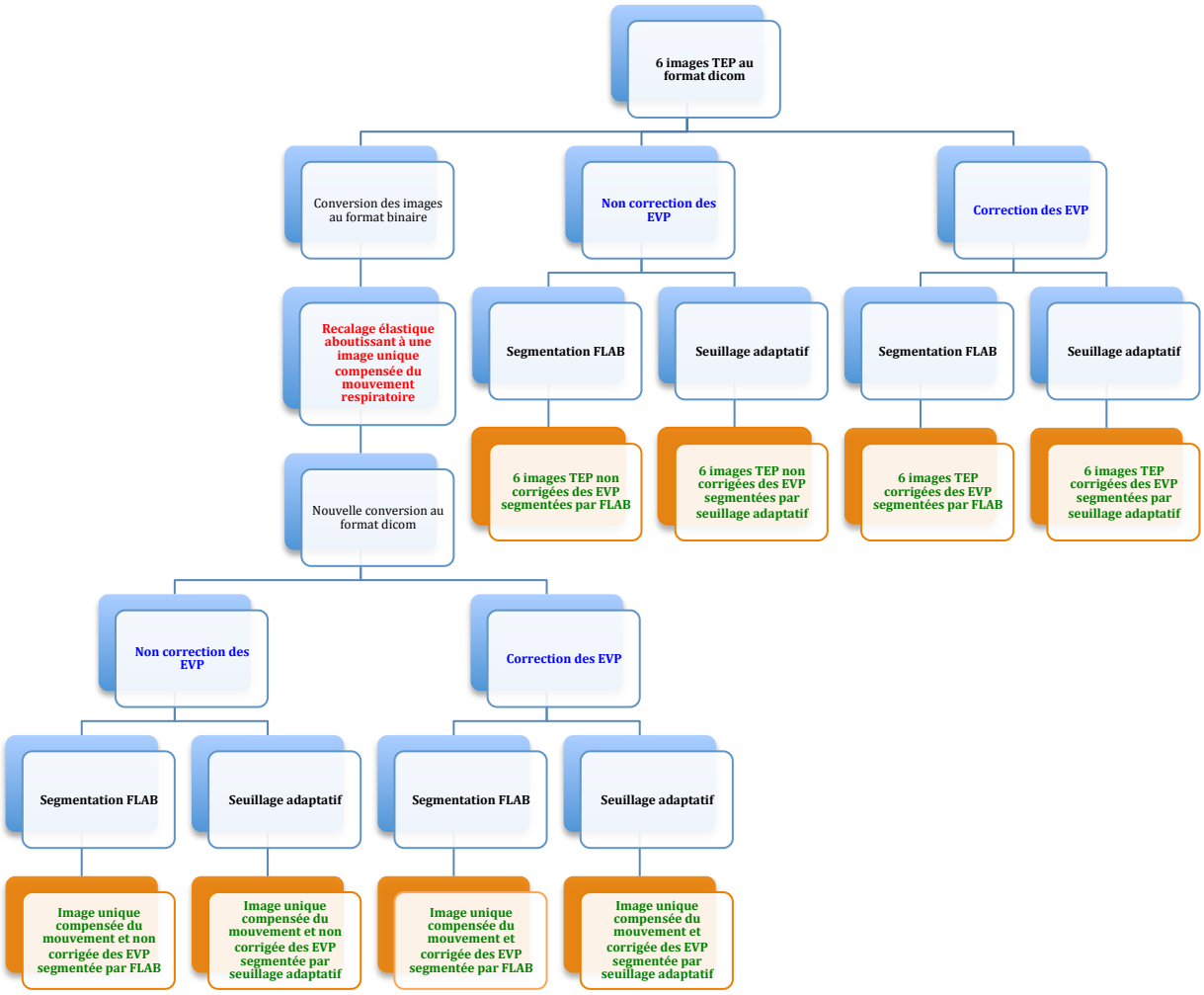
2.4. Organigrammes des traitements d'image réalisés

Les manipulations d'images ont été nombreuses dans notre travail puisqu'il s'agissait d'évaluer à la fois la correction du mouvement et la correction des EVP. Ainsi chaque méthode de segmentation a été appliquée avant correction des EVP sur l'image TEP-3D, sur les six images TEP séparées et sur l'image recalée unique puis après correction des EVP sur ces mêmes images. Par ailleurs, l'algorithme de recalage élastique s'appliquait sur des images au format binaire alors que les algorithmes de correction des EVP et de segmentation s'appliquaient sur des images au format dicom, nécessitant donc des étapes intermédiaires de conversion de format d'images. Les traitements d'images réalisés sont résumés dans les **Organigrammes 1** et **2**.

Organigramme 1 : Traitement d'image réalisé à partir de l'image TEP-3D



Organigramme 2 : Traitement d'image réalisé à partir des six images TEP synchronisées



La **Figure 37** illustre quelques étapes de ce travail avec l'application de la segmentation FLAB sur l'image TEP-3D ou sur l'image TEP compensée du mouvement respiratoire mais pas des EVP ou sur l'image TEP compensée du mouvement respiratoire et des EVP.

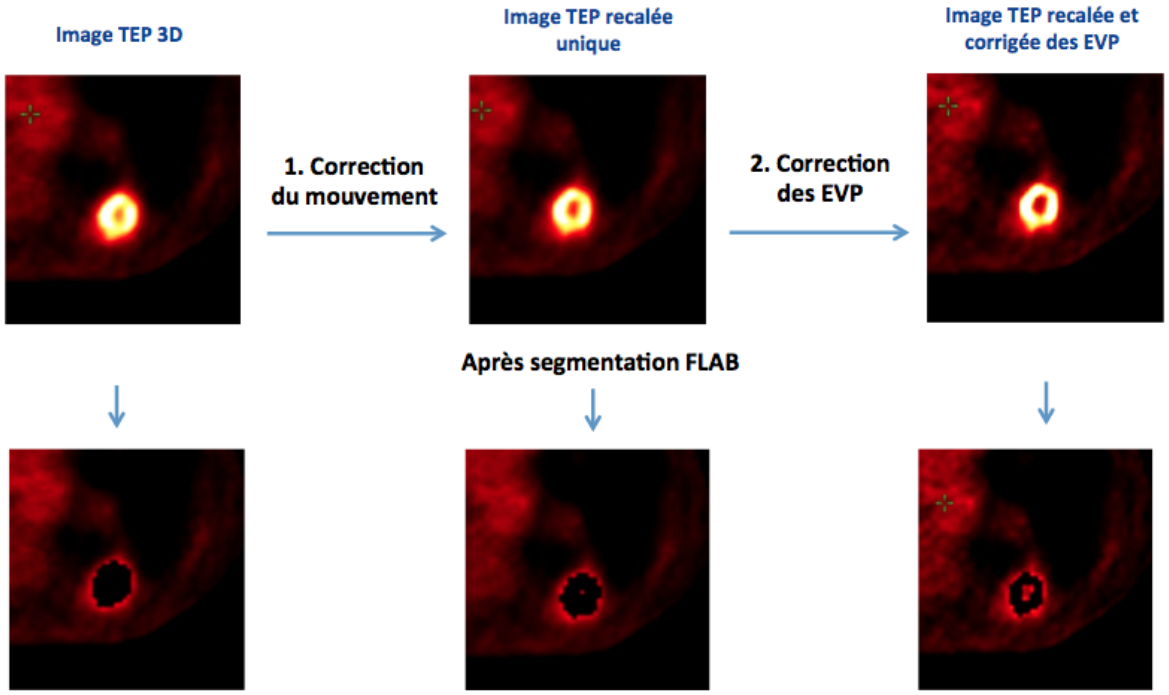


Figure 37 : Exemple de quelques étapes du traitement d'images

II. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

D'août 2011 à août 2013, sept hommes, d'âge médian de 70 ans [53-78], ont été inclus dans le protocole PULMOTEP. Les caractéristiques des patients et de leur tumeur sont présentées dans le **Tableau 15**. Il s'agissait majoritairement de tumeurs de petite taille et sans atteinte ganglionnaire associée (cinq lésions étaient de stade T1 et cinq lésions étaient N0). Un patient (patient 2) présentait une volumineuse tumeur T4 de l'apex, fixée, de type Pancoast-Tobias. La majorité des tumeurs étaient peu mobiles (six lésions sur sept) car situées dans les lobes pulmonaires supérieurs ou présentant un raccordement à la paroi thoracique.

Patient	Age (ans)	Histologie	Stade TNM	Localisation	Raccordement à la paroi thoracique
1	78	Adénocarcinome	T1aN0M0	LSG	Oui
2	53	Carcinome épidermoïde	T4N0M0	LSG	Oui
3	63	Adénocarcinome	T2N2M0	LSG	Non
4	62	Adénocarcinome	T1bN0M0	LIG	Oui
5	72	Carcinome épidermoïde	T1bN0M0	LM	Non
6	70	Adénocarcinome	T1bN0M0	LSG	Non
7	70	Adénocarcinome	T1aN2M0	LSD	Non

Tableau 15 : Caractéristiques des patients et des tumeurs inclus dans PULMOTEP

2. Impact de la correction du mouvement respiratoire

Les activités et volumes tumoraux, mesurés avant correction du mouvement respiratoire (sur l'image TEP-3D) et après correction du mouvement respiratoire (sur l'image TEP recalée unique), sont présentés dans les **Tableaux 16 et 17**. **Sur les cas étudiés, la correction du mouvement respiratoire a eu très peu d'impact**. Effectivement, les activités moyenne et maximale après correction étaient augmentées de seulement 2,5 et 1% par rapport aux activités moyenne et maximale avant correction et ce de manière non significative (p=0,103 pour l'activité moyenne et p=0,551 pour l'activité maximale). De la même manière, les modifications volumétriques (quelle que soit la méthode utilisée : seuillage adaptatif ou FLAB) restaient très modérées. Avec le seuillage adaptatif, les volumes segmentés moyens étaient de 10,3mL et 10,1mL avant et après correction du mouvement respiratoire (p=0,925). Avec la méthode FLAB, les volumes tumoraux segmentés moyens étaient identiques (14,1mL) avant et après correction du mouvement (p=0,360).

Ces résultats s'expliquent par le fait que six des sept lésions imagées n'étaient pas mobiles (tumeurs des lobes supérieurs et/ou fixées à la paroi). Un seul patient (patient 5) présentait une tumeur mobile. Pour ce patient, une augmentation de 13% des activités moyenne et maximale après correction du mouvement respiratoire est observée. De même, une diminution du volume segmenté après correction est retrouvée de 17% selon le seuillage adaptatif et de 15% selon la méthode FLAB.

	Activité moyenne (kBq/mL)		Activité maximale (kBq/mL)	
	Avant correction	**Après correction**	**Avant correction**	**Après correction**
1	17	18,3 (+8%)	27,5	27,8 (+1%)
2	20,5	20,6 (+0,5%)	39,2	38,9 (-1%)
3 Tumeur	4	3,9 (-2,5%)	6,9	6,7 (-3%)
3 ADP *1*	2,8	2,8 (id)	5,4	5,2 (-4%)
3 ADP *2*	2,6	2,6 (id)	6,1	6 (-2%)
3 ADP *3*	2,8	2,6 (-7%)	5,4	5,1 (-6%)
4	10,8	11,3 (+5%)	19,4	19,7 (+1,5%)
5	9,2	10,4 (+13%)	17	19,2 (+13%)
6	8,8	8,8 (id)	13,5	13,6 (+1%)
7 Tumeur	3,6	3,7 (+3%)	5,6	5,4 (-4%)
7 ADP	4,6	4,7 (+2%)	7	7,2 (+3%)
Moyenne (± DS)	7,9 ± 6,2	8,1 (+2,5%) ± 6,4	13,9 ± 11,1	14,1 (+1%) ± 11,2

Tableau 16 : Activités tumorales moyenne et maximale avant et après correction du mouvement respiratoire

	Volume segmenté selon la méthode FLAB (en mL)		Volume segmenté selon le seuillage adaptatif (en mL)	
	Avant correction	**Après correction**	**Avant correction**	**Après correction**
1	7,9	7,6 (-4%)	7,6	7,9 (+4%)
2	80,1	79,6 (-1%)	63,5	64,5 (+2%)
3 Tumeur	4,8	4,9 (+2%)	4	4 (id)
3 ADP *1*	2,5	2,4 (-2%)	1,6	1,7 (+6%)
3 ADP *2*	34,3	35,5 (+3%)	14,7	16 (+9%)
3 ADP *3*	3,3	4,4 (+32%)	1,7	1,8 (+6%)
4	10,9	10,3 (-5%)	9,1	9 (-1%)
5	3,7	3,1 (-15%)	2,4	2 (-17%)
6	4,4	4,4 (id)	4,1	4 (-2%)
7 Tumeur	2,2	2,3 (+4%)	1,5	1,8 (+20%)
7 ADP	1,1	1 (-9%)	0,5	0,6 (+20%)
Moyenne (± DS)	14,1 ± 23,8	14,1 (0%) ± 23,8	10,1 ± 18,2	10,3 (+2%) ± 18,5

Tableau 17 : Volumes tumoraux obtenus par la méthode FLAB et seuillage adaptatif avant et après correction du mouvement respiratoire

3. Impact de la correction des EVP

La correction des EVP a eu un impact plus important. Les résultats de l'application de l'algorithme de correction sur l'image TEP unique compensée du mouvement respiratoire sont présentés dans les **Tableaux 18** et **19**. A**près correction, les activités tumorales moyennes et maximales sont augmentées** de 17% [10-38] et 27% [18-42] respectivement

par rapport aux activités mesurées avant correction. Ces différences sont statistiquement significatives (**p=0,0005** dans les deux cas). **Concernant les volumes tumoraux moyens, là encore, ils sont significativement plus petits après correction des EVP avec une diminution de 15% en utilisant la méthode FLAB et de 27% en utilisant un seuillage adaptatif (p=0,002 dans les deux cas).**

	Activité moyenne (kBq/mL)		Activité maximale (kBq/mL)	
	Avant correction	**Après correction**	**Avant correction**	**Après correction**
1	18,3	20,8 (+14%)	27,8	33,9 (+22%)
2	20,6	22,6 (+10%)	38,9	47,8 (+23%)
3 Tumeur	3,9	4,4 (+13%)	6,7	7,9 (+18%)
3 ADP *1*	2,8	3,4 (+21%)	5,2	6,4 (+23%)
3 ADP *2*	2,6	2,9 (+11,5%)	6	7,4 (+23%)
3 ADP *3*	2,6	3,3 (+27%)	5,1	6,8 (+33%)
4	11,3	13,2 (+17%)	19,7	27,6 (+40%)
5	10,4	12,9 (+24%)	19,2	25,8 (+34%)
6	8,8	10 (+14%)	13,6	16,3 (+20%)
7 Tumeur	3,7	4,1 (+11%)	5,4	6,5 (+20%)
7 ADP	4,7	6,5 (+38%)	7,2	10,2 (+42%)
Moyenne (± DS)	8,1 ± 6,4	9,5 (+17%) ± 7,1	14,1 ± 11,2	17,9 (+27%) ± 14

Tableau 18 : Activités tumorales moyenne et maximale avant et après correction des EVP

	Volume segmenté selon la méthode FLAB (en mL)		Volume segmenté selon le seuillage adaptatif (en mL)	
	Avant correction	**Après correction**	**Avant correction**	**Après correction**
1	7,6	6,8 (-10%)	7,9	6,6 (-16%)
2	79,6	71,8 (-10%)	64,5	49,1 (-24%)
3 Tumeur	4,9	4,4 (-10%)	4	3,3 (-17%)
3 ADP *1*	2,4	1,9 (-21%)	1,7	1,2 (-29%)
3 ADP *2*	35,5	27,4 (-23%)	16	7,6 (-52%)
3 ADP *3*	4,4	2,3 (-48%)	1,8	1,2 (-33%)
4	10,3	8,6 (-16%)	9	6,3 (-30%)
5	3,1	2,4 (-23%)	2	1,4 (-30%)
6	4,4	4,1 (-7%)	4	3,7 (-7%)
7 Tumeur	2,3	2,1 (-9%)	1,8	1,3 (-28%)
7 ADP	1	0,5 (-50%)	0,6	0,4 (-33%)
Moyenne (± DS)	14,1 ± 23,8	12 (-15%) ± 21,2	10,3 ± 18,5	7,5 (-27%) ± 14

Tableau 19 : Volumes tumoraux segmentés par la méthode FLAB et seuillage adaptatif avant et après correction des EVP

Au total, avec les réserves liées au faible nombre de patients étudiés jusqu'à présent, nous retrouvons dans notre série un impact constant de la correction des EVP avec une augmentation significative de l'activité maximale tumorale de 27% et une diminution significative des volumes segmentés selon la méthode FLAB de 15%. L'implémentation en routine clinique de la correction des EVP semblerait donc intéressante. *A contrario*, nous ne retrouvons pas d'impact de la correction du mouvement respiratoire. Cela s'explique par le fait que, sur les sept patients inclus, un seul présentait une tumeur mobile située en région lobaire inférieure. Pour ce patient, la correction du mouvement respiratoire amène une augmentation de l'activité maximale tumorale de 13% et une réduction du volume tumoral défini par FLAB de 15%. Ainsi, la réalisation de TEP-4D et la correction du mouvement respiratoire ne sont peut-être pas à proposer de manière systématique pour toute tumeur pulmonaire, mais au cas par cas.

Chapitre 2

TEP-4D au [^{18}F]-FDG : Impact dosimétrique dans la RT des CBNPC

I. MATERIELS ET METHODES

Pour chaque patient, deux dosimétries comparatives ont été réalisées sur les volumes définis sur le scanner dosimétrique seul puis sur la TEP-TDM-4D. Pour quatre patients, une irradiation en fractionnement conventionnel de 2Gy a été réalisée. Pour trois patients, une irradiation en conditions stéréotaxiques a été réalisée. Pour ces trois patients, trois dosimétries ont en fait été comparées : une première réalisée sur les volumes définis sur le scanner dosimétrique, une seconde réalisée sur les volumes définis à la TEP-4D et enfin une dernière réalisée par une technique de boost intégré sur les deux volumes (TDM et TEP). Nous expliciterons ces prescriptions ultérieurement.

1. Définition des volumes cibles

1.1. Sur le scanner dosimétrique

Le **GTV_{CT}**, correspondant au volume tumoral macroscopique (tumeur primitive et adénopathies envahies) a été défini manuellement par un même radiothérapeute. La fenêtre d'analyse des images était variable en fonction de la localisation parenchymateuse (-1000 et +200 UH) ou médiastinale (-160 et + 240 UH) du GTV.

Le **PTV_{CT}** a été défini par adjonction d'une marge autour du GTV_{CT}. Cette marge tenait compte des incertitudes de positionnement du patient (SM = Setup Margin) et du mouvement de la tumeur notamment avec la respiration (ITV = Internal Target Volume). Comme le scanner dosimétrique n'était pas un scanner 4D, il n'a pu y avoir de détermination précise de l'ITV et des marges variables ont donc été mises en fonction de la localisation

tumorale, de la présence ou non d'un raccordement à la paroi thoracique mais également des techniques d'irradiation employées (traitement en RTC3D, arcthérapie ou stéréotaxie).

1.2. Sur la TEP-TDM-4D

La TEP étant 4D, deux stratégies thérapeutiques ont été évaluées pour déterminer les volumes cibles de radiothérapie.

Stratégie 1

Le **GTV_{TEP1}**, correspondant au volume segmenté par FLAB sur l'image unique recalée et corrigée des EVP, a été utilisé. Le **PTV_{TEP1}** a ensuite été obtenu en adjoignant les mêmes marges que pour le PTV_{CT} puisque le GTV_{TEP1} est une image unique, ne reflétant pas les différentes positions de la tumeur au cours du cycle respiratoire. Une illustration est fournie par la **Figure 38**.

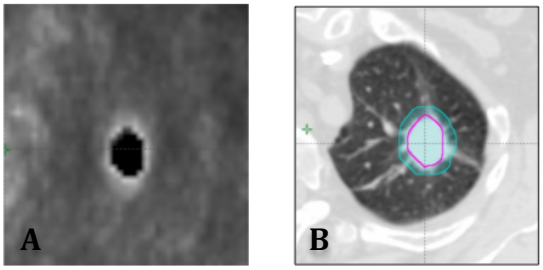


Figure 38 : Volumes obtenus avec la stratégie 1 et l'image TEP unique recalée (GTV_{TEP1} et PTV_{TEP1})
En A : image TEP recalée unique avec volume segmenté par FLAB. En B : scanner dosimétrique avec superposition des contours FLAB (GTV_{TEP1} en rose). Le PTV_{TEP1} (en vert) est obtenu par adjonction d'une marge de 5mm pour ce patient (lésion estimée peu mobile car située dans la lobe supérieur et traitée par stéréotaxie).

Stratégie 2

Le **GTV_{TEP2}**, correspondant à la somme des six contours obtenus sur les images issues des six phases du cycle respiratoire et corrigées des EVP, a été utilisé. Ceci est **illustré Figure 39**.

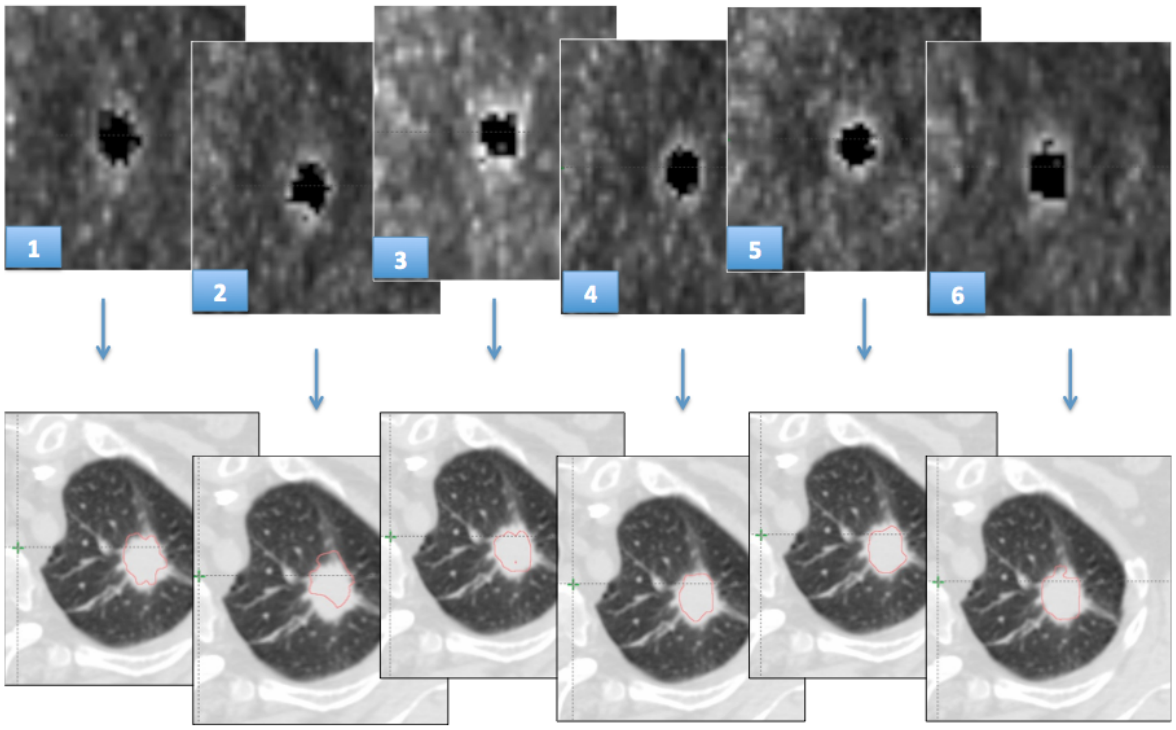


Figure 39 : Volume GTV_{TEP2} obtenu avec la stratégie 2 et la sommation des six images TEP
En haut : les six images TEP issues des six phases du cycle respiratoire, segmentées par la méthode FLAB. En bas : superposition des volumes segmentés avec le scanner dosimétrique non synchronisé à la respiration.

Le **PTV_{TEP2}** (illustré **Figure 40**) a ensuite été obtenu en rajoutant simplement les marges de SM puisque l'ITV est déjà pris en compte dans le GTV_{TEP2}

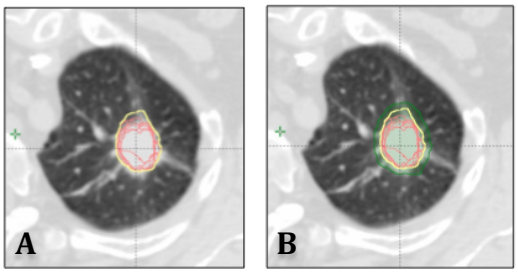


Figure 40 : Volume PTV_{TEP2}
En A : le GTV_{TEP2} (en jaune) correspond à l'union des six contours obtenus sur les six phases du cycle respiratoire. En B : le PTV_{TEP2} (en vert foncé) est obtenu par adjonction d'une marge de 3mm pour ce patient traité par stéréotaxie.

Au total, on peut comparer pour un patient les différents PTV obtenus dans la **Figure 41**.

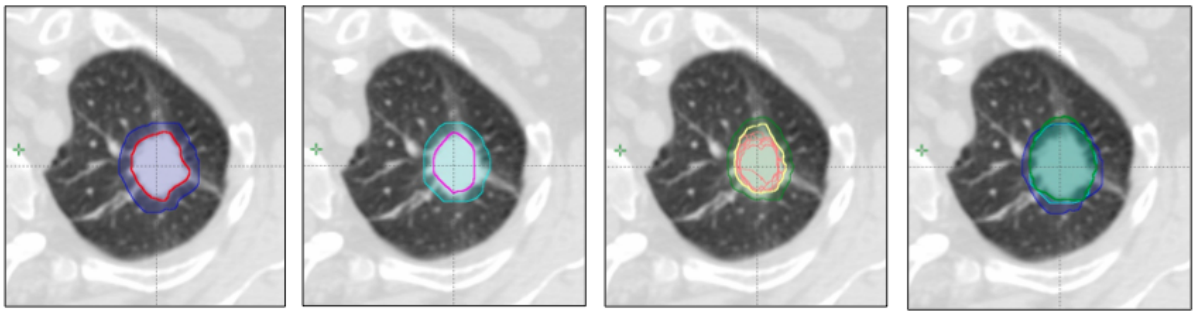


Figure 41 : Illustration des volumes cibles obtenus en fonction des différentes stratégies
En A : GTV et PTV_{CT} (marge de 5mm pour le PTV). En B : GTV et PTV_{TEP1}, obtenus à partir de l'image TEP recalée unique (marge de 5mm pour le PTV). En C : GTV et PTV_{TEP2}, obtenus par union des six contours issus des six phases du cycle respiratoire (marge de 3mm pour le PTV). En D : comparaison des trois PTV obtenus. En bleu, le PTV_{CT} est le plus large. En vert foncé, le PTV_{TEP2} est le plus petit. Enfin, en vert clair, le PTV_{TEP1} est intermédiaire.

2. Planification dosimétrique

Pour chaque patient, deux dosimétries ont été réalisées, délivrant le même niveau de dose dans les PTV_{CT} et PTV_{TEP2}. Le PTV_{TEP2} a été préféré au PTV_{TEP1} car il donne une évaluation du réel ITV des lésions. L'ensemble des dosimétries a été réalisé par le même radiophysicien sur le logiciel de planification Eclipse (Varian Medical System, v.10) en utilisant l'algorithme de calcul AAA. Compte-tenu de l'hétérogénéité des patients et des tumeurs traités (lésions T1N0, T4N0 ou T2N2), différentes techniques d'irradiation (RTC3D, arcthérapie et stéréotaxie) et différents niveaux de dose ont été utilisés.

Pour les patients 1 et 7, une irradiation RTC3D conventionnelle a été réalisée délivrant 66 Gy en 33 fractions de 2Gy et utilisant quatre faisceaux de 6MV dont les angulations étaient de 50°, 130°, 175° et 345° pour le patient 1 et de 20°, 170°, 215° et 315° pour le patient 7.

Pour les patients 2 et 3, une irradiation en RCMI par arcthérapie a été réalisée. La dose a dû être limitée à 60Gy en 30 fractions de 2Gy pour le patient 2 présentant une volumineuse lésion de type Pancoast-Tobias. Pour le patient 3, 66Gy ont été prescrits dans la tumeur parenchymateuse mais seulement 56 Gy dans les adénopathies médiastinales envahies.

Enfin, pour les patients 4, 5 et 6, une irradiation en conditions stéréotaxiques a été réalisée. Pour ces patients, trois plans de traitements ont en fait été comparés :

- plan 1 : prescription de 4 fractions de 12Gy dans le PTV_{CT}
- plan 2 : prescription de 4 fractions de 12Gy dans le PTV_{TEP2}
- plan 3 : prescription en « boost intégré » de 4 fractions de 12 et 13,8Gy (115% de la dose prescrite) respectivement dans les PTV_{CT} et GTV_{TEP2}. Les traitements en stéréotaxie s'accompagnent effectivement souvent de surdosage à l'intérieur du volume cible pouvant aller jusqu'à 125% à 140% de la dose prescrite. Cette hétérogénéité de dose est d'ailleurs recherchée mais à l'heure actuelle, ces « points chauds » sont localisés de manière aléatoire à l'intérieur de la tumeur. Le but de ce 3ème plan de traitement était donc d'essayer de guider les zones de surdosage à l'intérieur du volume tumoral sur le GTV_{TEP2}.

2.1. Contraintes dosimétriques

2.1.1. Pour les traitements non stéréotaxiques

2.1.1.1. Couverture des volumes cibles

Quelle qu'ait été la dose prescrite, les recommandations ICRU ont été respectées à savoir que 95% du PTV devait recevoir au moins 95% de la dose prescrite avec des variations comprises entre -5 et +7% de la dose prescrite.

2.1.1.2. Epargne des OARs

Les contraintes ont été les suivantes :

- Canal médullaire : Dmax < 45Gy
- Poumons-PTV : V20Gy < 30%, V30Gy < 20%, Dmoy < 10Gy
- Cœur : V40Gy < 30%
- Œsophage : V60Gy < 30%, V45Gy < 40%, V20Gy < 45%
- Plexus brachial : D2% < 60Gy

2.1.2. Pour les traitements en conditions stéréotaxiques

2.1.2.1. Couverture des volumes cibles

La prescription a respecté les contraintes de l'essai RTOG 0915 (portant sur la stéréotaxie) et les recommandations récemment publiées issues de l'essai néerlandais ROSEL (Hurkmans et al., 2009) déjà présentées dans le Paragraphe II, Chapitre 1, Première Partie (**Tableau 1**).

Une comparaison spécifique a également été réalisée entre une prescription « homogène » sur les PTV_{CT} et une prescription « hétérogène » en SIB sur les PTV_{CT} et GTV_{TEP2}. Pour cela ont été recueillis :

- le volume de l'isodose 115% ($V_{iso115\%}$)
- le Dice Smilarity Coefficient (DSC) : $DSC = (V_{iso115\%} \cap V_{GTV\text{-}TEP2})/(V_{iso115\%} \cup V_{GTV\text{-}TEP2})$. Il permet de s'assurer que l'isodose 115% et le GTV_{TEP2} sont bien superposés et doit être proche de 1.

L'isodose 115% a été étudiée puisque la prescription en SIB délivrait des fractions de 12 à 13,8Gy (soit de 100 à 115% de la dose prescrite).

2.1.2.2. Epargne des OARs

Les contraintes utilisées ont été celles de l'essai RTOG 0915 ayant utilisé un fractionnement de 4 x 12Gy. Elles sont résumées dans le **Tableau 20**.

Serial Tissue	Volume	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint (≥Grade 3)
Spinal Cord	<0.35 cc <1.2 cc	20.8 Gy (5.2 Gy/fx) 13.6 Gy (3.4 Gy/fx)	26 Gy (6.5 Gy/fx)	myelitis
Esophagus*	<5 cc	18.8 Gy (4.7 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	stenosis/fistula
Brachial Plexus	<3 cc	23.6 Gy (5.9 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	neuropathy
Heart/Pericardium	<15 cc	28 Gy (7 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	pericarditis
Great vessels	<10 cc	43 Gy (10.75 Gy/fx)	49 Gy (12.25 Gy/fx)	aneurysm
Trachea and Large Bronchus*	<4 cc	15.6 Gy (3.9 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	stenosis/fistula
Rib**	<1 cc	32 Gy (8 Gy/fx)	40 Gy (10 Gy/fx)	Pain or fracture
Skin	<10 cc	33.2 Gy (8.3 Gy/fx)	36 Gy (9 Gy/fx)	ulceration
Stomach	<10 cc	17.6 Gy (4.4 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	ulceration/fistula
Parallel Tissue	**Critical Volume (cc)**	**Critical Volume Dose Max (Gy)**		**Endpoint (≥Grade 3)**
Lung (Right & Left)	1500 cc	11.6 Gy (2.9 Gy/fx)		Basic Lung Function
Lung (Right & Left)	1000 cc	12.4 Gy (3.1 Gy/fx)		Pneumonitis

Tableau 20 : Recommandations d'épargne des OARs issues de l'essai RTOG 0915 pour un fractionnement de 4X12Gy

II. RESULTATS

1. Comparaison des volumes cibles

Les différents volumes GTV et PTV définis sur scanner dosimétrique et TEP-4D sont résumés dans le **Tableau 21**.

Pour les patients 1, 3 et 7, traités hors stéréotaxie, la lésion tumorale était peu mobile car située dans les lobes supérieurs ou dans la gouttière costo-vertébrale. Pour les GTV_{CT} et GTV_{TEP1}, les marges de PTV ont donc été de 8mm (3mm pour l'ITV et 5mm pour la SM). Pour le GTV_{TEP2}, la marge de PTV a été limitée à 5mm de SM. Pour le patient 3, un problème technique de recalage a empêché la détermination des volumes GTV_{TEP2} et PTV_{TEP2}.

Pour le patient 2, qui présentait une volumineuse lésion fixée de l'apex, les marges de PTV ont été limitées pour tous les GTV (CT, TEP_1 et TEP_2) à 5mm de SM, considérant l'ITV nul.

Enfin, pour les patients 4, 5 et 6, traités par stéréotaxie (contention et vérification du repositionnement plus strictes), la marge de PTV pour le GTV_{TEP2} a été limitée à 3mm de SM. Pour les patients 4 et 6, présentant des tumeurs lobaires supérieures ou fixées à la paroi, une marge de 5mm a été adjointe autour des GTV_{CT} et GTV_{TEP1} tandis que pour le patient 5, seul patient présentant une tumeur mobile lobaire moyenne, une marge de 8mm (5mm pour l'ITV et 3mm pour la SM) a été ajoutée autour des GTV_{CT} et GTV_{TEP1}.

Patient	GTV_{CT} (cm^3)	GTV_{TEP1} (cm^3)	GTV_{TEP2} (cm^3)	PTV_{CT} (cm^3)	PTV_{TEP1} (cm^3)	PTV_{TEP2} (cm^3)
1	25,7	6,8 (26,5%)	7,2 (28%)	107,1	41,3 (38,6%)	24,4 (22,8%)
2	139,2	71,8 (51,6%)	92 (66,1%)	239,1	167,5 (70,1%)	192,8 (80,6%)
3	8	4,4 (55%)	-	44,4	25,3 (60%)	-
4	17,6	8,6 (48,9%)	8,9 (50,6%)	44,7	23,6 (52,8%)	18,4 (41,2%)
5	8,1	2,4 (29,6%)	4,7 (58%)	43	15,7 (36,5%)	11,1 (25,8%)
6	6,9	4,1 (59,4%)	5,9 (85,5%)	22,3	14,9 (66,8%)	13 (58,3%)
7	3,8	2,1 (55,3%)	2,8 (73,7%)	27,6	20,7 (75%)	12,7 (46%)
Médiane (± DS)	8,1 ± 48,8	4,4 (-48,4%) ± 25,5	6,6 (-38%) ± 35,2	44,4 ± 77,3	23,6 (-40%) ± 55,1	15,7 (-56,4%) ± 72,4

Tableau 21 : Les différents volumes cibles (GTV et PTV)
Les GTV_{CT} et PTV_{CT} ont été définis sur le scanner dosimétrique. Les GTV_{TEP1} et PTV_{TEP1} ont été définis sur la TEP selon la stratégie 1 en utilisant l'image recalée unique. Les GTV_{TEP2} et PTV_{TEP2} ont été obtenus selon la stratégie 2 utilisant les six phases de manière séparée.

Les réductions volumétriques sont importantes quelle que soit la stratégie 1 ou 2 employée. Avec la stratégie 1, basée sur l'utilisation de l'image recalée unique, on obtient une réduction statistiquement significative du GTV_{TEP1} de 48,4% par rapport au GTV_{CT} (p=0,008) et de 40% du PTV_{TEP1} par rapport au PTV_{CT} (p=0,008). Avec la stratégie 2, la réduction volumétrique du GTV_{TEP2} par rapport au GTV_{CT} est un peu moins importante, de 38% (p=0,018). Par contre, l'ITV étant déjà pris en compte dans le GTV_{TEP2}, la réduction volumétrique du PTV_{TEP2} par rapport au PTV_{CT} est finalement de 56,4% (p=0,016) et est plus importante que celle du PTV_{TEP1}. La **Figure 42** illustre ce cas.

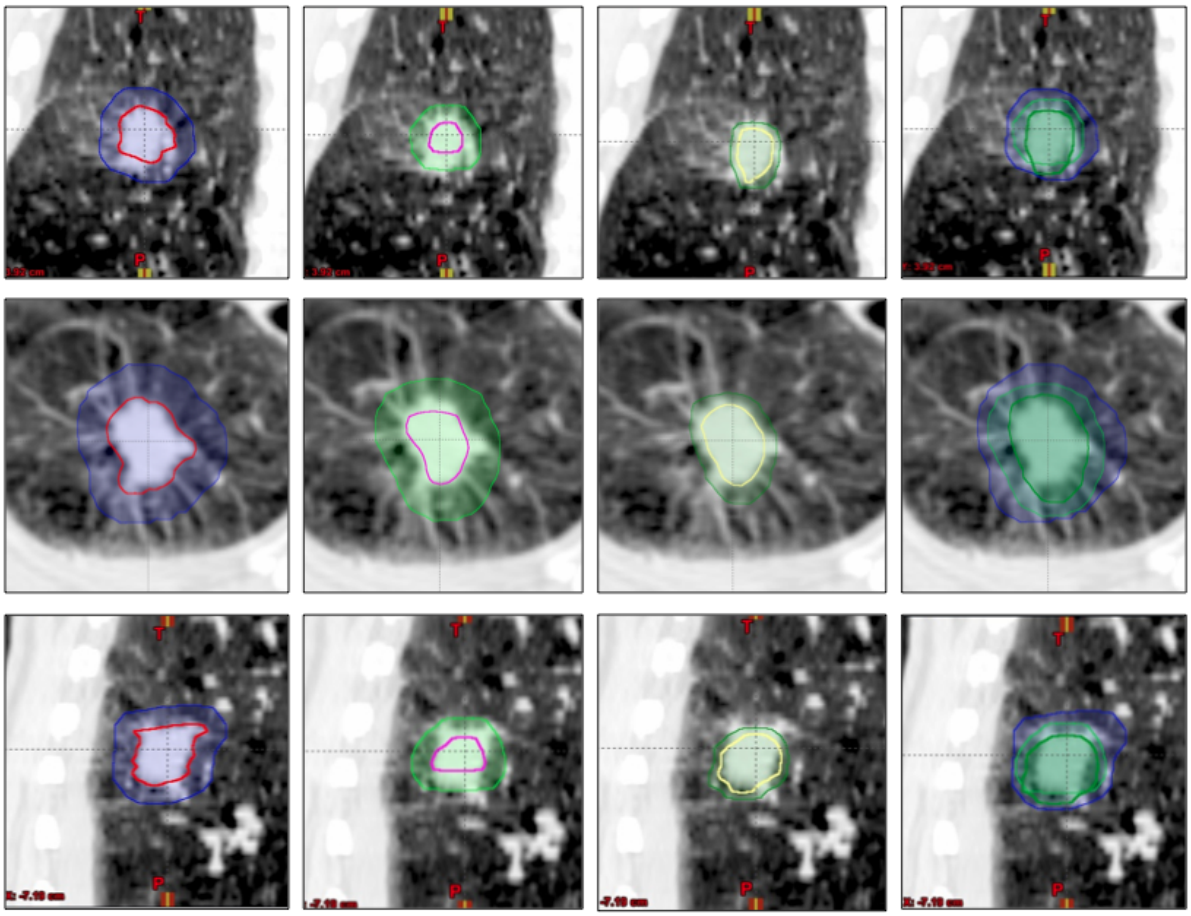


Figure 42 : Illustration des différences de volumes cibles obtenus avec les différentes modalités d'imagerie

Les volumes obtenus pour un même patient sont présentés dans les trois plans de l'espace.
En A : volumes obtenus sur le scanner en respiration libre. Le PTV_{CT} (en bleu) a été obtenu par adjonction d'une marge de 8mm autour du GTV_{CT}.
En B : volumes obtenus sur la TEP avec la stratégie 1. Le PTV_{TEP1} (en vert clair) est obtenu après adjonction d'une marge de 8mm autour du GTV_{TEP1}. On constate sur les coupes coronale et sagittale que le GTV_{TEP1} ne prend pas en compte toutes les positions de la tumeur avec le cycle respiratoire.
En C : volumes obtenus sur la TEP avec la stratégie 2. Le PTV_{TEP2} (en vert foncé) est obtenu après adjonction d'une marge de 3mm autour du GTV_{TEP2} puisque celui-ci comprend déjà dans sa définition l'ITV.
En D : comparaison des trois PTV obtenus : le PTV_{TEP2} est le plus petit, suivi du PTV_{TEP1} puis du PTV_{CT}.

2. Comparaison dosimétrique

Les résultats des dosimétries en conditions non stéréotaxiques et stéréotaxiques sont exposés séparément car les contraintes de dose à respecter sont très différentes.

2.1. Irradiations en conditions non stéréotaxiques

2.1.1. Couverture des volumes cibles

La couverture des volumes cibles a été satisfaisante dans les deux cas avec une dose reçue par 95% du PTV de 95,5% lorsque le PTV_{CT} était utilisé et de 96% lorsque le PTV_{TEP2} était utilisé. La dose maximale dans le PTV, qui doit être inférieure à 107% de la dose prescrite, était de 105,5% pour le PTV_{CT} et de 105,8% pour le PTV_{TEP2}. Ces résultats sont récapitulés pour chaque patient dans le **Tableau 22**.

Patient	D95% PTV (%)		Dmax PTV (%)	
	PTV_{CT}	PTV_{TEP2}	PTV_{CT}	PTV_{TEP2}
1	96,6	99,5	105,5	106,5
2	95	96	106,1	105,8
3	95,5	93,6	104,2	104,7
7	95	95	106,1	106,3
Mean (± DS)	95,5 ± 0,8	96 ± 2,5	105,5 ± 0,9	105,8 ± 0,8

Tableau 22 : Indices dosimétriques de couverture des volumes cibles pour les irradiations non stéréotaxiques La D95% PTV est la dose reçue par 95% du PTV et doit être supérieure à 95% de la dose prescrite. La Dmax au PTV doit être inférieure à 107% de la dose prescrite.

2.1.2. Epargne des OARs

Les contraintes aux OARs ont été respectées. La dose maximale au canal médullaire a toujours été inférieure à 45Gy (dose maximale à ne pas dépasser) et les contraintes au cœur et à l'œsophage ont largement été respectées avec des doses très faibles au niveau de ces organes, quel que soit le plan de traitement étudié. Aussi, ne présentons nous de manière détaillée dans le **Tableau 23** que les doses aux poumons. Les contraintes aux poumons ont été

respectées dans les deux plans de traitement, mais les doses sont cependant plus faibles dans les plans utilisant les volumes TEP que dans les plans utilisant les volumes CT. Ainsi, le volume pulmonaire recevant 20Gy est de 11,8 et 9,7% avec les plans CT et TEP_2 respectivement.

Patient	Poumons - PTV V20Gy (%)		Poumons -PTV V30Gy (%)		Poumons - PTV Dmoy (Gy)	
	PTV_{CT}	PTV_{TEP2}	PTV_{CT}	PTV_{TEP2}	PTV_{CT}	PTV_{TEP2}
1	7,4	3	4	1,3	5	2,5
2	8,6	8,5	4,9	4,4	5,5	5,3
3	20,5	19	6,9	6,8	11,1	11
7	10,7	8,1	7,5	6,7	5,6	3,8
Moyenne (± DS)	11,8 ± 6	9,7 ± 6,7	5,8 ± 1,6	4,8 ± 2,6	6,8 ± 2,9	5,7 ± 3,7

Tableau 23 : Doses aux poumons pour les irradiations non stéréotaxiques
Les volumes de poumons-PTV recevant 20 et 30Gy (V20Gy et V30Gy) devant être inférieurs à 30 et 20% ainsi que la dose moyenne sont récapitulés.

2.2. Irradiations en conditions stéréotaxiques

2.2.1. Couverture des volumes cibles

Les contraintes ont été respectées pour les trois types de dosimétries réalisées sur les volumes TDM, TEP_2 et en boost intégré sur les volumes TDM et TEP_2. Elles sont résumées dans les **Tableaux 24** et **25**.

Patient	D95% PTV (%)			D99% PTV (%)			Dmax PTV (%)		
	CT	TEP_2	SIB	CT	TEP_2	SIB	CT	TEP_2	SIB
4	103,3	103,9	103,5	100,9	101,5	101	122,5	122,6	124,4
5	102,8	104	101,4	100	101,8	99,4	125,7	123,4	124,1
6	105	102,5	106,1	104	101,6	103,5	122,3	124,4	124,6
Moyenne (± DS)	103,7 ± 1,2	103,5 ± 0,8	103,7 ± 2,4	101,6 ± 2,1	101,6 ± 0,2	101,3 ± 2,1	123,5 ± 1,9	123,5 ± 0,9	124,4 ± 0,3

Tableau 24 : Indices de couverture du PTV pour les irradiations stéréotaxiques (D95%, D99% et Dmax)

Patient	D2cm (%)			R50%			R100%		
	CT	TEP_2	SIB	CT	TEP_2	SIB	CT	TEP_2	SIB
4	61,8	54,4	61,9	4	4,4	3,9	1,1	1,1	1,07
5	58,8	63	69,5	4,3	6	4,5	1,03	1,2	1
6	66,5	64,4	67,1	5,4	5,5	5,6	1,18	1,15	1,2
Moyenne (± DS)	62,4 ± 3,9	60,6 ± 5,4	66,2 ± 3,9	4,6 ± 0,7	5,3 ± 0,8	4,7 ± 0,9	1,1 ± 0,08	1,15 ± 0,05	1,09 ± 0,1

Tableau 25 : Indices évaluant la décroissance de la dose pour les irradiations stéréotaxiques (D2cm, R50% et R100%)

Pour évaluer l'apport de la prescription en boost intégré et la possibilité de mieux guider les zones de surdosage à l'intérieur du volume tumoral, une comparaison plus spécifique a été réalisée sur les volumes irradiés à 115%. Elle est illustrée dans le **Tableau 26.** On peut constater que la prescription en SIB ne s'accompagne pas d'une augmentation des « points chauds » avec des doses maximales de 124,1 et 124,3% dans les plans CT et SIB respectivement. Pour les patients 4 et 6, le volume de l'isodose 115% est plus important dans le plan SIB que dans le plan CT avec des différences de 33 et 16% respectivement. *A contrario*, pour le patient 5, l'isodose 115% est nettement plus importante dans le plan CT que dans le plan SIB (augmentation de 85%). L'indice de similarité (DSC) nous apporte plus d'information sur la localisation de l'isodose 115%. Il est amélioré dans les plans SIB avec une moyenne de 0,45 contre 0,31 dans les plans CT. La **Figure 43** illustre les deux plans de traitement, le plan SIB permettant de guider la zone de surdosage sur le GTV_{TEP2}.

Patient	Volume de l'isodose 115% (en cm^3)		Dmax GTV_{TEP2} (%)		DSC GTV_{TEP2} (%)	
	CT	SIB	CT	SIB	CT	SIB
4	14	18,6	124,9	124,4	0,26	0,45
5	22,2	12	125,7	124,1	0,21	0,4
6	10	11,6	121,8	124,4	0,45	0,51
Moyenne (± DS)	15,4 ± 6,2	14,1 ± 3,9	124,1 ± 2,1	124,3 ± 0,2	0,31 ± 0,13	0,45 ± 0,06

Tableau 26 : Indices dosimétriques de comparaison de la prescription guidée par SIB en stéréotaxie

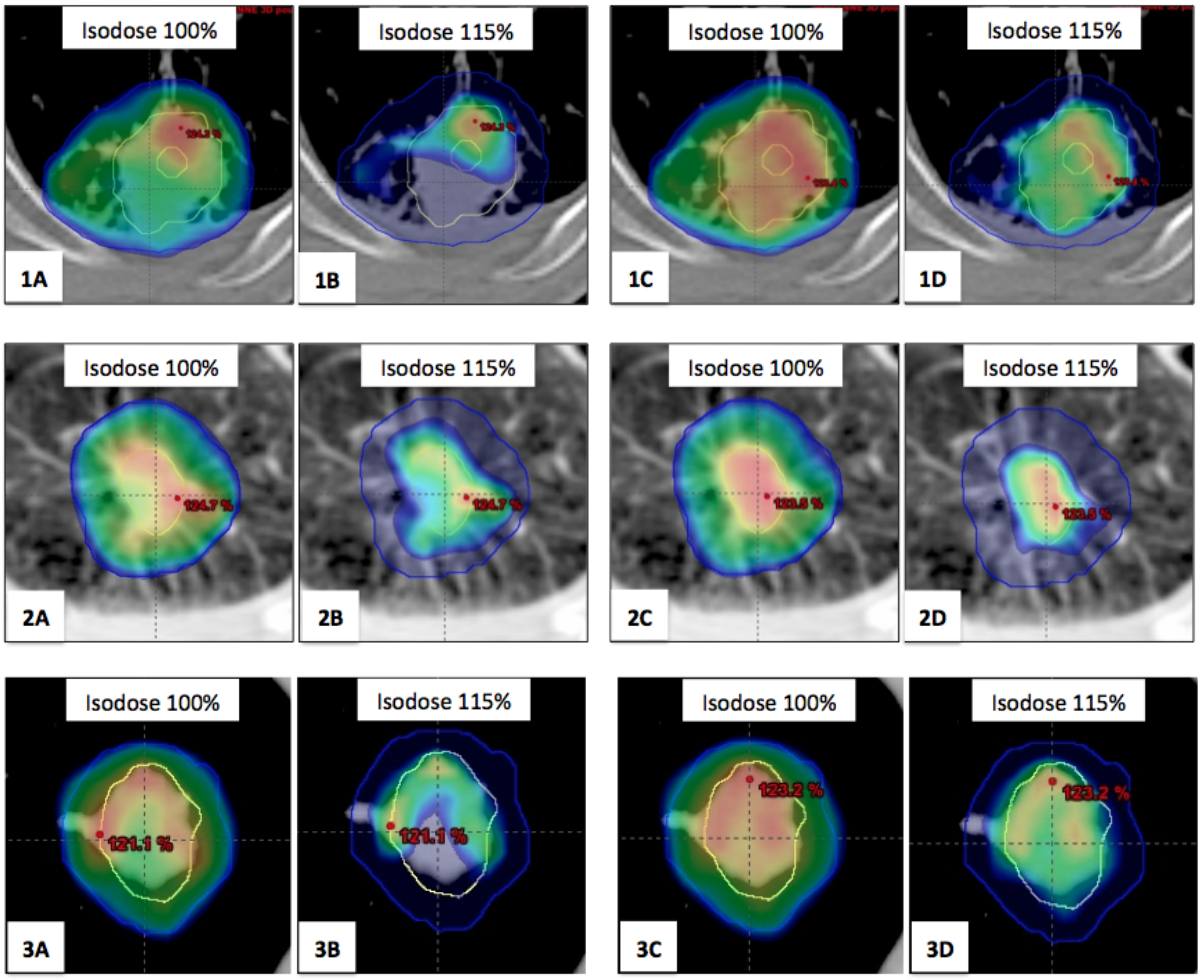


Figure 43 : Comparaison des plans de traitement stéréotaxique obtenus pour les trois patients

En A et B : dosimétries obtenues en planifiant sur le PTV_{CT}. En C et D : dosimétries obtenues en planifiant sur le PTV_{CT} mais en guidant la zone de surdosage sur le GTV_{TEP2} par une technique de SIB. On constate que l'isodose 100% couvre toujours très bien le PTV_{CT}. Par contre l'isodose 115% est beaucoup mieux ciblée sur le GTV_{TEP2} avec la technique SIB.

2.2.2. Epargne des OARs

Les doses aux OARs pour les trois plans CT, TEP_2 et SIB sont récapitulées dans les **Tableaux 27** et **28**. Pour le poumon, l'œsophage, le canal médullaire, le cœur, les doses maximales n'ont pas été dépassées quelque soit le plan de traitement. Cependant, pour tous les organes, les doses sont plus faibles pour le plan TEP_2 que pour le plan CT. Ainsi, pour les plans CT et TEP_2, le volume pulmonaire recevant 20Gy est respectivement de 3,4 et 1,8%, la dose maximale à l'œsophage de 13,7 et 9,1Gy, la dose maximale au canal médullaire de 6 et 5,7Gy et la dose maximale au cœur de 8,4 et 5,4Gy. L'épargne costale a été plus difficile notamment

pour les patients 4 et 6 dont les tumeurs sont situées à proximité du gril costal. La dose reçue par un cm^3 de côte était plus importante dans le plan CT que dans le plan TEP_2. Les doses délivrées aux OARs par le plan SIB sont par contre similaires à celles reçues dans le plan CT.

Patient	V20Gy Poumons (%)			D1cc Côte (Gy)			Dmax Œsophage (Gy)		
	CT	TEP_2	SIB	CT	TEP_2	SIB	CT	TEP_2	SIB
4	2,8	1,5	2,9	45,4	35,3	45,7	11,9	6	12
5	4,1	1,5	3,6	25,7	23,7	29,2	12,1	8,1	11,8
6	3,4	2,4	3,4	32,6	25,8	32,8	17,2	13,1	17,4
Moyenne (± DS)	3,4 ± 0,7	1,8 ± 0,5	3,3 ± 0,4	34,6 ± 10	28,3 ± 6,2	35,9 ± 8,7	13,7 ± 3	9,1 ± 3,6	13,7± 3,2

Tableau 27 : Doses aux OARs pour les irradiations stéréotaxiques (V20Gy aux poumons, D1cc Côte et Dmax à l'œsophage)

Patient	Dmax Moelle (Gy)			Dmax Coeur (Gy)		
	CT	TEP_2	SIB	CT	TEP_2	SIB
4	5,9	6	6,2	15,4	8,6	15,6
5	6,2	5,3	6,2	9,5	7,2	9,9
6	5,9	5,8	6,1	0,4	0,3	0,4
Moyenne (± DS)	6 ± 0,2	5,7 ± 0,4	6,2 ± 0,06	8,4 ± 7,6	5,4 ± 4,4	8,6 ± 7,7

Tableau 28 : Doses aux OARs pour les irradiations stéréotaxiques (Dmax à la moelle et Dmax au coeur)

Une illustration des dosimétries CT et TEP_2 obtenues est présentée **Figure 44**.

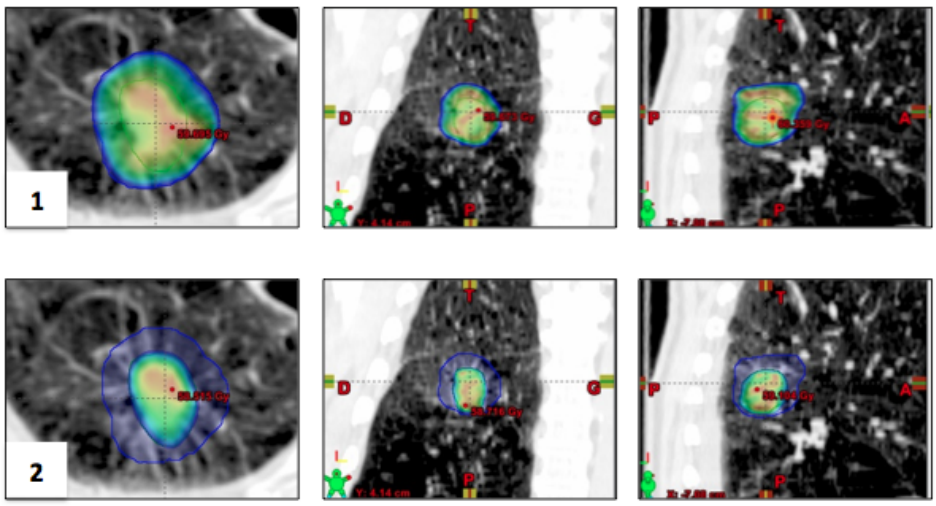


Figure 44 : Comparaison pour le patient 5 des dosimétries obtenues en stéréotaxie sur le PTV_{CT} (1) et le PTV_{TEP2} (2)

Chapitre 3

Discussion

Avec des limites concernant le faible nombre de patients, la première partie de notre travail, présentée dans le chapitre 1, montre un impact constant de la correction des EVP avec une augmentation significative de l'activité maximale tumorale de 27% et une diminution significative de 15% des volumes segmentés selon la méthode FLAB. L'implémentation en routine clinique de la correction des EVP semblerait donc intéressante. *A contrario*, notre travail semble montrer une absence d'impact de la correction du mouvement respiratoire. Cela s'explique par le fait que, sur les sept patients inclus, un seul présentait une tumeur mobile située en région lobaire inférieure. De nombreuses études ont déjà rapporté une mobilité variable des tumeurs en fonction de leur localisation, les mouvements principaux étant retrouvés dans le sens cranio-caudal pour les tumeurs lobaires inférieures (Britton et al., 2007; Onimaru et al., 2005; Seppenwoolde et al., 2002). Une étude récente réalisée sur une large série de patients (n=94) a évalué le mouvement tumoral par analyse de scanners 4D pour des tumeurs de stade limité I-II traitées par stéréotaxie et a comparé ces résultats à ceux préalablement publiés par la même équipe et avec la même méthode d'analyse sur le mouvement tumoral de tumeurs avancées de stade III-IV (Liu et al., 2007; Yu et al., 2012). Le mouvement tumoral médian était de 5,9 et 1,2mm pour les stades précoces et les stades avancés respectivement. Le mouvement était plus important pour les tumeurs situées dans les lobes inférieurs (9,2mm) contre 3,3mm pour les tumeurs lobaires supérieures ou moyennes. Aristophanous *et al*. ont comparé les volumes définis sur une TEP-3D et sur une TEP-4D (Aristophanous et al., 2011). Les volumes sur la TEP-4D étaient définis par sommation des volumes contourés sur chaque phase (correspondant à la stratégie 2 de notre étude). Il était retrouvé une augmentation moyenne des volumes 4D de 35% par rapport aux volumes 3D. Cependant, l'analyse en fonction de la localisation tumorale montrait que les différences étaient de 50% pour les lésions lobaires inférieures ou qui présentaient un mouvement de plus de 3mm contre seulement 10% pour les lésions lobaires supérieures ou présentant un mouvement de moins de 3mm. La correction du mouvement respiratoire a donc bien sûr un

impact, mais sa prise en compte doit probablement être limitée aux tumeurs lobaires inférieures pour lesquelles la mobilité avec la respiration est importante. La réalisation d'une TEP-4D devrait donc se discuter au cas par cas.

L'utilisation de la TEP dans la planification dosimétrique des cancers pulmonaires semble actuellement réservée aux stades localement avancés. Sur les quatre patients traités dans notre étude hors stéréotaxie, trois présentaient une tumeur de stade III-IV. Le patient 1 présentait une lésion de stade I, mais de localisation difficile à proximité des gros vaisseaux ne permettant pas la réalisation d'une irradiation en conditions stéréotaxiques. Bien que les différences volumétriques soient importantes (réduction de 56,4% du PTV_{TEP2} par rapport au PTV_{CT}), on ne retrouve pas d'impact dosimétrique d'une planification dosimétrique sur les données TEP par rapport à une planification sur les données CT avec des doses aux OARs très proches. Plusieurs points peuvent expliquer ces résultats. Les patients de notre étude ne présentaient pas de tumeur s'accompagnant d'atélectasie, or il s'agit souvent de cas pour lesquels la TEP peut amener une modification substantielle des volumes et de la dosimétrie (Nestle et al., 1999) Par ailleurs, dans notre travail, nous avons simplement évalué, si à dose délivrée égale, l'épargne des OARs était moindre avec la TEP, mais nous n'avons pas réalisé d'escalade de dose. L'escalade de dose dans les cancers pulmonaires avancés reste débattue. Les premiers résultats de l'essai RTOG 0617 comparant, pour les CBNPC de stades avancés, en association à une chimiothérapie, une RT à dose standard de 60Gy à une RT à haute dose (74Gy) sont, en effet, de manière surprenante, en faveur de la RT à dose standard, sans que les toxicités liées au traitement aient été majorées dans le bras escaladé. Les résultats négatifs de cet essai semblent montrer qu'une escalade de dose, si elle est envisagée, ne doit pas être réalisée de manière homogène sur l'ensemble de la tumeur mais sur des sous-volumes biologiques. Un essai PET boost est ainsi en cours aux Pays-Bas avec des premiers résultats dosimétriques publiés (van Elmpt et al., 2012). Cet essai compare une escalade de dose réalisée sur l'ensemble du volume tumoral défini sur le scanner à une escalade de dose réalisée sur un sous-volume biologique défini par une TEP au [^{18}F]-FDG. L'escalade apparaît dosimétriquement plus importante lorsqu'elle est réalisée sur les volumes TEP avec une dose moyenne de 87,2Gy contre 78,4Gy lorsqu'elle est réalisée sur l'ensemble du volume tumoral. Les résultats cliniques d'efficacité et de toxicité sont en attente. En France, une étude prospective française multicentrique, menée conjointement par la SFRO (Société Française de Radiothérapie Oncologique) et la SFMN (Société Française de Médecine Nucléaire) et pilotée par le centre Henri Becquerel de Rouen, est en cours. Cette étude, RTEP 5, se propose

d'étudier pour les CBNPC, la réalisation d'une augmentation de dose guidée par les données d'une TEP au [^{18}F]-FMISO pré-thérapeutique. L'étude porte sur les possibilités dosimétriques d'escalade de dose (dose maximale délivrable sans dépasser les contraintes aux poumons sains) et sur les résultats en termes de contrôle local, de contrôle à distance et de toxicité de cette escalade de dose.

Les données concernant l'utilisation de la TEP en vue de l'optimisation d'un traitement par stéréotaxie des CBNPC sont très limitées. La TEP pré-thérapeutique intervient dans la sélection des patients pour s'assurer de l'absence d'atteinte ganglionnaire associée, mais elle n'intervient pas dans la planification dosimétrique en elle-même. Cela s'explique par le fait que dans la majorité des cas les tumeurs parenchymateuses sont très bien individualisées sur les images scanographiques. Dans notre travail, sur les trois cas traités en stéréotaxie, nous avons montré qu'il était possible de diminuer les doses délivrées aux OARs en réalisant une irradiation directement sur le volume TEP. Cependant, une telle planification ne nous semble pas raisonnable. Effectivement, les décroissances de doses en stéréotaxie sont très rapides et une définition des volumes à irradier directement sur les données TEP risquerait de sous-doser l'atteinte tumorale microscopique périphérique. Une autre stratégie d'utilisation de la TEP nous a, par contre, semblé très intéressante : il s'agit de son utilisation pour guider les zones de surdosage à l'intérieur du volume cible. Il ne s'agit pas d'une escalade de dose puisque l'existence de surdosages (limités à 140% de la dose prescrite) fait partie intégrante des traitements en stéréotaxie. Cependant, actuellement, les zones de surdosage sont réparties de manière aléatoire à l'intérieur du volume tumoral. Le sous-volume défini biologiquement dans notre travail par la TEP au [^{18}F]-FDG a donc été utilisé pour guider par une technique de SIB l'hétérogénéité de prescription en stéréotaxie. Nos résultats semblent satisfaisants puisque l'indice de similarité (DSC) du GTV_{TEP2} est meilleur en utilisant les données de la TEP, tout en conservant une couverture identique du volume CT ainsi qu'une dose maximale et une dose aux OARs identiques. Dans notre travail, nous avons choisi de guider ce « boost » intégré en utilisant le GTV_{TEP2} plutôt que le PTV_{TEP2} car il s'agissait d'un volume déjà conséquent en taille et qui intègre dans sa définition l'ITV. Cependant, si d'autres traceurs étaient utilisés (traceurs de l'hypoxie ou de la prolifération), l'utilisation du PTV serait certainement possible car les volumes définis par ces traceurs sont souvent moindres que ceux définis avec le [^{18}F]-FDG.

Notre travail et les conclusions que nous pouvons en tirer restent limités par le faible nombre de patients inclus dans le protocole PULMOTEP. Plusieurs points expliquent ce faible recrutement. Le premier point est que nous avons choisi d'exclure du protocole les patients ayant reçu un traitement néo-adjuvant. Ce choix a été fait pour ne pas négativer les résultats de la TEP. Cependant, il reste peu compatible avec les pratiques françaises de prise en charge des cancers pulmonaires, la réalisation d'une chimiothérapie première étant très fréquente. Les données publiées par l'équipe rouannaise montrent qu'une TEP réalisée après chimiothérapie d'induction reste tout à fait exploitable pour une utilisation en RT (Edet-Sanson et al., 2012; Vera et al., 2011). Un élargissement de nos critères d'inclusion permettant de proposer notre protocole aux patients ayant reçu une chimiothérapie première serait donc certainement à envisager. Le deuxième point pouvant expliquer notre faible recrutement était la nécessité, pour l'inclusion dans le protocole, de la réalisation d'une TEP préalable diagnostique. Ce point était imposé par le fait que la TEP-4D utilisée pour notre travail était une TEP « recherche » et ne pouvait servir au diagnostic ou au traitement des patients. De par la multiplication des examens, certains patients potentiellement éligibles ont pu refuser de participer au protocole. De la même manière, les acquisitions réalisées dans le cadre de ce protocole de recherche n'ont pu dépasser une dose efficace cumulée supérieure à 12mSv après évaluation par l'ANSM. De ce fait, le scanner 4D réalisé en mode « cine », fortement irradiant, n'a pu intéresser l'ensemble du thorax et a dû être centré sur la tumeur. L'acquisition de l'ensemble du thorax, nécessaire à la planification dosimétrique, a dû être réalisée sans synchronisation respiratoire. L'absence de scanner dosimétrique 4D dans notre travail reste une donnée manquante importante.

Conclusion générale et perspectives

Notre travail avait pour objectif d'évaluer l'impact dosimétrique de l'intégration des données d'imagerie fonctionnelle TEP en RT. Deux modèles ont été étudiés : les cancers ORL avec l'utilisation de deux traceurs (le [^{18}F]-FDG et le [^{18}F]-FMISO) et les cancers pulmonaires avec la réalisation d'une TEP-4D au [^{18}F]-FDG.

Dans la première partie de notre travail sur les cancers ORL, nous avons montré que l'utilisation d'une TEP au [^{18}F]-FDG et d'une segmentation automatique par seuillage adaptatif permettait une réduction des volumes cibles macroscopiques de RT de 40%. Par ailleurs, nous avons retrouvé des discordances entre les informations fournies par la TEP et le scanner (atteintes osseuses ou ganglionnaires difficilement visibles sur le scanner). Au total, la TEP au [^{18}F]-FDG permet, dans notre travail, une meilleure définition de la tumeur macroscopique et de ses limites, justifiant la généralisation de cet examen dans la planification d'une RT ORL.

L'étude de la TEP au [^{18}F]-FMISO a retrouvé un meilleur contraste des images pour des acquisitions tardives à 4h par rapport à des acquisitions réalisées à 2 ou 3h. Cependant, les volumes et les fractions hypoxiques définis à 3 ou 4h n'étaient pas significativement différents, permettant d'envisager des acquisitions à 3h pour une utilisation en pratique courante. L'étude de différentes méthodes de segmentation (seuillage fixe, seuillage adaptatif, méthode FLAB) a permis de retrouver des volumes différents sans pouvoir conclure formellement sur la meilleure méthode en l'absence de gold standard anatomopathologique auquel confronter nos résultats. L'intégration de ces données en RT a montré que les volumes hypoxiques représentaient 18% des volumes tumoraux en moyenne chez nos patients, permettant la réalisation, en modulation d'intensité, d'une « escalade de dose ». Effectivement, l'étude comparative rétrospective réalisée sur dix patients, a montré qu'une augmentation de dose de 10Gy ciblée sur les volumes hypoxiques s'accompagnait d'une augmentation moyenne du taux de TCP de 18,1% avec une augmentation modérée de 4,6% du taux de NTCP au niveau des glandes parotides. Les prérequis nécessaires à la réalisation clinique de telles escalades de dose

semblent actuellement suffisants et des essais cliniques devraient être réalisés pour pouvoir confirmer ces résultats théoriques.

La deuxième partie de notre travail sur les cancers pulmonaires a montré que la correction des mouvements respiratoires par l'utilisation d'une TEP-4D au [^{18}F]-FDG n'avait pas toujours d'impact et devrait donc probablement être réservée à certains patients. Effectivement, sur les sept patients inclus dans le protocole PULMOTEP à ce jour, on retrouvait pour un seul patient une modification des activités et volumes tumoraux. *A contrario*, la correction des EVP entrainait quant à elle, de manière constante, des modifications des activités maximales tumorales (+17,9% après correction) et des volumes tumoraux (-15% après correction).

L'impact dosimétrique de l'utilisation d'une TEP-4D au [^{18}F]-FDG est plus inconstant. Dans notre étude, où nous avons cherché à évaluer si à dose délivrée égale, la toxicité était moindre avec utilisation des volumes issus de la TEP, nous n'avons pas retrouvé de différence notable pour les patients planifiés en RT non stéréotaxique. La planification d'une RT stéréotaxique sur les volumes TEP s'est accompagnée d'une diminution des doses aux OARs et donc d'une diminution des toxicités. Cependant, compte tenu des gradients de dose réalisés en stéréotaxie, une planification directe sur les volumes TEP ne semble pas prudente du fait d'un risque de sous-doser une partie de l'atteinte tumorale microscopique. L'utilisation de la TEP pour guider l'hétérogénéité de prescription en stéréotaxie semble par contre très intéressante puisqu'actuellement les « points chauds » sont situés de manière aléatoire au sein de la tumeur.

Quelles sont les perspectives de ce travail?

Dans un premier temps, il serait intéressant de corriger des EVP les images faiblement contrastées des TEP au [^{18}F]-FMISO et ce particulièrement si l'on envisage d'utiliser cette imagerie de manière répétée en cours de traitement. L'analyse des images en cours de traitement est, en effet, rendue difficile par une diminution progressive du contraste.

La poursuite de l'inclusion des patients dans le protocole PULMOTEP est aussi importante. Effectivement, si actuellement la correction du mouvement respiratoire en TEP en vue d'un traitement par RT est limitée du fait de traitements réalisés en

respiration libre, cette pratique est amenée à évoluer dans les années à venir par la mise en place d'irradiations synchronisées au cycle respiratoire. Dans ce type d'irradiation, l'utilisation des données TEP issues des seules phases respiratoires concernées sera nécessaire.

Une perspective à court terme de ce travail pourrait également être la mise en place d'une étude clinique sur l'utilisation de la TEP au [^{18}F]-FDG pour guider l'hétérogénéité de prescription en stéréotaxie pour les cancers pulmonaires.

Enfin, notre travail a également eu le mérite de mettre en place une méthodologie d'acquisition et de traitement d'images pour le transfert en RT qui pourra être appliquée à d'autres traceurs comme ceux de la prolifération, de la néoangiogenèse mais aussi à l'intégration des données TEP en cours de traitement.

La généralisation de l'utilisation de la TEP en RT nécessite de développer des partenariats humains (entre les différents services de médecine nucléaire, de RT et les laboratoires de traitement d'images) ainsi que des partenariats avec les industriels pour faciliter l'intégration des données TEP dans le « workflow » de la RT. Les algorithmes utilisés restent effectivement pour l'instant de manipulation difficile et non intégrés dans un même logiciel. Par ailleurs, l'acquisition en position de traitement avec contention adaptée mériterait d'être plus systématique afin de s'affranchir au maximum des difficultés de recalage.

D'une manière plus globale, l'intégration en RT des données issues d'autres modalités d'imagerie comme l'IRM morphologique ou fonctionnelle, plus adaptée dans certaines pathologies et localisations tumorales (imagerie de la tête et du cou, du pelvis...) est également à envisager. Le développement de machines TEP/IRM facilitera sans doute l'utilisation des multiples données et informations qui s'offrent à nous.

Bibliographie

Abramyuk, A., Tokalov, S., Zöphel, K., Koch, A., Szluha Lazanyi, K., Gillham, C., … Abolmaali, N. (2009). Is pre-therapeutical FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor subvolumes responsible for local failure in non-small cell lung cancer? *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *91*(3), 399-404. doi:10.1016/j.radonc.2009.01.003

Aerts, H. J. W. L., Bosmans, G., van Baardwijk, A. A. W., Dekker, A. L. A. J., Oellers, M. C., Lambin, P., & De Ruysscher, D. (2008). Stability of 18F-deoxyglucose uptake locations within tumor during radiotherapy for NSCLC: a prospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *71*(5), 1402-1407. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.049

Aerts, H. J. W. L., van Baardwijk, A. A. W., Petit, S. F., Offermann, C., Loon, J. van, Houben, R., … De Ruysscher, D. (2009). Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18)Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *91*(3), 386-392. doi:10.1016/j.radonc.2009.03.006

Alber, M., Paulsen, F., Eschmann, S. M., & Machulla, H. J. (2003). On biologically conformal boost dose optimization. *Physics in medicine and biology*, *48*(2), N31-35.

Aristophanous, M., Berbeco, R. I., Killoran, J. H., Yap, J. T., Sher, D. J., Allen, A. M., … Chen, A. B. (2011). Clinical Utility of 4D FDG-PET/CT Scans in Radiation Treatment Planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.060

Bedford, J. S. (1991). Sublethal damage, potentially lethal damage, and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed to ionizing radiations. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *21*(6), 1457-1469.

Belozerov, V. E., & Van Meir, E. G. (2005). Hypoxia inducible factor-1: a novel target for cancer therapy. *Anti-cancer drugs*, *16*(9), 901-909.

Bentzen, S. M. (2005). Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *The lancet oncology*, *6*(2), 112-117. doi:10.1016/S1470-2045(05)01737-7

Boucher, L., Rodrigue, S., Lecomte, R., & Bénard, F. (2004). Respiratory gating for 3-dimensional PET of the thorax: feasibility and initial results. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *45*(2), 214-219.

Bourgeois, M., Rajerison, H., Guerard, F., Mougin-Degraef, M., Barbet, J., Michel, N., … Faivre-Chauvet, A. (2011). Contribution of [64Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [18F]-MISO--a selected review. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*, *14*(2), 90-95.

Boussion, N., Cheze Le Rest, C., Hatt, M., & Visvikis, D. (2009). Incorporation of wavelet-based denoising in iterative deconvolution for partial volume correction in whole-body PET imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *36*(7), 1064-1075. doi:10.1007/s00259-009-1065-5

Bowen, S. R., Flynn, R. T., Bentzen, S. M., & Jeraj, R. (2009). On the sensitivity of IMRT dose optimization to the mathematical form of a biological imaging-based prescription function. *Physics in medicine and biology*, *54*(6), 1483-1501. doi:10.1088/0031-9155/54/6/007

Britton, K. R., Starkschall, G., Tucker, S. L., Pan, T., Nelson, C., Chang, J. Y., … Komaki, R. (2007). Assessment of gross tumor volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer as measured by four-dimensional computed tomography. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *68*(4), 1036-1046. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.021

Brizel, D. M., Rosner, G. L., Harrelson, J., Prosnitz, L. R., & Dewhirst, M. W. (1994). Pretreatment oxygenation profiles of human soft tissue sarcomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *30*(3), 635-642.

Brizel, D. M., Sibley, G. S., Prosnitz, L. R., Scher, R. L., & Dewhirst, M. W. (1997). Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *38*(2), 285-289.

Burgman, P., O'Donoghue, J. A., Lewis, J. S., Welch, M. J., Humm, J. L., & Ling, C. C. (2005). Cell line-dependent differences in uptake and retention of the hypoxia-selective nuclear imaging agent Cu-ATSM. *Nuclear medicine and biology*, *32*(6), 623-630. doi:10.1016/j.nucmedbio.2005.05.003

Burman, C., Kutcher, G. J., Emami, B., & Goitein, M. (1991). Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *21*(1), 123-135.

Butler, E. B., Teh, B. S., Grant, W. H., 3rd, Uhl, B. M., Kuppersmith, R. B., Chiu, J. K., … Woo, S. Y. (1999). Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *45*(1), 21-32.

Carlson, D. J., Stewart, R. D., & Semenenko, V. A. (2006). Effects of oxygen on intrinsic radiation sensitivity: A test of the relationship between aerobic and hypoxic linear-quadratic (LQ) model parameters. *Medical physics*, *33*(9), 3105-3115.

Chao, K. S., Bosch, W. R., Mutic, S., Lewis, J. S., Dehdashti, F., Mintun, M. A., … Welch, M. J. (2001). A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *49*(4), 1171-1182.

Chao, K. S. C., Ozyigit, G., Tran, B. N., Cengiz, M., Dempsey, J. F., & Low, D. A. (2003).

Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *55*(2), 312-321.

Chen, C. H., Muzic, R. F., Jr, Nelson, A. D., & Adler, L. P. (1999). Simultaneous recovery of size and radioactivity concentration of small spheroids with PET data. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *40*(1), 118-130.

Choi, W., Lee, S., Park, S. H., Ryu, J. S., Oh, S. J., Im, K. C., … Ahn, S. D. (2010). Planning study for available dose of hypoxic tumor volume using fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission tomography for treatment of the head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *97*(2), 176-182. doi:10.1016/j.radonc.2010.04.012

Christian, N., Deheneffe, S., Bol, A., De Bast, M., Labar, D., Lee, J. A., & Grégoire, V. (2010). Is (18)F-FDG a surrogate tracer to measure tumor hypoxia? Comparison with the hypoxic tracer (14)C-EF3 in animal tumor models. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *97*(2), 183-188. doi:10.1016/j.radonc.2010.02.020

Christian, N., Lee, J. A., Bol, A., De Bast, M., Jordan, B., & Grégoire, V. (2009). The limitation of PET imaging for biological adaptive-IMRT assessed in animal models. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *91*(1), 101-106. doi:10.1016/j.radonc.2008.11.014

Daisne, J.-F., Duprez, T., Weynand, B., Lonneux, M., Hamoir, M., Reychler, H., & Grégoire, V. (2004). Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*, *233*(1), 93-100. doi:10.1148/radiol.2331030660

Daisne, J.-F., Sibomana, M., Bol, A., Doumont, T., Lonneux, M., & Grégoire, V. (2003). Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *69*(3), 247-250.

Das, S. K., Miften, M. M., Zhou, S., Bell, M., Munley, M. T., Whiddon, C. S., … Marks, L. B. (2004). Feasibility of optimizing the dose distribution in lung tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and single photon emission computed tomography guided dose prescriptions. *Medical physics*, *31*(6), 1452-1461.

Dawood, M., Lang, N., Jiang, X., & Schäfers, K. P. (2006). Lung motion correction on respiratory gated 3-D PET/CT images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *25*(4), 476-485. doi:10.1109/TMI.2006.870892

Dawson, L. A., Anzai, Y., Marsh, L., Martel, M. K., Paulino, A., Ship, J. A., & Eisbruch, A. (2000). Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *46*(5), 1117-1126.

De Clermont, H., Huchet, A., Lamare, F., Rivière, A., & Fernandez, P. (2011). Lack of concordance between the F-18 fluoromisonidazole PET and the F-18 FDG PET in human

glioblastoma. *Clinical nuclear medicine*, *36*(12), e194-195. doi:10.1097/RLU.0b013e3182335e20

Dearling, J. L., Lewis, J. S., Mullen, G. E., Rae, M. T., Zweit, J., & Blower, P. J. (1998). Design of hypoxia-targeting radiopharmaceuticals: selective uptake of copper-64 complexes in hypoxic cells in vitro. *European journal of nuclear medicine*, *25*(7), 788-792.

Dehdashti, F., Grigsby, P. W., Mintun, M. A., Lewis, J. S., Siegel, B. A., & Welch, M. J. (2003). Assessing tumor hypoxia in cervical cancer by positron emission tomography with 60Cu-ATSM: relationship to therapeutic response-a preliminary report. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *55*(5), 1233-1238.

Dehdashti, F., Mintun, M. A., Lewis, J. S., Bradley, J., Govindan, R., Laforest, R., … Siegel, B. A. (2003). In vivo assessment of tumor hypoxia in lung cancer with 60Cu-ATSM. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *30*(6), 844-850. doi:10.1007/s00259-003-1130-4

Dierckx, R. A., & Van de Wiele, C. (2008). FDG uptake, a surrogate of tumour hypoxia? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *35*(8), 1544-1549. doi:10.1007/s00259-008-0758-5

Dietz, D. W., Dehdashti, F., Grigsby, P. W., Malyapa, R. S., Myerson, R. J., Picus, J., … Siegel, B. A. (2008). Tumor hypoxia detected by positron emission tomography with 60Cu-ATSM as a predictor of response and survival in patients undergoing Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: a pilot study. *Diseases of the colon and rectum*, *51*(11), 1641-1648. doi:10.1007/s10350-008-9420-3

Dijkema, T., Raaijmakers, C. P. J., Ten Haken, R. K., Roesink, J. M., Braam, P. M., Houweling, A. C., … Terhaard, C. H. J. (2010). Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *78*(2), 449-453. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1708

Dirix, P., Vandecaveye, V., De Keyzer, F., Stroobants, S., Hermans, R., & Nuyts, S. (2009). Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with (18)F-FDG PET, (18)F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *50*(7), 1020-1027. doi:10.2967/jnumed.109.062638

Edet-Sanson, A., Dubray, B., Doyeux, K., Back, A., Hapdey, S., Modzelewski, R., … Vera, P. (2012). Serial assessment of FDG-PET FDG uptake and functional volume during radiotherapy (RT) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *102*(2), 251-257. doi:10.1016/j.radonc.2011.07.023

Eisbruch, A., Marsh, L. H., Dawson, L. A., Bradford, C. R., Teknos, T. N., Chepeha, D. B., … Wolf, G. T. (2004). Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *59*(1), 28-42. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.032

Elkind, M. M., & Sutton, H. (1960). Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiation research*, *13*, 556-593.

Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Coia, L., Goitein, M., Munzenrider, J. E., … Wesson, M. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *21*(1), 109-122.

Erdi, Y E, Mawlawi, O., Larson, S. M., Imbriaco, M., Yeung, H., Finn, R., & Humm, J. L. (1997). Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*, *80*(12 Suppl), 2505-2509.

Erdi, Yusuf E, Nehmeh, S. A., Pan, T., Pevsner, A., Rosenzweig, K. E., Mageras, G., … Humm, J. L. (2004). The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *45*(8), 1287-1292.

Eschmann, S.-M., Paulsen, F., Reimold, M., Dittmann, H., Welz, S., Reischl, G., … Bares, R. (2005). Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *46*(2), 253-260.

Fleckenstein, J., Hellwig, D., Kremp, S., Grgic, A., Gröschel, A., Kirsch, C.-M., … Rübe, C. (2011). F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *81*(4), e283-289. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.020

Fogliata, A., Bolsi, A., Cozzi, L., & Bernier, J. (2003). Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *69*(3), 267-275.

Fox, J. L., Rengan, R., O'Meara, W., Yorke, E., Erdi, Y., Nehmeh, S., … Rosenzweig, K. E. (2005). Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *62*(1), 70-75. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.020

Fujibayashi, Y., Taniuchi, H., Yonekura, Y., Ohtani, H., Konishi, J., & Yokoyama, A. (1997). Copper-62-ATSM: a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *38*(7), 1155-1160.

Fyles, A., Milosevic, M., Hedley, D., Pintilie, M., Levin, W., Manchul, L., & Hill, R. P. (2002). Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *20*(3), 680-687.

Garcia-Barros, M., Paris, F., Cordon-Cardo, C., Lyden, D., Rafii, S., Haimovitz-Friedman, A., … Kolesnick, R. (2003). Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell

apoptosis. *Science (New York, N.Y.)*, *300*(5622), 1155-1159. doi:10.1126/science.1082504

Geets, X., Lee, J. A., Bol, A., Lonneux, M., & Grégoire, V. (2007). A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *34*(9), 1427-1438. doi:10.1007/s00259-006-0363-4

Goerres, G. W., Kamel, E., Heidelberg, T.-N. H., Schwitter, M. R., Burger, C., & von Schulthess, G. K. (2002). PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *29*(3), 351-360.

Grégoire, V., Coche, E., Cosnard, G., Hamoir, M., & Reychler, H. (2000). Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *56*(2), 135-150.

Grosu, A.-L., Souvatzoglou, M., Röper, B., Dobritz, M., Wiedenmann, N., Jacob, V., … Piert, M. (2007). Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *69*(2), 541-551. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.05.079

Hatt, M., Cheze le Rest, C., Descourt, P., Dekker, A., De Ruysscher, D., Oellers, M., … Visvikis, D. (2010). Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *77*(1), 301-308. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.018

Hatt, M., Cheze le Rest, C., Turzo, A., Roux, C., & Visvikis, D. (2009). A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *28*(6), 881-893. doi:10.1109/TMI.2008.2012036

Hatt, M., Le Pogam, A., Visvikis, D., Pradier, O., & Cheze Le Rest, C. (2012). Impact of partial-volume effect correction on the predictive and prognostic value of baseline 18F-FDG PET images in esophageal cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *53*(1), 12-20. doi:10.2967/jnumed.111.092775

Hendrickson, K., Phillips, M., Smith, W., Peterson, L., Krohn, K., & Rajendran, J. (2011). Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *101*(3), 369-375. doi:10.1016/j.radonc.2011.07.029

Hockel, M., Schlenger, K., Aral, B., Mitze, M., Schaffer, U., & Vaupel, P. (1996). Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer research*, *56*(19), 4509-4515.

Hoetjes, N. J., van Velden, F. H. P., Hoekstra, O. S., Hoekstra, C. J., Krak, N. C., Lammertsma, A. A., & Boellaard, R. (2010). Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *37*(9), 1679-1687. doi:10.1007/s00259-010-1472-7

Hoffman, E. J., Huang, S. C., & Phelps, M. E. (1979). Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *3*(3), 299-308.

Hurkmans, C. W., Cuijpers, J. P., Lagerwaard, F. J., Widder, J., van der Heide, U. A., Schuring, D., & Senan, S. (2009). Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiation oncology (London, England)*, *4*, 1. doi:10.1186/1748-717X-4-1

ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. 1993.

ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU report 50). 1999.

ICRU Report 83: Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). 2010.

Kessler, R. M., Ellis, J. R., Jr, & Eden, M. (1984). Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background. *Journal of computer assisted tomography*, *8*(3), 514-522.

Kikuchi, M., Yamane, T., Shinohara, S., Fujiwara, K., Hori, S., Tona, Y., … Senda, M. (2011). 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of nuclear medicine*, *25*(9), 625-633. doi:10.1007/s12149-011-0508-9

Klein, G., & Huesman, R. (1997). A 3D optical flow approach to addition of deformable PET volumes. *Proc IEEE Nonrigid and Articulated Motion Workshop (Puerto Rico)*, 136-143.

Kutcher, G. J., Burman, C., Brewster, L., Goitein, M., & Mohan, R. (1991). Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *21*(1), 137-146.

Lamare, F., Cresson, T., Savean, J., Cheze Le Rest, C., Reader, A. J., & Visvikis, D. (2007). Respiratory motion correction for PET oncology applications using affine transformation of list mode data. *Physics in Medicine and Biology*, *52*(1), 121-140. doi:10.1088/0031-9155/52/1/009

Lamare, F., Ledesma Carbayo, M. J., Cresson, T., Kontaxakis, G., Santos, A., Le Rest, C. C., … Visvikis, D. (2007). List-mode-based reconstruction for respiratory motion correction in PET using non-rigid body transformations. *Physics in Medicine and Biology*, *52*(17), 5187-5204. doi:10.1088/0031-9155/52/17/006

Le Maitre, A., Hatt, M., Pradier, O., Cheze-le Rest, C., & Visvikis, D. (2012). Impact of the accuracy of automatic tumour functional volume delineation on radiotherapy treatment planning. *Physics in medicine and biology*, *57*(17), 5381-5397. doi:10.1088/0031-9155/57/17/5381

Lewis, J S, McCarthy, D. W., McCarthy, T. J., Fujibayashi, Y., & Welch, M. J. (1999). Evaluation of 64Cu-ATSM in vitro and in vivo in a hypoxic tumor model. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *40*(1), 177-183.

Lewis, J S, Sharp, T. L., Laforest, R., Fujibayashi, Y., & Welch, M. J. (2001). Tumor uptake of copper-diacetyl-bis(N(4)-methylthiosemicarbazone): effect of changes in tissue oxygenation. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *42*(4), 655-661.

Lewis, Jason S, Herrero, P., Sharp, T. L., Engelbach, J. A., Fujibayashi, Y., Laforest, R., … Welch, M. J. (2002). Delineation of hypoxia in canine myocardium using PET and copper(II)-diacetyl-bis(N(4)-methylthiosemicarbazone). *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *43*(11), 1557-1569.

Li, T., Thorndyke, B., Schreibmann, E., Yang, Y., & Xing, L. (2006). Model-based image reconstruction for four-dimensional PET. *Medical Physics*, *33*(5), 1288-1298.

Lin, Z., Mechalakos, J., Nehmeh, S., Schoder, H., Lee, N., Humm, J., & Ling, C. C. (2008). The influence of changes in tumor hypoxia on dose-painting treatment plans based on 18F-FMISO positron emission tomography. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *70*(4), 1219-1228. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.050

Ling, C. C., Humm, J., Larson, S., Amols, H., Fuks, Z., Leibel, S., & Koutcher, J. A. (2000). Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *47*(3), 551-560.

Liu, H. H., Balter, P., Tutt, T., Choi, B., Zhang, J., Wang, C., … Dong, L. (2007). Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *68*(2), 531-540. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.066

Livieratos, L., Stegger, L., Bloomfield, P. M., Schafers, K., Bailey, D. L., & Camici, P. G. (2005). Rigid-body transformation of list-mode projection data for respiratory motion correction in cardiac PET. *Physics in Medicine and Biology*, *50*(14), 3313-3322. doi:10.1088/0031-9155/50/14/008

Lucy, L. B. (1974). An iterative technique for the rectification of observed distributions. *Astron J*, p. 79: 745.

Lyman, J. T. (1985). Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiation research. Supplement*, *8*, S13-19.

Mac Manus, M. P., Hicks, R. J., Matthews, J. P., Wirth, A., Rischin, D., & Ball, D. L. (2005). Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, *49*(1), 95-108. doi:10.1016/j.lungcan.2004.11.024

Maciejewski, B., Withers, H. R., Taylor, J. M., & Hliniak, A. (1989). Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-

response and repopulation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *16*(3), 831-843.

Madani, I., Duprez, F., Boterberg, T., Van de Wiele, C., Bonte, K., Deron, P., … De Neve, W. (2011). Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *101*(3), 351-355. doi:10.1016/j.radonc.2011.06.020

Madani, I., Duthoy, W., Derie, C., De Gersem, W., Boterberg, T., Saerens, M., … De Neve, W. (2007). Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *68*(1), 126-135. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.070

Maisonobe, J.-A., Garcia, C. A., Necib, H., Vanderlinden, B., Hendlisz, A., Flamen, P., & Buvat, I. (2013). Comparison of PET metabolic indices for the early assessment of tumour response in metastatic colorectal cancer patients treated by polychemotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *40*(2), 166-174. doi:10.1007/s00259-012-2274-x

Meijer, G., Steenhuijsen, J., Bal, M., De Jaeger, K., Schuring, D., & Theuws, J. (2011). Dose painting by contours versus dose painting by numbers for stage II/III lung cancer: practical implications of using a broad or sharp brush. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *100*(3), 396-401. doi:10.1016/j.radonc.2011.08.048

Meirelles, G. S. P., Erdi, Y. E., Nehmeh, S. A., Squire, O. D., Larson, S. M., Humm, J. L., & Schöder, H. (2007). Deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *48*(5), 712-719. doi:10.2967/jnumed.106.038034

Minagawa, Y., Shizukuishi, K., Koike, I., Horiuchi, C., Watanuki, K., Hata, M., … Tateishi, U. (2011). Assessment of tumor hypoxia by 62Cu-ATSM PET/CT as a predictor of response in head and neck cancer: a pilot study. *Annals of nuclear medicine*, *25*(5), 339-345. doi:10.1007/s12149-011-0471-5

Mohan, R., Mageras, G. S., Baldwin, B., Brewster, L. J., Kutcher, G. J., Leibel, S., … Fuks, Z. (1992). Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Medical physics*, *19*(4), 933-944.

Nagel, C. C. A., Bosmans, G., Dekker, A. L. A. J., Ollers, M. C., De Ruysscher, D. K. M., Lambin, P., … Schäfers, K. P. (2006). Phased attenuation correction in respiration correlated computed tomography/positron emitted tomography. *Medical physics*, *33*(6), 1840-1847.

Nahum, A. E., & Tait, D. (1992). Maximising control by customized dose prescription for pelvic tumours. In *Advanced Radiation Therapy: Tumour Response Monitoring and Treatment Planning* (ed A Breit (Heidelberg: Springer)., p. 425-431).

Nehmeh, S. A., Erdi, Y. E., Ling, C. C., Rosenzweig, K. E., Schoder, H., Larson, S. M., … Humm, J. L. (2002). Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer.

Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, *43*(7), 876-881.

Nehmeh, S. A., Erdi, Y. E., Meirelles, G. S. P., Squire, O., Larson, S. M., Humm, J. L., & Schöder, H. (2007). Deep-inspiration breath-hold PET/CT of the thorax. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *48*(1), 22-26.

Nehmeh, S. A., Lee, N. Y., Schröder, H., Squire, O., Zanzonico, P. B., Erdi, Y. E., … Humm, J. L. (2008). Reproducibility of intratumor distribution of (18)F-fluoromisonidazole in head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *70*(1), 235-242. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.036

Nestle, U, Walter, K., Schmidt, S., Licht, N., Nieder, C., Motaref, B., … Schnabel, K. (1999). 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *44*(3), 593-597.

Nestle, Ursula, Kremp, S., Schaefer-Schuler, A., Sebastian-Welsch, C., Hellwig, D., Rübe, C., & Kirsch, C.-M. (2005). 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. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *46*(8), 1342-1348.

Niyazi, M., Geisler, J., Siefert, A., Schwarz, S. B., Ganswindt, U., Garny, S., … Belka, C. (2011). FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *99*(1), 44-48. doi:10.1016/j.radonc.2011.03.001

Nordsmark, M, Alsner, J., Keller, J., Nielsen, O. S., Jensen, O. M., Horsman, M. R., & Overgaard, J. (2001). Hypoxia in human soft tissue sarcomas: adverse impact on survival and no association with p53 mutations. *British journal of cancer*, *84*(8), 1070-1075. doi:10.1054/bjoc.2001.1728

Nordsmark, Marianne, Bentzen, S. M., Rudat, V., Brizel, D., Lartigau, E., Stadler, P., … Overgaard, J. (2005). Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *77*(1), 18-24. doi:10.1016/j.radonc.2005.06.038

Okamoto, S., Shiga, T., Yasuda, K., Ito, Y. M., Magota, K., Kasai, K., … Tamaki, N. (2013). High Reproducibility of Tumor Hypoxia Evaluated by 18F-Fluoromisonidazole PET for Head and Neck Cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *54*(2), 201-207. doi:10.2967/jnumed.112.109330

Onimaru, R., Shirato, H., Fujino, M., Suzuki, K., Yamazaki, K., Nishimura, M., … Miyasaka, K. (2005). The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *63*(1), 164-169. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.025

Overgaard, J., Hansen, H. S., Andersen, A. P., Hjelm-Hansen, M., Jørgensen, K., Sandberg,

E., … Pedersen, M. (1989). Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *16*(4), 1065-1068.

Overgaard, J., Hansen, H. S., Overgaard, M., Bastholt, L., Berthelsen, A., Specht, L., … Jørgensen, K. (1998). A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *46*(2), 135-146.

Panin, V. Y., Kehren, F., Michel, C., & Casey, M. (2006). Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE transactions on medical imaging*, *25*(7), 907-921.

Park, C., Papiez, L., Zhang, S., Story, M., & Timmerman, R. D. (2008). Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *70*(3), 847-852. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.059

Park, H. J., Griffin, R. J., Hui, S., Levitt, S. H., & Song, C. W. (2012). Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiation research*, *177*(3), 311-327.

Piert, M., Machulla, H.-J., Picchio, M., Reischl, G., Ziegler, S., Kumar, P., … Schwaiger, M. (2005). Hypoxia-specific tumor imaging with 18F-fluoroazomycin arabinoside. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *46*(1), 106-113.

Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designé, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*, *355*(9208), 949-955.

Pinkawa, M., Holy, R., Piroth, M. D., Klotz, J., Nussen, S., Krohn, T., … Eble, M. J. (2010). Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer implementing molecular imaging with 18F-choline PET-CT to define a simultaneous integrated boost. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, *186*(11), 600-606. doi:10.1007/s00066-010-2122-5

Piroth, M. D., Pinkawa, M., Holy, R., Klotz, J., Schaar, S., Stoffels, G., … Eble, M. J. (2012). Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. Results of a prospective phase II study. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, *188*(4), 334-339. doi:10.1007/s00066-011-0060-5

Poettgen, C., Theegarten, D., Eberhardt, W., Levegruen, S., Gauler, T., Krbek, T., … Stuschke, M. (2007). Correlation of PET/CT findings and histopathology after neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Oncology*, *73*(5-6), 316-323. doi:10.1159/000134474

Postema, E. J., McEwan, A. J. B., Riauka, T. A., Kumar, P., Richmond, D. A., Abrams, D. N., & Wiebe, L. I. (2009). Initial results of hypoxia imaging using 1-alpha-D: -(5-deoxy-5-[18F]-

fluoroarabinofuranosyl)-2-nitroimidazole (18F-FAZA). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *36*(10), 1565-1573. doi:10.1007/s00259-009-1154-5

Powis, G., & Kirkpatrick, L. (2004). Hypoxia inducible factor-1alpha as a cancer drug target. *Molecular cancer therapeutics*, *3*(5), 647-654.
Qiao, F., Pan, T., Clark, J. W., Jr, & Mawlawi, O. R. (2006). A motion-incorporated reconstruction method for gated PET studies. *Physics in Medicine and Biology*, *51*(15), 3769-3783. doi:10.1088/0031-9155/51/15/012

Rajendran, J. G., Schwartz, D. L., O'Sullivan, J., Peterson, L. M., Ng, P., Scharnhorst, J., … Krohn, K. A. (2006). Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, *12*(18), 5435-5441. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1773

Reader, A. J., Julyan, P. J., Williams, H., Hastings, D. L., & Zweit, J. (2003). EM algorithm system modeling by image-space techniques for PET reconstruction. *IEEE Trans Nucl Sci*, p. 1392-1397.

Richardson, W. H. (1972). Bayesian-based iterative method of image restoration. *Journal of the Optical Society of America*, p. 62: 55-59.

Rickhey, M., Morávek, Z., Eilles, C., Koelbl, O., & Bogner, L. (2010). 18F-FET-PET-based dose painting by numbers with protons. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, *186*(6), 320-326. doi:10.1007/s00066-010-2014-8

Rischin, D., Hicks, R. J., Fisher, R., Binns, D., Corry, J., Porceddu, S., & Peters, L. J. (2006). Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *24*(13), 2098-2104. doi:10.1200/JCO.2005.05.2878

Schaefer, A., Kim, Y. J., Kremp, S., Mai, S., Fleckenstein, J., Bohnenberger, H., … Grgic, A. (2013). PET-based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *40*(8), 1233-1244. doi:10.1007/s00259-013-2407-x

Schuetz, M., Schmid, M. P., Pötter, R., Kommata, S., Georg, D., Lukic, D., … Bachtiary, B. (2010). Evaluating repetitive 18F-fluoroazomycin-arabinoside (18FAZA) PET in the setting of MRI guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, *49*(7), 941-947. doi:10.3109/0284186X.2010.510145

Semenza, G. L. (1998). Hypoxia-inducible factor 1 and the molecular physiology of oxygen homeostasis. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, *131*(3), 207-214.

Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Shimizu, S., van Herk, M., Lebesque, J. V., & Miyasaka, K. (2002). Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *53*(4), 822-834.

Solberg, T. D., Agazaryan, N., Goss, B. W., Dahlbom, M., & Lee, S. P. (2004). A feasibility study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography targeting and simultaneous integrated boost for intensity-modulated radiosurgery and radiotherapy. *Journal of neurosurgery*, *101 Suppl 3*, 381-389. doi:10.3171/jns.2004.101.supplement 3.0381

Soret, M., Bacharach, S. L., & Buvat, I. (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *48*(6), 932-945. doi:10.2967/jnumed.106.035774

Soto, D. E., Kessler, M. L., Piert, M., & Eisbruch, A. (2008). Correlation between pretreatment FDG-PET biological target volume and anatomical location of failure after radiation therapy for head and neck cancers. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *89*(1), 13-18. doi:10.1016/j.radonc.2008.05.021

Souvatzoglou, M., Grosu, A. L., Röper, B., Krause, B. J., Beck, R., Reischl, G., … Piert, M. (2007). Tumour hypoxia imaging with [18F]FAZA PET in head and neck cancer patients: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *34*(10), 1566-1575. doi:10.1007/s00259-007-0424-3

Søvik, A., Malinen, E., & Olsen, D. R. (2009). Strategies for biologic image-guided dose escalation: a review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *73*(3), 650-658. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.001

Spence, A. M., Muzi, M., Swanson, K. R., O'Sullivan, F., Rockhill, J. K., Rajendran, J. G., … Krohn, K. A. (2008). Regional hypoxia in glioblastoma multiforme quantified with [18F]fluoromisonidazole positron emission tomography before radiotherapy: correlation with time to progression and survival. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, *14*(9), 2623-2630. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4995

Steenbakkers, R. J. H. M., Duppen, J. C., Fitton, I., Deurloo, K. E. I., Zijp, L. J., Comans, E. F. I., … Rasch, C. R. N. (2006). Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *64*(2), 435-448. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.06.034

Strigari, L., D'Andrea, M., Abate, A., & Benassi, M. (2008). A heterogeneous dose distribution in simultaneous integrated boost: the role of the clonogenic cell density on the tumor control probability. *Physics in medicine and biology*, *53*(19), 5257-5273. doi:10.1088/0031-9155/53/19/001

Stroom, J., Blaauwgeers, H., van Baardwijk, A., Boersma, L., Lebesque, J., Theuws, J., … Gilhuijs, K. (2007). Feasibility of pathology-correlated lung imaging for accurate target definition of lung tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *69*(1), 267-275. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.065

Thorwarth, D., Eschmann, S.-M., Paulsen, F., & Alber, M. (2007a). A model of reoxygenation dynamics of head-and-neck tumors based on serial 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography investigations. *International journal of radiation oncology,*

biology, physics, *68*(2), 515-521. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.037

Thorwarth, D., Eschmann, S.-M., Paulsen, F., & Alber, M. (2007b). Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *68*(1), 291-300. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.061

Thorwarth, D., Eschmann, S.-M., Scheiderbauer, J., Paulsen, F., & Alber, M. (2005). Kinetic analysis of dynamic 18F-fluoromisonidazole PET correlates with radiation treatment outcome in head-and-neck cancer. *BMC cancer*, *5*, 152. doi:10.1186/1471-2407-5-152

Thureau, S., Chaumet-Riffaud, P., Modzelewski, R., Fernandez, P., Tessonnier, L., Vervueren, L., … Vera, P. (2013). Interobserver Agreement of Qualitative Analysis and Tumor Delineation of 18F-Fluoromisonidazole and 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET Images in Lung Cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *54*(9), 1543-1550. doi:10.2967/jnumed.112.118083

Timmerman, R., Galvin, J., Michalski, J., Straube, W., Ibbott, G., Martin, E., … Choy, H. (2006). Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, *45*(7), 779-786. doi:10.1080/02841860600902213

Troost, E. G. C., Bussink, J., Hoffmann, A. L., Boerman, O. C., Oyen, W. J. G., & Kaanders, J. H. A. M. (2010). 18F-FLT PET/CT for early response monitoring and dose escalation in oropharyngeal tumors. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *51*(6), 866-874. doi:10.2967/jnumed.109.069310

Tylski, P., Stute, S., Grotus, N., Doyeux, K., Hapdey, S., Gardin, I., … Buvat, I. (2010). Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *51*(2), 268-276. doi:10.2967/jnumed.109.066241

Van Baardwijk, A., Bosmans, G., Boersma, L., Buijsen, J., Wanders, S., Hochstenbag, M., … De Ruysscher, D. (2007). PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *68*(3), 771-778. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.067

Van Cittert, P. H. (1931). Zum Einfluß der Spaltbreite auf die Intensitätsverteilung in Spektrallinien. *II. Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei*, p. 69: 298-308.

Van Elmpt, W., De Ruysscher, D., van der Salm, A., Lakeman, A., van der Stoep, J., Emans, D., … Belderbos, J. (2012). The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *104*(1), 67-71. doi:10.1016/j.radonc.2012.03.005

Van Heijl, M., Omloo, J. M., van Berge Henegouwen, M. I., van Lanschot, J. J., Sloof, G. W., & Boellaard, R. (2010). Influence of ROI definition, partial volume correction and SUV normalization on SUV-survival correlation in oesophageal cancer. *Nuclear medicine communications*, *31*(7), 652-658.

Vanderstraeten, B., Duthoy, W., De Gersem, W., De Neve, W., & Thierens, H. (2006). [18F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography ([18F]FDG-PET) voxel intensity-based intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *79*(3), 249-258. doi:10.1016/j.radonc.2006.03.003

Vaupel, P. (2004). Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Seminars in radiation oncology*, *14*(3), 198-206. doi:10.1016/j.semradonc.2004.04.008

Vera, P., Bohn, P., Edet-Sanson, A., Salles, A., Hapdey, S., Gardin, I., … Dubray, B. (2011). Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with ^{18}F-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with ^{18}F-fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with ^{18}fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): a pilot study. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *98*(1), 109-116. doi:10.1016/j.radonc.2010.10.011

Visvikis, D., Lamare, F., Turzo, A., Barret, O., Fryer, T., & Bizais Y. (2005). Efficiency of respiratory gating for motion correction in PET. *J Nuc Med*, p. 46: 163P.

Visvikis, D., Ledesma Carbayo, M., Lamare, F., Mawlawi, O., Jarritt, P., & Bruyant, P. (2006). A spatiotemporal image registration algorithm for correction of respiratory motion in PET/CT. *J Nucl Med*, 234P.

Wanet, M., Lee, J. A., Weynand, B., De Bast, M., Poncelet, A., Lacroix, V., … Geets, X. (2011). Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer: a comparison with threshold-based approaches, CT and surgical specimens. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *98*(1), 117-125. doi:10.1016/j.radonc.2010.10.006

Wang, D., Schultz, C. J., Jursinic, P. A., Bialkowski, M., Zhu, X. R., Brown, W. D., … Wilson, J. F. (2006). Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *65*(1), 143-151. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.11.048

Webb, S. (2000). Advances in three-dimensional conformal radiation therapy physics with intensity modulation. *The lancet oncology*, *1*(1), 30-36. doi:10.1016/S1470-2045(00)00110-8

Webb, S., & Nahum, A. E. (1993). A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Physics in medicine and biology*, *38*(6), 653-666.

Wu, Q., Mohan, R., Morris, M., Lauve, A., & Schmidt-Ullrich, R. (2003). Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *56*(2), 573-585.

Yaremko, B., Riauka, T., Robinson, D., Murray, B., Alexander, A., McEwan, A., & Roa, W. (2005). Thresholding in PET images of static and moving targets. *Physics in Medicine and*

Biology, *50*(24), 5969-5982. doi:10.1088/0031-9155/50/24/014

Yu, Z. H., Lin, S. H., Balter, P., Zhang, L., & Dong, L. (2012). A comparison of tumor motion characteristics between early stage and locally advanced stage lung cancers. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *104*(1), 33-38. doi:10.1016/j.radonc.2012.04.010

Yuan, H., Schroeder, T., Bowsher, J. E., Hedlund, L. W., Wong, T., & Dewhirst, M. W. (2006). Intertumoral differences in hypoxia selectivity of the PET imaging agent 64Cu(II)-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone). *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *47*(6), 989-998.

Zips, D., Zöphel, K., Abolmaali, N., Perrin, R., Abramyuk, A., Haase, R., … Baumann, M. (2012). Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *105*(1), 21-28. doi:10.1016/j.radonc.2012.08.019

Annexes

Annexe 1 - Liste des publications et communications en rapport avec la thèse

Articles

Henriques de Figueiredo B, Barret O, Demeaux H, Lagarde P, De-Mones-Del-Pujol E, Kantor G, De Clermont-Gallerande H, Richaud P, Fernandez P. Comparison between CT- and FDG-PET-defined target volumes for radiotherapy planning in head-and-neck cancers. **Radiother Oncol** 2009 ; 93(3) : 479-482.

Henriques de Figueiredo B, Merlin T, De Clermont-Gallerande H, Hatt M, Vimont D, Fernandez P, Lamare F. Potential of [18F]-Fluoromisonidazole Positron Emission Tomography for Radiotherapy Planning in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. **Strahlenther Onkol** (accepté sous presse).

Henriques de Figueiredo B, Zacharatou C, Galland-Girodet S, Benech J, de Clermont-Gallerande H, Lamare F, Hatt M, Demeaux H, Digue L, De Mones del Pujol E, Fernandez P. Hypoxia Imaging with [18F]-FMISO-PET to guide dose escalation with intensity modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics** (soumis).

Henriques de Figueiredo B et al. Use of 4D-FDG-PET to guide dose prescription heterogeneity in stereotactic body radiotherapy for lung cancer (en cours de rédaction).

Communications orales

Henriques de Figueiredo B, Lamare F, Merlin T, Trouette R, Mathiaux J, Fernandez P. Utilisation de la TEP-FDG-4D pour la radiothérapie des cancers pulmonaires: résultats préliminaires. 51ème Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française, Rouen, 24-27 mai 2013.

Henriques de Figueiredo B, Barret O, Demeaux H, Lagarde P, De-Mones-Del-Pujol E, Maire JP, Kantor G, Richaud P, Allard M, Fernandez P. Comparison between CT- and FDG-PET- defined target volumes for radiotherapy planning in head and neck cancers. Congrès annuel de l'European Association of Nuclear Medicine, Barcelone, 10-14 octobre 2009.

Communications affichées

Henriques de Figueiredo B, Merlin T, de Clermont Gallerande H, Hatt M, Vimont D, Fernandez P, Lamare F. Utilisation de la TEP au [^{18}F]-fluoromisonidazole pour la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. 51ème Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française, Rouen, 24-27 mai 2013.

Henriques de Figueiredo B, Merlin T, de Clermont Gallerande H, Hatt M, Vimont D, Fernandez P, Lamare F. Use of [^{18}F]-fluoromisonidazole PET for radiotherapy planning in head and neck squamous cell carcinomas. Congrès annuel de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Genève, 19-23 avril 2013.

Henriques de Figueiredo B, Lamare F, Merlin T, Trouette R, Mathiaux J, Fernandez P. Use of Four-Dimensional - Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography for Radiotherapy Planning in Lung Cancers: Preliminary Results. Congrès annuel de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM), Milan, 27-31 octobre 2012.

Henriques de Figueiredo B, Barret O, Galland S, Demeaux H, Lagarde P, Dejean C, Buj S, Richaud P, Allard M, Fernandez P. Comparaison des volumes cibles définis par scanographie et TEP au ^{18}F-FDG pour la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. 20^{e} Congrès National de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO). Paris, 21-23 octobre 2009. Cancer Radiother 2009 ; 13 : 659 (abs P040).

Henriques de Figueiredo B, Barret O, Demeaux H, Lagarde P, De Mones del Pujol E, Maire JP, Kantor G, Richaud P, Allard M, Fernandez P. Comparaison des volumes cibles en radiothérapie définis par scanographie et TEP au ^{18}F-FDG dans le cadre des cancers de la tête

et du cou. 47e Colloque de Médecine Nucléaire de langue française. Brest, 9-12 mai 2009. Médecine Nucléaire 2009 ; 33 : 259 (abs P72).

Annexe 2 – Articles

Radiotherapy and Oncology 93 (2009) 479–482

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

PET treatment planning

Comparison between CT- and FDG-PET-defined target volumes for radiotherapy planning in head-and-neck cancers

Bénédicte Henriques de Figueiredo [a,*], Olivier Barret [a], Hélène Demeaux [b], Philippe Lagarde [c], Erwan De-Mones-Del-Pujol [d], Guy Kantor [c], Henri de Clermont-Gallerande [a], Pierre Richaud [c], Philippe Fernandez [a]

[a] Department of Nuclear Medicine; and [b] Department of Clinical Oncology and Radiation Oncology, CHRU Bordeaux, France; [c] Department of Radiation Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux, France; [d] Department of Oto-rhino-laryngology, CHRU Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 28 June 2009
Received in revised form 25 September 2009
Accepted 29 September 2009
Available online 31 October 2009

Keywords:
Radiotherapy planning
FDG-PET
Head-and-neck cancer
Target volumes
Automatic segmentation

ABSTRACT

Nine patients with head-and-neck cancer underwent computerized tomography (CT) simulation and [^{18}F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) to compare the radiotherapy target volumes. The PET volumes were delineated with an automatic segmentation based on the source-to-background ratio. The volume comparison showed a reduction and qualitative discrepancies between the PET- and CT-volumes.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 93 (2009) 479–482

With recent technological advances in radiation therapy and more focused irradiations on the tumour, the radiotherapy target volumes definition is in the center of the concerns of radiation oncologists. If computerized tomography (CT) allows to define a "macroscopic volume" with anatomic data, functional imaging modalities such as positron emission tomography (PET) allow to determine another volume, a "biological target volume". These new informations permit to access to more specific metabolic pathways, such as hypoxia and vascular pattern. However, PET use in radiotherapy is still questionable and not widespread.

The aim of our study is to evaluate the impact of [^{18}F]-fluorodeoxyglucose PET or [^{18}F]-FDG-PET on tumour delineation for radiotherapy planning in head-and-neck cancers using an automatic observer-independent method previously described by Daisne et al. [1]. For this purpose, we have determined from phantom acquisitions an adaptative thresholding according to the ratio between tumour and background activities (source-to-background ratio, $R_{S/B}$). Then, this method was prospectively applied to nine patients with an unresectable head-and-neck cancer and elected for radiation therapy. The patients underwent CT simulation and [^{18}F]-FDG-PET in radiotherapy treatment position and the target volumes obtained with both modalities were compared.

Materials and methods

Phantom study

To determine the relationship between the threshold and the ratio $R_{S/B}$, we used a cylindrical phantom (NEMA IEC Body Phantom®, Data Spectrum Corporation, Hillsborough, USA) containing four spheres with increasing volumes ranging from 2.6 to 26.5 cm^3. Each sphere was filled with 400 kBq of [^{18}F]-FDG and six PET acquisitions with increasing background activity within the phantom were performed. Tested $R_{S/B}$ ranged from 1.9 to 29.1, which corresponds to the ratio values observed in head-and-neck tumours. Each PET acquisition was performed in 3D mode on a PET/CT integrated system (Discovery ST, GE Medical System, Milwaukee, WI) for 10 min.

The threshold (% of the maximum activity within a sphere) having to be applied was determined iteratively for each tested $R_{S/B}$ by minimising the difference between the true and measured sphere volumes in the least square sense. These data were then fitted with the following equation [1]: threshold = $a + b/R_{S/B}$ which describes the inverse relationship between the threshold and the $R_{S/B}$.

* Corresponding author. Address: Department of Radiotherapy, Institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex, France.
E-mail address: henriques_fr@yahoo.fr (B. Henriques de Figueiredo).

0167-8140/$ - see front matter © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.radonc.2009.09.010

Clinical application

Patients

Nine patients with an unresectable head-and-neck squamous cell carcinoma because of locally advanced disease or comorbidity reasons and elected for radiation therapy were evaluated. Diagnosis was established on clinical data, endoscopic examination and CT imaging. No neo-adjuvant treatment was done.

Image acquisition

For all acquisitions (CT simulation and PET–CT), the patients were immobilized with a customized thermoplastic mask. CT simulation was performed after an iodinated contrast injection. Median time between CT simulation and PET/CT was 5 days (ranged from 1 to 8 days).

Image coregistration

CT simulation and PET images were coregistered on the workstation ARTIView® (AQUILAB, SAS, Lille, France) using a rigid method.

Target volumes delineation

For each patient, three target volumes were defined: the "Gross Tumour Volume" (GTV), which is the macroscopic tumour volume of the primary tumour, the "Clinical Target Volume" 70 (CTV70), which is the high risk volume including primary tumour and positive lymph nodes, receiving 70 Gy and finally the CTV50, which is the low risk volume receiving 50 Gy.

For the CT simulation, GTV_{CT}, $CTV70_{CT}$ and $CTV50_{CT}$ were initially delineated on ARTIView® workstation, with no knowledge of the PET results.

For the PET images, GTV_{PET} was automatically delineated with the PMOD® software (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland) using the variable thresholding previously established with the phantom acquisitions. $CTV70_{PET}$ and $CTV50_{PET}$ were defined differently. They were manually delineated on the ARTIView® workstation using the fused CT simulation and the coregistered PET images, therefore taking into account the information from both modalities.

Volume comparison analysis

A quantitative comparison between volumes obtained from CT simulation and PET–CT was performed using a Wilcoxon-signed rank test ($p < 0.05$). A qualitative comparison to evaluate mismatched volumes between both exams was performed too. Two volumes were defined: the PET additional volume (PAV), corresponding to the volume delineated only on PET and the CT additional volume (CAV), corresponding to the volume delineated only on CT simulation.

Results

Phantom study

The threshold to be applied to measure the actual volume of spheres was plotted against $R_{S/B}$ and then fitted with an inverse function. The best fit was obtained with the following equation: threshold = $37.6 + 48.5/R_{S/B}$. Threshold is higher for low $R_{S/B}$, i.e. for less contrasted lesions.

Clinical application

GTV results

Measured tumour ratio $R_{S/B}$ ranged from 6.9 to 32.6, with therefore an automatic segmentation threshold going from 39.1% to 44.6%. The mean and median thresholds were, respectively, 41.4% and 41.2%. GTV_{PET} (mean volume = 39.3 ranged from 6.3 to 129.9 cm^3) is significantly smaller than GTV_{CT} (mean volume = 71.4 ranged from 6 to 179.9 cm^3) with a mean volume reduction of 40 ± 25% ($p = 0.004$). GTV_{PET} is not always included inside GTV_{CT}. Mismatches between both volumes exist with a mean PAV of 15.2 ± 9.9% and a mean CAV of 50.7 ± 17.9%. Fig. 1 illustrates GTV delineation.

CTV70 results

$CTV70_{PET}$ (mean volume = 194.8 ranged from 103.8 to 355.6 cm^3) and $CTV70_{CT}$ (mean volume = 191.9 ranged from 103.1 to 354.6 cm^3), with a volume ratio of 1.03, are not statistically different ($p = 0.594$). However, volume mismatches were found in six cases with a PAV of 12.1–25.4% for four patients and a CAV of 14.6% and 26.1% for two patients. PAVs correspond to bone or lymph node involvement missed on CT. CAVs correspond to large contours on CT due to difficulties in identifying tumour boundaries on CT images. Table 1 summarizes the mismatched volumes.

CTV50 results

$CTV50_{PET}$ (mean volume = 507.8 ranged from 388.6 to 641.1 cm^3) is always greater than $CTV50_{CT}$ (mean volume = 498.2

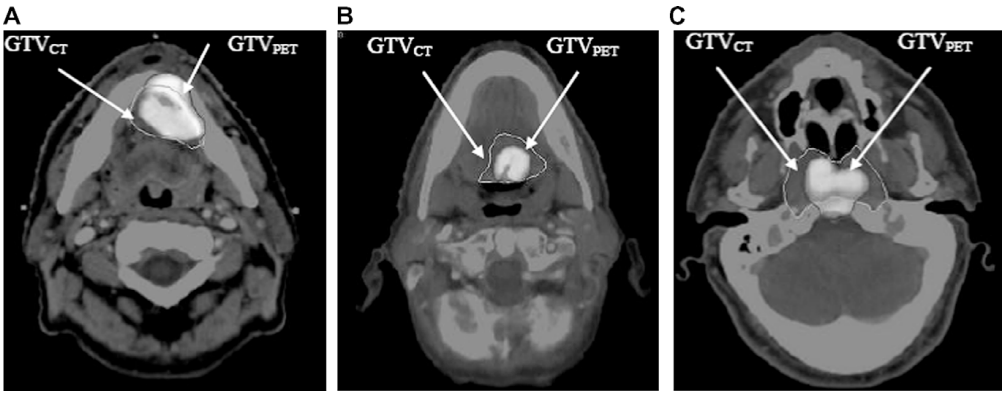


Fig. 1. Three examples of GTV delineation: (A) tumour of the anterior floor of the mouth with a bone involvement underestimated by GTV_{CT}; (B) tumour of the base of the tongue; and (C) tumour of the nasopharynx with a clivus involvement underestimated by GTV_{CT} (GTV_{CT}: white line and GTV_{PET}: black line).

Table 1
Description of mismatched volumes between $CTV70_{CT}$ and $CTV70_{PET}$ for six patients (PAV = PET additional volume and CAV = CT additional volume).

Patient and primary tumour localization	Type of mismatched volume (PAV/CAV)	Explications
Patient 1 (cancer of the floor of the mouth)	PAV	Involvement of the mandible missed on CT images
	CAV	Difficult delineation on CT images artefacted by dental fillings
Patient 5 (cancer of the tonsillar fossa)	PAV	Small lymph node unsuspected on CT but with intense uptake of FDG suggestive of nodal involvement
Patient 7 (cancer of the tonsillar fossa)	PAV	Small lymph node unsuspected on CT but with intense uptake of FDG suggestive of nodal involvement
Patient 9 (cancer of the nasopharynx)	PAV	Involvement of the clivus missed on CT images
Patient 6 (cancer of the base of the tongue)	CAV	Difficulties in identifying the tumour boundaries (limited contrast between soft tissues despite iodinated contrast injection)

ranged from 380.4 to 640.8 cm^3) with a significant statistical difference ($p = 0.008$). Nevertheless, this difference is very small (9.6 cm^3, i.e. 1.9%) and not clinically significant. Furthermore, there is no qualitative difference between both volumes, with a PAV of 12.4% for only one patient (patient 5) but below 3.5% for all others and a CAV below 1.5% for all patients.

Discussion

Many methods of PET use in radiotherapy are described in the literature but limits of these methods must be highlighted. The visual delineation [2–5] is a subjective and observer-dependant method. A delineation based on a standardized uptake value (SUV) $\geqslant 2.5$ [6] seems to lead to an important volume overestimation and a delineation based on a fixed threshold of 40% or 50% of maximum SUV [7–9] is subject to criticism because the threshold is fixed arbitrarily. That is why the use of an automatic method based on the source-to-background ratio seemed to us more objective. However, shortcomings must be highlighted too. This method is derived from phantom acquisitions with homogeneous activities and simple objects, whereas in clinical situations, tumour shapes are more complex and tumour activities can be heterogeneous. Moreover, the volume of the biggest sphere in our study is 26.5 cm^3 while tumour volume in clinical application can reach 129.9 cm^3. Volumes defined by PET segmentation should be confronted with tumour volumes from pathologic specimens. Two studies [10,11] have been interested in this correlation. Both conclude to a tumoural volume overestimation by all imaging modalities, with however PET volumes being the closest to pathologic specimen volumes. These shortcomings explain why other automatic segmentation methods were developed. For instance, Geets et al. developed a gradient-based method and compared it with Daisne's threshold-based method [12]. Gradient-based method appears more accurate with a better correlation with macroscopic tumour volumes.

Moreover, the application of this automatic method is difficult and in our study, we are forced to use two different methods: the automatic thresholding method for GTV delineation and a visual interpretation of the fused CT simulation and PET images for CTV delineation. This was necessary because CTV includes different maximum activities (within primary tumour and within lymph nodes) and because CTV corresponds to a volume with a risk of microscopic involvement and thereby without uptake. This manual CTV_{PET} delineation method is subject to criticism because it is observer dependant and because CTV_{PET} takes account of CT simulation information. However, this method allows for compensation of each modality limits.

What are the clinical consequences of PET use for radiotherapy planning? In our study, GTV_{PET} is smaller than GTV_{CT} with a mean volume reduction of 40%. This result is in agreement with those published by Daisne or Geets [11,12]. However, this does not mean that high radiation dose (70 Gy) must be limited to this small GTV_{PET}. Indeed, despite sensitivity and specificity of PET systems, all microscopic biological phenomena implicated in tumours cannot be detected. Comparison between small animal PET images (2.7 mm resolution) and autoradiography (100 μm resolution) of animal models shows an underestimation of microscopic "reality" in PET images [13]. Also, regions not macroscopically involved but with a high risk of involvement must receive 70 Gy. Determination of a subvolume (for example the GTV_{PET} delineated using an automatic segmentation) seems therefore to be more interesting for escalated dose. Dose escalation is based on the fact that the majority of recurrences are within the irradiation fields. At present, with intensity-modulated radiation therapy and tomotherapy, it is possible to escalate dose to 75–80 Gy, but it must be performed on a restricted volume in order to spare the surrounding tissues. The automatic segmentation of PET images is a method to select this restricted volume [14].

No quantitative difference was found between $CTV70_{PET}$ and $CTV70_{CT}$ but there is, however, a qualitative difference. For four patients, there is an important additional volume on PET, which corresponds to lymph nodes or bone involvement missed on CT. These additional volumes are tumoural volumes that would have been "missed" with CT alone, and that would have therefore not received 70 Gy but only 50 Gy. Clinical consequences are important: the risk is to not irradiate the tumour with the sufficient dose and to expose patients to a risk of disease progression. The missing volumes on PET (for two patients) have not the same signification. They correspond to a tumour volume overestimation with CT, and in this case the risk is therefore to expose patients to an increased toxicity. Obviously, these results should be compared with the results from prospective studies evaluating loco-regional control and PET use for radiotherapy planning.

Conclusion

In our study on head-and-neck cancers, PET use has an impact on target delineation for radiotherapy planning. GTV_{PET} is significantly smaller than GTV_{CT} with a mean volume reduction of 40%. This reduction could be interesting for dose escalation. Moreover, volume mismatches were found between $CTV70_{PET}$ and $CTV70_{CT}$. These mismatches reflect an over or underestimation of $CTV70_{CT}$ and use of PET information for treatment planning may have an impact in terms of efficiency or toxicity. Confrontation with prospective studies evaluating loco-regional control and PET use is necessary.

References

[1] Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonneux M, Gregoire V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. Radiother Oncol 2003;69:247–50.

[2] Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:853–63.
[3] Heron DE, Andrade RS, Flickinger J, et al. Hybrid PET–CT simulation for radiation treatment planning in head-and-neck cancers: a brief technical report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1419–24.
[4] Nishioka T, Shiga T, Shirato H, et al. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1051–7.
[5] Scarfone C, Lavely WC, Cmelak AJ, et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. J Nucl Med 2004;45:543–52.
[6] Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, et al. 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 2005;46:1342–8.
[7] Guido A, Fuccio L, Rombi B, et al. Combined 18F-FDG-PET/CT imaging in radiotherapy target delineation for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:759–63.
[8] Koshy M, Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F-18 FDG PET–CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. Head Neck 2005;27:494–502.
[9] Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW. Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1385–92.
[10] Burri RJ, Rangaswamy B, Kostakoglu L, et al. Correlation of positron emission tomography standard uptake value and pathologic specimen size in cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:682–8.
[11] Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2004;233:93–100.
[12] Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Gregoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1427–38.
[13] Christian N, Lee JA, Bol A, De Bast M, Jordan B, Gregoire V. The limitation of PET imaging for biological adaptive-IMRT assessed in animal models. Radiother Oncol 2009;91:101–6.
[14] Vanderstraeten B, Duthoy W, De Gersem W, De Neve W, Thierens H. [18F]Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography ([18F]FDG-PET) voxel intensity-based intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer. Radiother Oncol 2006;79:249–58.

Original article

Strahlenther Onkol 2013
DOI 10.1007/s00066-013-0454-7
Received: 24 April 2013
Accepted: 5 August 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

B. Henriques de Figueiredo[1, 2] · T. Merlin[2] · H. de Clermont-Gallerande[3] · M. Hatt[4] · D. Vimont[5] · P. Fernandez[2, 3, 5] · F. Lamare[2, 3]

[1] Department of Radiotherapy, Institut Bergonié, Bordeaux Cedex
[2] INCIA UMR-CNRS, Bordeaux
[3] Department of Nuclear Medicine, Hospital Pellegrin, CHRU Bordeaux
[4] LaTIM INSERM U1101, Brest
[5] University Bordeaux 2, Bordeaux

Potential of [^{18}F]-Fluoromisonidazole positron-emission tomography for radiotherapy planning in head and neck squamous cell carcinomas

Despite radiation therapy with concurrent chemotherapy or treatment with targeted agents, patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) have a poor prognosis. One explanation for this could be the presence of tumour hypoxia, which is known to increase radioresistance. Previous series have correlated poor survival with the presence of hypoxia [12] and in vitro experiments have shown that in order to elicit the same cytotoxic effects as observed in normoxic cells, radiation doses to hypoxic cells must be multiplied by a factor of three [14].

Positron-emission tomography (PET) with [^{18}F]-fluoromisonidazole (FMISO) allows a noninvasive assessment of hypoxia with spatial cartography, which allows an escalation of radiotherapy dose to hypoxic volumes to be considered. The prognostic value of hypoxic tracer imaging has already been demonstrated [17] and a recent publication showed a high reproducibility of tumour hypoxia as evaluated by two FMISO-PET scans acquired within a 48-hour interval, which is a necessary requirement for dose escalation in radiotherapy [13].

However, due to the lipophilicity of FMISO and its slow clearance from normoxic tissues, FMISO-PET images have a low contrast and their use in radiotherapy planning is complicated. Few data are available on this subject; one study showed recently that improved contrast was obtained with delayed acquisitions at 4 h after FMISO injection [1].

The aims of this study were to confirm that delayed acquisitions are better for FMISO imaging in HNSCC and to study different methods of volume segmentation for radiotherapy. For this purpose, patients with HNSCC underwent FMISO-PET/CT with several acquisitions at 2, 3 and 4 h after injection of the tracer. Different automatic methods for segmentation of PET volumes were then tested.

Patients and methods

Patients

From June 2009 to July 2012, 15 male HNSCC patients (median age 55 years; range 50–77years) were prospectively enrolled in a clinical trial assessing the prognostic value of FMISO imaging at the University Hospital of Bordeaux. All patients presented with histologically proven HNSCC, had locoregionally advanced (stage III–IV) inoperable tumours and were selected for radiation therapy. Primary tumour site was the oropharynx in 11 and the hypopharynx in 4 patients. Tumour stages were as follows: T2 (n=5), T3 (n=7), T4 (n=3), N2b (n=2), N2c (n=12) and N3 (n=1). Prior to radiotherapy, all patients underwent FMISO-PET/CT. No surgery and no chemotherapy were performed before PET/CT. FMISO-PET/CT data were reviewed retrospectively to study the contrast of FMISO images and to assess different automatic segmentation methods.

This study was approved by the institutional review board and the French Health Authority. All patients gave their informed consent.

FMISO PET/CT protocol

Image acquisition was performed in the three-dimensional (3D) mode of a PET/CT integrated system (Discovery RX, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Patients were injected intravenously with 3.7 MBq/kg of [^{18}F]-FMISO. At 2, 3 and 4 h after injection, 10-min static emission scans were acquired with a single bed position centred on the tumour region. CT images were acquired (120 kV, 80 mAs) for attenuation correction and anatomical localisation at 2, 3 and 4 h. Emission data were reconstructed using a 3D ordered-subset expectation maximization algorithm (2 iterations, 21 subsets, 3-mm Gaussian post filter) with attenuation and scatter corrections.

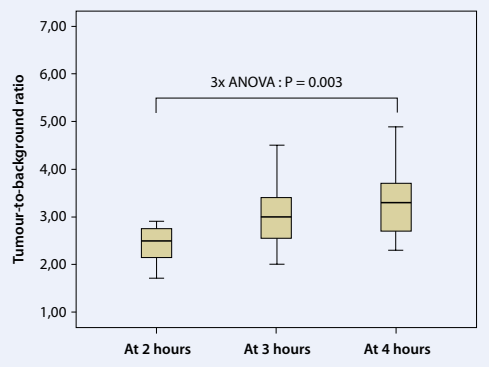


Fig. 1 ◀ Tumour-to-background ratios ($R_{T/B}$) at 2, 3 and 4 h after FMISO injection. *Box plots* indicate 25%–75%; *bars* indicate the range. *ANOVA* analysis of variance

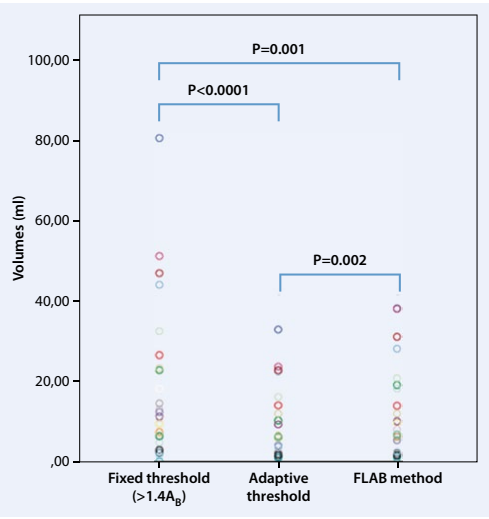


Fig. 2 ◀ Segmented volumes on PET images acquired at 4 h using the fixed threshold (≥1.4 A_B), adaptive threshold and FLAB methods. A_B activity of the background, *FLAB* fuzzy locally adaptive Bayesian

Image analysis

Analysis of image contrast at 2, 3 and 4 h

Images contrast was defined as the ratio between the maximum tumour activity (A_T) and the background activity (A_B). This ratio was named the tumour-to-background ratio ($R_{T/B}$). Analysis of variance (ANOVA) was performed for ratio comparison ($p<0.05$ significance level).

Comparison of three automatic FMISO volumes segmentation methods

The first method was that most commonly used in FMISO studies, i.e. the fixed threshold method. The FMISO volume was defined by all voxels with an activity ≥1.4 A_B [3, 7, 11, 17].

The second was an adaptive threshold method based on $R_{T/B}$. Phantom studies were performed to determine the adaptive threshold parameters appropriate for the PET/CT imaging device used in this study. The resulting threshold value was expressed as: threshold (%) =37.6+48.5/$R_{T/B}$ [8].

The third method, the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) method, corresponded to a stochastic algorithm [6]. This statistical segmentation approach combined with a fuzzy measure is particularly well-adapted to noisy and blurry PET images. Segmentation is performed with two or three classes, depending on tumour heterogeneity. The first step is an initialization of the spatial and noise model parameters: means and variances of each class are obtained with the fuzzy C means. The second step is an iterative estimation using the stochastic version of the expectation maximization. Thirdly, assuming each voxel may contain a mixture of classes, a fuzzy measure is added between the classes to account for the blur between regions.

For determination of A_T, A_B, $R_{T/B}$ and FMISO volumes according to the first and the second methods, PET data were transferred to the PMOD software (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland).

A quantitative comparison between the volumes obtained with the three different methods was performed using a Wilcoxon signed-rank test ($p<0.05$ significance level).

The tumour volumes manually delineated on the FMISO-PET/CT images were also measured and the hypoxic fraction (HF)—defined as the ratio between the FMISO and CT volumes—was subsequently calculated for each method.

Results

In 1 patient, no hypoxia was observed. In 8 patients, hypoxia was observed in the primary tumour and nodes; 2 patients had hypoxia in the primary tumour only and 4 patients in the nodes only.

Analysis of contrast at 2, 3 and 4 h

The calculated mean $R_{T/B}$ values were 2.5 (ranging from 1.7 to 2.9), 3 (range 2–4.5) and 3.4 (range 2.3–6.1) for images acquired at 2, 3 and 4 h post-injection, respectively. These ratios differed significantly from each other ($p=0.003$) as shown in ◘ **Fig. 1**.

Comparison of automatic segmentation methods

The FMISO volumes at 4 h, segmented using the three studied methods of segmentation, are summarized in ◘ **Fig. 2**. Mean FMISO volumes were 18.9 ml (range 0.1–81ml) with the fixed threshold method,

9.5 ml (range 0.9–33.1ml) with an adaptive threshold and 12.5 ml (range 0.9–38.4ml) with the FLAB method. The fixed threshold volumes differed significantly from adaptive threshold and FLAB volumes ($p<0.0001$ and $p=0.001$, respectively). Adaptive and FLAB volumes were also significantly different from each other ($p=0.002$). CT volumes were much larger, with a mean of 39.1 ml (range 1.2–116ml). The median HF values were 0.47 (0.1–1.93), 0.25 (0.11–0.75) and 0.35 (0.14–1.05) with the fixed threshold, the adaptive threshold and the FLAB method, respectively. The three automatic segmentation methods are illustrated in **Fig. 3**. No qualitative comparison between the three segmented volumes was performed because there was no mismatch between volumes. The volumes fitted into each other: hypoxic volumes were located inside CT volumes and adaptive or FLAB volumes were located inside the volumes defined using a fixed threshold (>1.4 A_B).

Discussion

Functional imaging and PET are being used increasingly to guide treatment and dose escalation in radiotherapy [5, 15]. The use of FMISO imaging to guide dose escalation in radiotherapy is challenging. Dosimetric studies have shown that dose escalation to FMISO volumes is possible with a boost of 10–20 Gy and is associated with improvements in the probability of tumour control [7]. Moreover, a recent study published by Zips et al. [19] demonstrated a strong correlation between local recurrence and FMISO images 1 and 2 weeks into radiotherapy. These early changes in FMISO images during radiotherapy could be promising for selection of the patients who would benefit from dose escalation.

However, up until now few data were available concerning the definition of hypoxic volumes for radiotherapy applications. Most studies employ visual image interpretation or a ratio of 1.2–1.4 to the background activity to define hypoxic volumes. To define a precise volume for radiotherapy planning, the contrast of the FMISO images is particularly important. Therefore, the first aspect of this study analysed the timing of image acquisi-

Abstract · Zusammenfassung

Strahlenther Onkol 2013 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00066-013-0454-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

B. Henriques de Figueiredo · T. Merlin · H. de Clermont-Gallerande · M. Hatt · D. Vimont · P. Fernandez · F. Lamare

Potential of [^{18}F]-Fluoromisonidazole positron-emission tomography for radiotherapy planning in head and neck squamous cell carcinomas

Abstract

Background and purpose. Positron-emission tomography (PET) with [^{18}F]-fluoromisonidazole (FMISO) permits consideration of radiotherapy dose escalation to hypoxic volumes in head and neck cancers (HNC). However, the definition of FMISO volumes remains problematic. The aims of this study are to confirm that delayed acquisition at 4 h is most appropriate for FMISO-PET imaging and to assess different methods of volume segmentation.

Patients and methods. A total of 15 HNC patients underwent several FMISO-PET/computed tomography (CT) acquisitions 2, 3 and 4 h after FMISO injection. Three automatic methods of PET image segmentation were tested: fixed threshold, adaptive threshold based on the ratio between tumour-derived and background activities ($R_{T/B}$) and the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) method. The hypoxic fraction (HF), which is defined as the ratio between the FMISO and CT volumes, was also calculated.

Results. The $R_{T/B}$ for images acquired at 2, 3 and 4 h differed significantly, with mean values of 2.5 (1.7–2.9), 3 (2–4.5) and 3.4 (2.3–6.1), respectively. The mean tumour volume, as defined manually using CT images, was 39.1 ml (1.2–116 ml). After 4 h, the mean FMISO volumes were 18.9 (0.1–81), 9.5 (0.9–33.1) and 12.5 ml (0.9–38.4 ml) with fixed threshold, adaptive threshold and the FLAB method, respectively; median HF values were 0.47 (0.1–1.93), 0.25 (0.11–0.75) and 0.35 (0.14–1.05), respectively. FMISO volumes were significantly different.

Conclusion. The best contrast is obtained at the 4-hour acquisition time. Large discrepancies were found between the three tested methods of volume segmentation.

Keywords
Computed tomography · Hypoxia · Imaging · Volume · Dose

Möglichkeiten der [^{18}F]-Fluormisonidazol-Positronenemissionstomographie für die Planung der Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel. Die Positronenemissionstomographie (PET) mit [^{18}F]-Fluoromisonidazol (FMISO) ermöglicht in der Strahlentherapie für Kopf-Hals-Tumore (KHT) eine Dosissteigerung auf hypoxische Volumina. Allerdings bleibt die Bestimmung der FMISO-Volumina problematisch. Ziel dieser Studie ist es, verschiedene Volumen-Segmentierungsmethoden zu beurteilen und zu bestätigen, dass eine verzögerte Aufnahme von 4 h das Beste für die FMISO-PET-Bildgebung ist.

Patienten und Methoden. Insgesamt 15 KHT-Patienten unterzogen sich mehreren Aufnahmen einer FMISO-PET/Computertomographie (CT) jeweils 2, 3 und 4 h nach FMISO-Injektion. Es wurden drei automatische Segmentierungsmethoden von PET-Bildern getestet: ein fester Schwellenwert, ein adaptiver Schwellenwert, basierend auf dem Verhältnis zwischen den tumorösen und den Hintergrundaktivitäten ($V_{T/H}$), sowie die „fuzzy-locally-adaptive-bayesian"-(FLAB-) Methode. Die hypoxische Fraktion (HF), die als das Verhältnis zwischen dem FMISO-Volumen und dem CT-Volumen definiert ist, wurde ebenfalls berechnet.

Ergebnisse. Die $V_{T/H}$ für Bilderaufnahmen nach 2, 3 und 4 h unterschieden sich mit einer mittleren Wert von jeweils 2,5 (1,7–2,9), 3 (2–4,5) und 3,4 (2,3–6,1) signifikant. Das mittlere, manuell mittels CT definierte Tumorvolumen betrug 39,1 ml (1,2–116). Nach 4 h ergaben sich mittlere FMISO-Volumina und eine mittlere HF von jeweils 18,9 ml (0,1–81) und 0,47 (0,1–1,93) mit dem festen Schwellenwert, 9,5 ml (0,9–33,1) und 0,25 (0,11–0,75) mit dem adaptiven Schwellenwert sowie 12,5 ml (0,9–38,4) und 0,35 (0,14–1,05) mit der FLAB-Methode. Die FMISO-Volumina waren signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung. Den besten Kontrast erhält man bei der 4-Stunden-Aufnahme. Zwischen den drei getesteten Segmentierungsverfahren wurden große Unterschiede festgestellt.

Schlüsselwörter
Computertomogaphie · Hypoxie · Bildgebung · Volumen · Dosierung

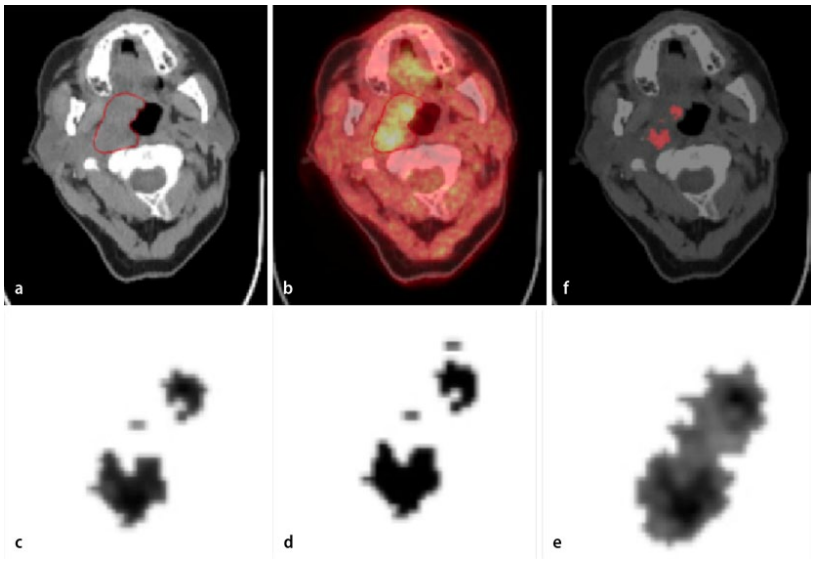


Fig. 3 ◀ Male patient with an oropharyngeal tumour. **a** Computed tomography (CT) with tumour volume manually delineated by the radiation oncologist outlined in *red*. **b** FMISO-PET/CT fusion. **c** Automatic segmentation based on the adaptive threshold method. **d** Automatic segmentation based on the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) method. **e** Automatic segmentation based on the fixed activity of the background (A_B) threshold of $1.4A_B$. **f** Fusion between CT and automatic segmentation based on the adaptive threshold. Volumes in **c** and **d** (adaptive threshold and FLAB method) are similar whereas the volume in **e** (1.4 A_B threshold) is larger

tion. Most FMISO publications have performed acquisitions 2–3 h after injection, essentially owing to practical constraints. However, a recent study reported optimal contrast at 4 h [1]. Our results confirm those of the latter study and show significantly improved image contrast at 4 h.

An important observation in our series is the large difference between the CT and FMISO-PET volumes, irrespective of segmentation method. CT volumes correspond to the total tumour volume, while FMISO-PET volumes represent the hypoxic part only. In our study, PET volumes are reduced by a factor of 2–4 compared to CT volumes. This large volume reduction is in agreement with previous results published by Dirix et al. [3] reporting a mean hypoxic volume (with FMISO) of 4.1 ml for a CT-defined tumour volume of 33.6 ml.

Large discrepancies were observed between the three tested methods of segmentation. The volumes obtained using a fixed threshold are twice as big as those obtained with an adaptive threshold. The FLAB method leads to intermediate volumes. In the absence of a correlation with a histological gold standard, it is difficult to draw conclusions from these results and to the best of our knowledge, no series has yet evaluated the correlation between hypoxia imaging volumes and surgical specimens. Most data concern Eppendorf electrodes, which can indicate hypoxic areas but cannot give a precise measure of the hypoxic volume. An alternative to surgical approaches is the use of a synthetic Monte Carlo-based simulated PET image with known tumour volumes. A previous series, with realistically simulated cases of HNSCC and lung cancer, also studied different segmentation methods (fixed/adaptive threshold and FLAB method) [10]. These simulations were performed for fluorodeoxyglucose (FDG) PET images but with low contrast ratios (up to 1.8:1) similar to those found in FMISO images. The volume errors measured in this study uing simulated PET images were smallest for the FLAB method, which demonstrates the superiority of this method to the fixed or adaptive threshold approaches in terms of tumour volume delineation. This observation suggests that for a clinical application in radiotherapy with FMISO-PET imaging, the use of the FLAB segmentation method is more appropriate than fixed or adaptive threshold approaches.

An alternative to this problematic segmentation of FMISO volumes could be a dose escalation strategy based on dose painting by numbers (DPBN) [2, 18]. DPBN is a prescription of the radiation dose based on mathematical transformation of the image voxel intensities. Despite the fact that DPBN is more complex to implement in practice and requires further investigation for its clinical validation, the method seems promising; biological reality is not white or black, hypoxia or no hypoxia—the biological reality is a gradient of microscopic phenomena and tumour cell oxygenation.

Moreover, despite a recent study published by Okamoto et al. [13] that demonstrated good reproducibility of FMISO-PET imaging, a previous study published by Nehmeh et al. contradicts this and shows changes in the spatial distribution of tumour hypoxia [11]. One explanation for these discrepancies could be acute hypoxia induced by acute vessel modifications [9]. Planning of dose escalations for this time-dependent vessel modification could lead to erroneous radiotherapy planning and more studies are thus needed.

Hypoxia is a dynamic phenomenon with the potential to change during radiotherapy because of radioinduced reoxygenation; several studies with repeated FMISO-PET before and during radiotherapy found decreases in hypoxia and hypoxic subvolumes between the first and

second PET examinations [3, 4, 16]. The question to answer is whether the dose escalation must be delivered to the initial hypoxic volume, or whether it must change according to the variability of hypoxic areas during radiotherapy. The latter scenario would lend favour to the notion of adaptive dose painting.

Conclusion

FMISO-PET imaging in HNSCC allows consideration of dose escalation to hypoxic volumes. The best image contrast is obtained at the 4 h acquisition. However, the definition of precise hypoxic volumes remains problematic for the radiation oncologist and important differences were found between the segmentation methods tested here. Before its clinical use in radiotherapy, additional analyses of histological and autoradiography data, as well as investigations on small animals or simulated PET images are needed to determine the best method to use.

Corresponding address

B. Henriques de Figueiredo, M.D.
Department of Radiotherapy, Institut Bergonié
229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux Cedex
France
b.henriques@bordeaux.unicancer.fr

Funding. No funding was received for this study.

Acknowledgements. The authors thank Pippa McKelvie-Sebileau for medical editorial assistance in English.

Compliance with ethical guidelines

Conflict of interest. B. Henriques de Figueiredo, T. Merlin, H. de Clermont-Gallerande, M. Hatt, D. Vimont, P. Fernandez and F. Lamare state that there are no conflicts of interest.

All studies on humans described in the present manuscript were carried out with the approval of the responsible ethics committee and in accordance with national law and the Helsinki Declaration of 1975 (in its current, revised form). Informed consent was obtained from all patients included in studies.

References

1. Abolmaali N, Haase R, Koch A et al (2011) Two or four hour [^{18}F]FMISO-PET in HNSCC. When is the contrast best? Nuklearmedizin 50(1):22–27
2. Bentzen SM, Gregoire V (2011) Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. Semin Radiat Oncol 21(2):101–110
3. Dirix P, Vandecaveye V, Keyzer F De et al (2009) Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with (18)F-FDG PET, (18)F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. J Nucl Med 50(7):1020–1027
4. Eschmann SM, Paulsen F, Bedeshem C et al (2007) Hypoxia-imaging with (18)F-Misonidazole and PET: changes of kinetics during radiotherapy of head-and-neck cancer. Radiother Oncol 83(3):406–410
5. Fodor A, Fiorino C, Dell'Oca I et al (2011) PET-guided dose escalation tomotherapy in malignant pleural mesothelioma. Strahlenther Onkol 187(11):736–743
6. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A et al (2009) A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. IEEE Trans Med Imaging 28(6):881–893
7. Hendrickson K, Phillips M, Smith W et al (2011) Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. Radiother Oncol 101(3):369–375
8. Henriques de Figueiredo B, Barret O, Demeaux H et al (2009) Comparison between CT- and FDG-PET-defined target volumes for radiotherapy planning in head-and-neck cancers. Radiother Oncol 93(3):479–482
9. Maftei C-A, Bayer C, Shi K, Vaupel P (2012) Intra- and intertumor heterogeneities in total, chronic, and acute hypoxia in xenografted squamous cell carcinomas. Detection and quantification using (immuno-)fluorescence techniques. Strahlenther Onkol 188(7):606–615
10. Le Maitre A, Hatt M, Pradier O et al (2012) Impact of the accuracy of automatic tumour functional volume delineation on radiotherapy treatment planning. Phys Med Biol 57(17):5381–5397
11. Nehmeh SA, Lee NY, Schröder H et al (2008) Reproducibility of intratumor distribution of (18)F-fluoromisonidazole in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(1):235–242
12. Nordsmark M, Bentzen SM, Rudat V et al (2005) Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. Radiother Oncol 77(1):18–24
13. Okamoto S, Shiga T, Yasuda K et al (2013) High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by 18F-Fluoromisonidazole PET for head and neck cancer. J Nucl Med 54(2):201–207
14. Overgaard J, Horsman MR (1996) Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. Semin Radiat Oncol 6(1):10–21
15. Pinkawa M, Holy R, Piroth MD et al (2010) Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer implementing molecular imaging with 18F-choline PET-CT to define a simultaneous integrated boost. Strahlenther Onkol 186(11):600–606
16. Popple RA, Ove R, Shen S (2002) Tumor control probability for selective boosting of hypoxic subvolumes, including the effect of reoxygenation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(3):921–927
17. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J et al (2006) Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. Clin Cancer Res 12(18):5435–5441
18. Thorwarth D, Eschmann S-M, Paulsen F, Alber M (2007) Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(1):291–300
19. Zips D, Zöphel K, Abolmaali N et al (2012) Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. Radiother Oncol 105(1):21–28

***Title Page (WITH Author Details)**

Title page

Hypoxia imaging with [18F]-FMISO-PET to guide dose escalation with intensity modulated radiotherapy in head-and-neck cancers

Authors

Bénédicte Henriques de Figueiredo, M.D.[1,2]
Christina Zacharatou, PhD [1]
Sigolène Galland-Girodet, M.D.[3]
Julie Benech, Ph.D.[3]
Henri De Clermont-Gallerande, M.D.[4]
Frédéric Lamare, PhD.[2, 3]
Mathieu Hatt, PhD[5]
Hélène Demeaux, M.D.[3]
Laurence Digue, M.D.[6]
Erwan De Mones del Pujol, M.D.[7]
Philippe Fernandez, M.D. PhD.[2,4,8]

(1) Department of Radiotherapy, Institut Bergonié, Bordeaux, F-33076 France; (2) INCIA UMR-CNRS 5287, Bordeaux, F-33076 France ; (3) Department of Radiotherapy, Hospital Haut-Lévêque, CHRU Bordeaux, F-33076 France ; (4) Department of Nuclear Medicine, Hospital Pellegrin, CHRU Bordeaux, F-33076 France ; (5) LaTIM INSERM U1101, Brest, France ; (6) Department of Clinical Oncology, Hospital Saint-André, CHRU Bordeaux, F-33076 France ; (7) Department of Oto-rhino-laryngology, CHRU Bordeaux, F-33076 France ; (8) University Bordeaux 2, F-33076 France.

Corresponding author

Bénédicte Henriques de Figueiredo, M.D.
Department of Radiotherapy, Institut Bergonié
229, cours de l'Argonne
33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 0033556333366 Fax : 0033556333376
Mail: b.henriques@bordeaux.unicancer.fr

Hypoxia imaging with [18F]-FMISO-PET to guide dose escalation with intensity modulated radiotherapy in head-and-neck cancers

Abstract

Purpose: Positron emission tomography (PET) with [^{18}F]-fluoromisonidazole ([^{18}F]-FMISO) provides a non-invasive assessment of hypoxia and allows considering dose escalation on hypoxic target volumes (HTV) for radiotherapy. The aim of this study is to prove the feasibility of dose escalation with volumetrically modulated arc-therapy (VMAT) guided by [^{18}F]-FMISO-PET for head-and-neck cancers (HNC).

Methods and materials: Ten patients with HNC underwent [^{18}F]-FMISO-PET before radiotherapy. HTVs were automatically segmented by using the Fuzzy Locally Adaptive Bayesian method. Two VMAT plans were retrospectively generated delivering 70 Gy and 79.8 Gy to planning target volumes defined by the macroscopic CTVs and by the HTVs, respectively. A dosimetric comparison was performed, based on calculations of tumour control probability (TCP), normal tissue complication probability (NTCP) for the parotid glands and uncomplicated tumour control probability (UTCP). NTCP values were also plotted against the mean dose (D_{mean}) of the parotid glands in order to determine a relation between the two parameters.

Results: The mean hypoxic fraction, defined as the volume ratio between the HTV and the macroscopic tumour volume defined on the planning CT, was 0.18. FMISO-guided dose escalation led to a mean increase of TCP by 18,1% ($p < 0.0001$), of NTCP for both parotids by 4.6% ($p < 0.0001$) and of UTCP by 8% ($p = 0.002$). Data of NTCP and D_{mean} to the

parotid glands could be fitted with a good determination coefficient (r^2= 0.999) according to the following equation: $NTCP = 0.04{D_{mean}}^2 - 0.46D_{mean} + 4.3$.

Conclusion: A dose escalation up to 79.8 Gy guided by [^{18}F]-FMISO-PET with VMAT seems feasible with improvement of TCP and without excessive increase of NTCP for the parotids. The use of an equation relating directly NTCP and D_{mean} to the parotids seems interesting for clinical practice.

Introduction

Despite radiation therapy with concurrent chemotherapy or targeted agents, patients with loco-regionally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma (HNSCC) have poor prognosis and loco-regional failure remains an important concern after irradiation. Most of these failures occur within the high dose irradiated volume (1). One explanation could be the presence of hypoxia within the tumour, which is known to increase radio-resistance. Indeed, previous series of clinical data have correlated poor survival rates with the presence of hypoxia (2) and *in vitro* experiments have shown that radiation doses must be multiplied by a factor of 3 to cause the same cytotoxic effects in hypoxic cells as compared to normoxic cells (3).

Recent improvements in imaging modalities and radiotherapy delivering techniques give us the possibility to identify biological heterogeneity inside the tumour and to deliver modulated and inhomogeneous radiation fields, following the concept of dose painting (4). [^{18}F]-FMISO-PET provides a non-invasive assessment of hypoxia with spatial cartography and allows considering dose escalation on hypoxic volumes for radiotherapy. The prognostic value of hypoxic tracer imaging is well known (5) and recent studies have demonstrated a

high reproducibility of tumour hypoxia evaluation performed by two [^{18}F]-FMISO-PET scans acquired within a 48-hours interval, which is a necessary condition for dose escalation in radiotherapy (6).

The aim of this study is to evaluate the impact of dose escalation guided by [^{18}F]-FMISO-PET imaging on tumour control probability (TCP), normal tissue complication probability (NTCP) for the parotid glands and uncomplicated tumour control probability (UTCP). To this end, clinical data of 10 patients treated by radiation therapy, and who had a [^{18}F]-FMISO-PET examination performed immediately before irradiation, were analysed. Two VMAT treatment plans were generated and compared. The first plan followed the conventional 70 Gy regimen, delivered to the Gross Tumour Volume (GTV) in 35 fractions of 2 Gy. The second plan assumed a dose escalation of 79.8 Gy in the hypoxic volume, delivered in 35 fractions of 2.28 Gy.

Materials and methods

Patient group

From June 2009 to July 2012, 15 patients with loco-regionally advanced HNSCC, selected for radiation therapy, were prospectively enrolled in a clinical trial assessing the prognostic value of [^{18}F]-FMISO PET imaging. For ten patients treated by exclusive radiotherapy with a radiation dose of 70 Gy with or without concurrent chemotherapy or cetuximab, a retrospective dose escalation study was performed. No induction treatment was performed and before radiotherapy patients underwent [^{18}F]-FMISO PET imaging. This study was approved by the institutional review board and the French health authority.

Image acquisition and target volume definition

Imaging protocols and modalities of definition of the hypoxic target volume (HTV) were previously reported (7). In summary, for CT simulation patients were immobilized with a customized thermoplastic mask and data were acquired with a slice thickness of 3 mm after iodinated contrast injection. [^{18}F]-FMISO-PET/CT was performed 4 hours after intravenously injection of 3.7 MBq/Kg of [^{18}F]-MISO in 3-dimensional mode on a PET/CT integrated system (Discovery RX, GE Medical System). Static emission scans were acquired with a single bed position of 10 minutes centred on the tumour region. CT images were acquired (120 kV, 80 mAs) for attenuation correction and anatomical localisation. Emission data were reconstructed using a 3D OSEM algorithm with attenuation and scatter corrections. The field of view was 300 x 300 x 154 mm with a matrix of 256 x 256 x 47 and a voxel size of 1,1719 x 1,1719 x 3,27 mm.

For the target volume definition, CT simulation and PET/CT were registered using a rigid algorithm. Conventional target volumes were manually delineated by the radiation oncologist on CT simulation. The CTV_1 corresponded to the low risk volume and was delineated following the guidelines proposed by Gregoire *et al* (8). The CTV_2 encompassed the macroscopic tumour volume of the primary tumour and the metastatic lymph nodes. The HTV was defined on [^{18}F]-FMISO-PET with, the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) method (9), which is an automatic segmentation method. This statistic algorithm combined with a fuzzy measure is particularly adapted to noisy and blurry PET images. The HTV could concern the primary lesion or lymph nodes. A 3 mm isotropic margin was added to each CTV and HTV to create the respective planning target volumes (PTV_1, PTV_2 and PTV_3). A subtraction of 5-mm-wide build-up region from PTV was realized. The spinal cord, brainstem, parotid glands, mandible and oral cavity were outlined as organs at risk (OAR) on

CT simulation. For spinal cord and brainstem, an additional isotropic margin of 3 mm was defined to obtain the corresponding planning at risk volumes (PRV).

Dose prescription and treatment planning

For each patient, two RapidArc plans (Varian Medical System) were retrospectively calculated by the same radiophysicist using the Eclipse treatment planning software (Helios, Varian Medical System) with the Analytic Anisotropic Algorithm v.10. For the first plan, 56 Gy and 70 Gy were prescribed to the PTV_1 and PTV_2, respectively, in simultaneous integrated boost (SIB) with 35 fractions of 1.6 Gy and 2 Gy. For the second plan, the SIB was calculated in order to deliver 56 Gy, 70 Gy and 79.8 Gy to the PTV_1, PTV_2 and PTV_3 in 35 fractions of 1.6 Gy, 2 Gy and 2.28 Gy, respectively. For each plan, two arcs were used.

The optimization process was undertaken by decreasing as much as possible the dose to the OARs without compromising PTV coverage. 95% of the PTV was to receive at least 95% of the prescribed dose with a global dose maximum below 107% of the prescription dose. The OAR dose constraints were as follows: the maximal dose (D_{max}) to the PRV of the spinal cord had to be ≤ 45 Gy, the D_{max} to the PRV of the brainstem ≤ 54 Gy and the mean dose (D_{mean}) to the parotids ≤ 26 Gy. For the oral cavity, the dose received by 80% of the volume had to be less than 20 Gy, the dose received by 45% of the volume less than 30 Gy and the dose received by 25% of the volume less than 45 Gy.

TCP calculation

The TCP was calculated using the linear-quadratic model (10) and adapted radiobiological parameters for HNC (11, 12). To calculate adequate TCP for each target volumes, supplementary volumes were created: the PTV_1-PTV_2, corresponding only to the microscopic disease and the PTV_2-PTV_3, corresponding to the macroscopic and well

oxygenated disease. For PTV_1-PTV_2 and PTV_2-PTV_3, the following parameters of radio-sensitivity were used: $\alpha/\beta=12$, with α given by a Gaussian distribution with a mean value $\alpha_{mean}=0.47$ Gy^{-1} and a standard deviation $\sigma_\alpha=0.08$. For the hypoxic PTV_3, α and α/β were corrected using an oxygen enhancement ratio (OER) of 1.5 (13). The proliferation effect was also included with a potential doubling time of 3 days, a kick-off time of 30 days and a total treatment time of 47 days. Finally, two different clonogenic cell densities were used for macroscopic and microscopic disease, namely 10^7 clonogens/cm^3 for PTV_2-PTV_3 and PTV_3 and 10^5 clonogens/cm^3 for PTV_1-PTV_2 (14).

NTCP calculation

For the parotid glands, the NTCP was calculated using the Lyman model (15, 16), which relates, for a uniform irradiation, the NTCP, the dose and the volume according to the following equations :

$$NTCP(\mu) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{s(\mu-\mu_{50})} \exp\left(-\frac{u^2}{2}\right) du$$

where $\mu_{50} = D_{50}$ is the dose that would result in 50% complication probability after five years for a uniform irradiation, $s = (m \cdot \mu_{50})^{-1}$ is the slope of the curve, and

$$\mu = D_{eff} = \left[\sum_i v_i \, {D_i}^{1/n}\right]^n$$

is the effective dose, defined by Mohan *et al.*, which reduces the inhomogeneous dose distribution to an effective uniform dose (17). D_i is the dose corresponding to volume v_i in the differential DVH, with n representing the volume effect (comprised between 0 and 1, it will be low for a serial OAR and high for a parallel OAR).

A recent update of the salivary toxicity with IMRT and measurements of the salivary flow allows to estimate D_{50}, n and m: D_{50} = 39.4 Gy, m = 0.42 and n = 1.13 (18).

UTCP calculation

To assess the therapeutic ratio, UTCP was calculated using the following equation:

$$UTCP = TCP \times (1\text{-}NTCP_{right\ parotid}) \times (1\text{-}NTCP_{left\ parotid})$$

Finally, TCP, NTCP and UTCP were compared with bilateral t-test ($p < 0,05$).

Results

Patient characteristics

All patients were male with a median age of 55.5 years (48-77). Of the 10 patients, six presented an oropharyngeal carcinoma and four a hypopharyngeal tumour. All were inoperable stages III-IV with: T1 (n=1), T2 (n=3), T3 (n=5), T4 (n=1), N1 (n=0), N2a (n=0), N2b (n=1), N2c (n=8) and N3 (n=1). For five patients, hypoxia was observed in the primary tumour and nodes, for two in the primary tumour only, and for three in the nodes only.

Table 1 summarizes the volumes of the different target volumes. The mean volumes of CTV_1 (receiving 56 Gy), CTV_2 (receiving 70 Gy) and HTV (receiving 79.8 Gy) were 415 cm^3 (309.1-518.4), 133.1 cm^3 (74.3-229.4) and 22.4c m^3 (3.8-46.6), respectively, corresponding to 579.8 cm^3 (405.8-700.4), 200.4 cm^3 (87.2-319.3) and 45.8 cm^3 (12.5-95.6) for PTV_1, PTV_2 and PTV_3 respectively. The mean hypoxic fraction (HF) defined as the volume ratio between the HTV and the CTV_2 was 0.18 (0.05-0.57).

DVH comparison

The mean DVHs for the 10 patients and the two plans are represented in the Figure 1. We found that VMAT allows dose escalation on HTV with good target coverage and without

excessive increase of dose to the OARs. Indeed, the mean doses received by 95% of the PTV_1 and PTV_2 were respectively 96.9% and 95.5% for the first plan and 97.2% and 96.8% for the second plan. For the second plan, the mean dose received by 95% of the PTV_3 was 96.3%. The constraints to the spinal cord and the brainstem were always respected. The doses to the parotid glands and the oral cavity are summarized in the Table 2. For six patients, the D_{mean} to the ipsilateral parotid gland exceeded 26 Gy for both plans due to the location of the tumour in area adjacent to the parotid gland. The mean D_{mean} for the first and the second plan were 22.7 Gy and 25.5 Gy for both parotids, 24.4 Gy and 27.4 Gy for the right parotid and 21.1 Gy and 23.6 Gy for the left parotid. For the oral cavity, the mean D_{mean} were 25.5 Gy and 27.3 Gy for the first and second plan, respectively. The constraints for the oral cavity (D80%, D45% and D25%) were respected except for two patients in the first plan and three patients in the second plan. Figure 2 illustrates target volumes and dosimetries for two patients.

TCP, NTCP and UTCP results

The TCP, NTCP and UTCP results are presented in the Table 3. The mean TCPs were 43.8 ± 7.5 and 61.9 ± 5.2% for the first and second plan respectively with a mean increase of TCP of 18.1% with guided boost on hypoxic volumes ($p < 0{,}0001$). For the right parotid, the dose escalation led to a mean increase of NTCP of 5.7% with a mean NTCP of 18.1% and 23.8% in the first and the second plan, respectively ($p = 0{,}005$). For the left parotid, the mean increase of NTCP was 3.4% (NTCP of 13.1% and 16.6% in the first and the second plan, respectively, $p < 0{,}0001$). For both parotids, the mean NTCP were 15.6 ± 6.7% and 20.2 ± 9.6% leading to an increase of 4.6% ($p < 0{,}0001$). Finally, the mean UTCPs were 31.6 ± 8% and 39,6 ± 9% for the first and the second plan, respectively leading, to an improvement of the UTCP of 8% ($p = 0{,}002$) with dose escalation.

Modelling of the relation between NTCP and D_{mean} to the parotids

The determination of NTCP is not easy in routine clinical practice since complicated manipulations of DVH and effective volumes are required. It therefore seemed interesting to study the correlation between NTCP and D_{mean} to the parotid gland. For this purpose, NTCP values were plotted against D_{mean} values to the parotid gland (Figure 3) and the data could be fitted with a very good determination coefficient (r^2= 0.999) according to the following equation:

$$y = 0.04x^2 - 0.46x + 4.3$$

where y = NTCP of the parotid gland and $x = D_{mean}$ to the parotid gland.

Discussion

In our dosimetric study, we used [^{18}F]-FMISO-PET to guide dose escalation on hypoxic volumes. This dose escalation to 79.8 Gy with VMAT appears feasible without excessive increase of the dose to the OARs and particularly to the parotid glands and the oral cavity. The mean increase of TCP was 18.1% whereas the mean increase of NTCP for parotid glands remained moderate with a value of 4.6%. The therapeutic ratio was also in favour of dose escalation with an improvement of 8%. However, these results have to be interpreted with caution because of uncertainties in radiobiological parameters and models. Parameter values are often issued from old *in vitro* experiments with a large range of results expressing the radiosensitivity of HNC and the OER or the clonogenic cell densities. Moreover, updates

with a robust assessment of clinical toxicities and irradiated volumes must be performed to provide more accurate NTCP estimates.

Our results in term of TCP could appear low with TCPs of 43.8% and 61.9% for plans of 70 Gy and 79.8 Gy, respectively, but they are in agreement with the poor prognosis of HNC as reported by Pignon *et al.* in a previously. In this meta-analysis, overall survival at 2 and 5 years after radiotherapy without chemotherapy was 50% and 30% (19). A dose escalation on hypoxic volumes can clearly improve outcome of patients with HNC. Indeed, TCP was increased by 18.1% in our series and by 14% in a previous dosimetric study by Thorwarth, who compared a conventional IMRT and a hypoxia dose painting IMRT treatment (20). Given the ability to spare OARs with IMRT, the maximum OARs tolerated doses and the recommended PTV doses for dose escalation in HNC are yet to be determined. Our results suggest that the boost dose in the hypoxic volumes could be further increased without excessive parotid toxicity. However, there is a lack of clinical data to confirm this. Only one group has published clinical results on a phase I trial of PET guided dose escalation in HNC (21). The tracer was [^{18}F]-FDG. Two dose levels were evaluated to a median total dose of 80.9 Gy (biological equivalent dose of 91 Gy) or 85.9 Gy (biological equivalent dose of 102 Gy). Finally, the maximal tolerated dose was fixed to 80.9 Gy considering high rates of late mucosal ulcers at the dose level of 85.9 Gy. Preliminary results show local, regional controls and freedom from distant metastasis at 2 years to be 95%, 93% and 68%, respectively. It is difficult to extrapolate these results to [^{18}F]-FMISO-PET guided dose escalation because [^{18}F]-FDG is not a specific tracer and the biological target volume (BTV) defined by [^{18}F]-FDG-PET is probably larger than the BTV defined by [^{18}F]-FMISO-PET. Other alternatives should be explored to increase complication-free local control in hypoxia guided dose escalation, such as the use of radiosensitizers. Nimorazole, which had previously shown improvement in local control and disease-free survival could be interesting (22, 23).

Hypoxic volumes defined on a [^{18}F]-FMISO PET performed before treatment are known to have a prognostic value (5, 24–26). However, a recent publication by Zips *et al.* showed very interesting results (27). For 25 patients with HNC, four [^{18}F]-FMISO PET were repeated before and during radiotherapy (at 8-10 Gy, then at 18-20 Gy and at 50-60 Gy). The strongest correlation between local control and [^{18}F]-FMISO imaging was found for the imaging performed at 10 Gy. Patients with the worst prognosis presented a high increase of their hypoxic volume between the baseline imaging and the imaging performed at 10 Gy. A [^{18}F]-FMISO PET performed during the first two weeks of treatment appears also probably more appropriate to select patients for a dose escalation. One explanation of this surprising result could be the existence of different re-oxygenation profiles. In very poorly perfused regions, tracer delivery and wash-out could be disturbed and it is possible that after a few radiotherapy fractions, perfusion improvement leads to a better delivery tracer and reveals previously neglected hypoxic areas. These results are in agreement with a kinetic analysis of dynamic [^{18}F]-FMISO PET published by Thorwarth *et al.* (28).

Finally, the use of an equation relating directly NTCP and D_{mean} to the parotids seems very useful for clinical practice. This equation provides only an approximation of the NTCPs and should be validated in a more extensive study. As the determination of NTCP from DVH is too complex for routine clinical practice, the use of this equation could permit the generalization of NTCP use and an easy way to biologically assess the proposed dosimetries.

Conclusion

A dose escalation to 79.8 Gy guided by [^{18}F]-FMISO-PET and with VMAT treatment delivery seems feasible, indicating a significant increase in TCP without an excessive increase

in the NTCP of parotid glands. Clinical trials are needed to confirm these theoretical results. The use of an equation relating directly NTCP and D_{mean} to the parotids seems interesting for clinical practice.

References

1. Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN, *et al.* Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;55:312–321.

2. Nordsmark M, Bentzen SM, Rudat V, *et al.* Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2005;77:18–24.

3. Overgaard, Horsman. Modification of Hypoxia-Induced Radioresistance in Tumors by the Use of Oxygen and Sensitizers. *Semin. Radiat. Oncol.* 1996;6:10–21.

4. Ling CC, Humm J, Larson S, *et al.* Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;47:551–560.

5. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, *et al.* Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2006;12:5435–5441.

6. Okamoto S, Shiga T, Yasuda K, *et al.* High Reproducibility of Tumor Hypoxia Evaluated by 18F-Fluoromisonidazole PET for Head and Neck Cancer. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2013;54:201–207.

7. Henriques de Figueiredo B, Merlin T, de Clermont-Gallerande H, *et al.* Positron Emission Tomography for Radiotherapy Planning in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Röntgengesellschaft Al*. Epub ahead of print.

8. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, *et al.* Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2000;56:135–150.

9. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, *et al.* A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2009;28:881–893.

10. Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys. Med. Biol.* 1993;38:653–666.

11. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JM, *et al.* Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989;16:831–843.

12. Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L, *et al.* Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2003;69:267–275.

13. Carlson DJ, Stewart RD, Semenenko VA. Effects of oxygen on intrinsic radiation sensitivity: A test of the relationship between aerobic and hypoxic linear-quadratic (LQ) model parameters. *Med. Phys.* 2006;33:3105–3115.

14. Strigari L, D'Andrea M, Abate A, *et al.* A heterogeneous dose distribution in

simultaneous integrated boost: the role of the clonogenic cell density on the tumor control probability. *Phys. Med. Biol.* 2008;53:5257–5273.

15. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res. Suppl.* 1985;8:S13–19.

16. Cheung MR, Tucker SL, Dong L, *et al.* Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;67:1059–1065.

17. Mohan R, Mageras GS, Baldwin B, *et al.* Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. *Med. Phys.* 1992;19:933–944.

18. Dijkema T, Raaijmakers CPJ, Ten Haken RK, *et al.* Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78:449–453.

19. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, *et al.* Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355:949–955.

20. Thorwarth D, Eschmann S-M, Paulsen F, *et al.* Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;68:291–300.

21. Madani I, Duprez F, Boterberg T, *et al.* Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2011;101:351–355.

22. Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP, *et al.* Misonidazole combined with split-course

radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989;16:1065–1068.

23. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, *et al.* A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 1998;46:135–146.

24. Eschmann S-M, Paulsen F, Reimold M, *et al.* Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2005;46:253–260.

25. Kikuchi M, Yamane T, Shinohara S, *et al.* 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Nucl. Med.* 2011;25:625–633.

26. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, *et al.* Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006;24:2098–2104.

27. Zips D, Zöphel K, Abolmaali N, *et al.* Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2012;105:21–28.

28. Thorwarth D, Eschmann S-M, Scheiderbauer J, *et al.* Kinetic analysis of dynamic 18F-fluoromisonidazole PET correlates with radiation treatment outcome in head-and-neck cancer. *BMC Cancer.* 2005;5:152.

Figure Legends:

Figure 1: Mean Dose-Volume Histograms (DVHs) over the 10 patients with 70 Gy plans in solid lines and 79.8 Gy plans in dotted lines

Figure 2: Examples of target volumes (1A and 2A) and dosimetries (70 Gy-plans in 1B and 2B and 79.8 Gy-plans in 1C and 2C) : CTV_1 (pink), CTV_2 (red), HTV (orange), PTV_1 (dark blue), PTV_2 (light blue) and PTV_3 (green).

Figure 3: Relation between NTCP and D_{mean} to the parotid

NTCP were plotted against the D_{mean} for both plans and the 40 parotids assessed in our study. The function modelling the dispersion of the points is represented in solid line.

Table 1: Target volume characteristics

Table 2: Doses to the OARs

Table 3: TCP, NTCP and UTCP for the two plans

Table 1

Table 1: Target volume characteristics

Patient	CTV_1 (cm^3)	CTV_2 (cm^3)	HTV (cm^3)	HF	PTV_1 (cm^3)	PTV_2 (cm^3)	PTV_3 (cm^3)
1	465,9	124	31,7	0,26	671,6	197,2	57,6
2	518,4	201,6	29,6	0,15	700,4	292,1	63,4
3	465	192,1	32,6	0,17	642,8	274,5	70,6
4	306,7	74,3	42,4	0,57	405,8	87,2	60,2
5	315,4	49,3	3,8	0,08	495,1	92	12,5
6	468	130,2	14,6	0,11	668	210,7	30,1
7	471,8	229,4	46,6	0,2	614,8	319,3	95,6
8	421,3	89,7	7,9	0,09	588,7	146,5	20,3
9	408,1	159	8,3	0,05	559	248,6	27,2
10	309,1	81,6	6,9	0,08	451,6	136,1	20,5
Mean (±SD)	415 ± 78	$133,1 \pm 60,8$	$22,4 \pm 15,9$	$0,18 \pm 0,15$	$579,8 \pm 100,2$	$200,4 \pm 83,1$	$45,8 \pm 27,4$

1

Table 2

Table 2: Doses to the OARs

Patient	Right Parotid D_{mean} (Gy)		Left Parotid D_{mean} (Gy)		Oral Cavity D80% (Gy)		Oral Cavity D45% (Gy)		Oral Cavity D25% (Gy)	
	Plan 70 Gy	Plan 79,8 Gy	Plan 70 Gy	Plan 79,8 Gy	Plan 70 Gy	Plan 79,8 Gy	Plan 70 Gy	Plan 79,8 Gy	Plan 70 Gy	Plan 79,8 Gy
1	27,6	33,7	18,9	21,7	7,9	12,3	13,9	28,9	22,9	32,6
2	27,1	28,4	22	24,7	19,3	21,7	40,4	39,1	53,1	53,3
3	30,1	35	22,5	23,4	18	19	38,2	37,7	51	51,9
4	23	24,7	29,1	31,8	13	10,4	22	22,1	35,6	36,2
5	16,5	18,9	19,3	22,4	13,4	14,4	18,6	20,6	24,7	25,6
6	19,3	20	21	23,8	16,2	16,2	26,3	25,1	35,3	33,7
7	21,3	25,5	17,1	22,1	5,3	6	14,4	19,7	23,4	26,3
8	20,5	22,1	17,7	18,6	11,7	15	22,4	27,2	29,3	33,7
9	32,2	38	20,1	22,4	12	14,7	20,9	22,8	31,3	32,7
10	26	28	22,8	24,9	14,7	18	28	30,8	40	41,2
Mean (±SD)	24,4 ± 5	27,4 ± 6,5	21,1 ± 3,4	23,6 ± 3,4	13,2 ± 4,3	14,8 ± 4,5	24,5 ± 9	27,4 ± 6,8	34,7 ± 10,8	36,7 ± 9,5

1

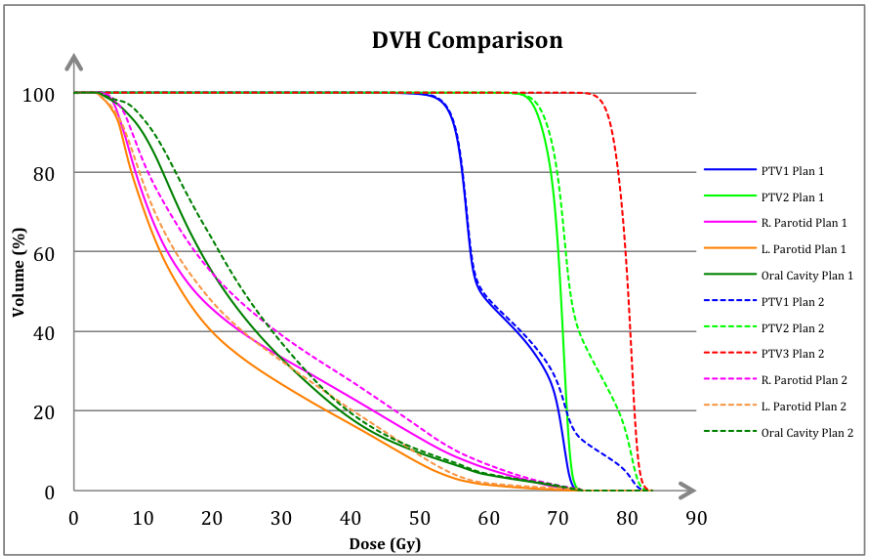
Table 3

Table 3: TCP, NTCP and UTCP for the two plans

	TCP (%)		$NTCP_{right\ parotid}$ (%)		$NTCP_{left\ parotid}$ (%)		UTCP (%)	
Patient	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**	**Plan 70 Gy**	**Plan 79,8 Gy**
1	43,7	61,3	22,6	35,1	10,4	13,5	30,3	34,4
2	43,2	59,7	21,5	23,9	13,9	17,8	29,2	37,3
3	38,5	50,1	27,2	38,5	14,6	16	24	25,9
4	43,9	61,6	15,1	17,8	25	30,7	27,9	35,1
5	52,6	68,7	7,8	10,1	10,6	14,4	43,4	52,9
6	47,8	64,3	10,7	11,5	12,8	16,5	37,3	47,5
7	41,6	58	12,9	19	8,2	13,6	33,3	40,6
8	50,3	66,2	11,7	13,8	8,8	9,8	40,5	51,5
9	26,4	62,7	31,4	45	11,5	14,5	16,5	29,5
10	49,8	66,2	19,9	23,5	15,1	18,4	33,9	41,3
Mean (±SD)	43,8 ± 7,5	61,9 ± 5,2	18,1 ± 7,7	23,8 ± 12	13,1 ± 4,8	16,5 ± 5,6	31,6 ± 8	39,6 ± 9

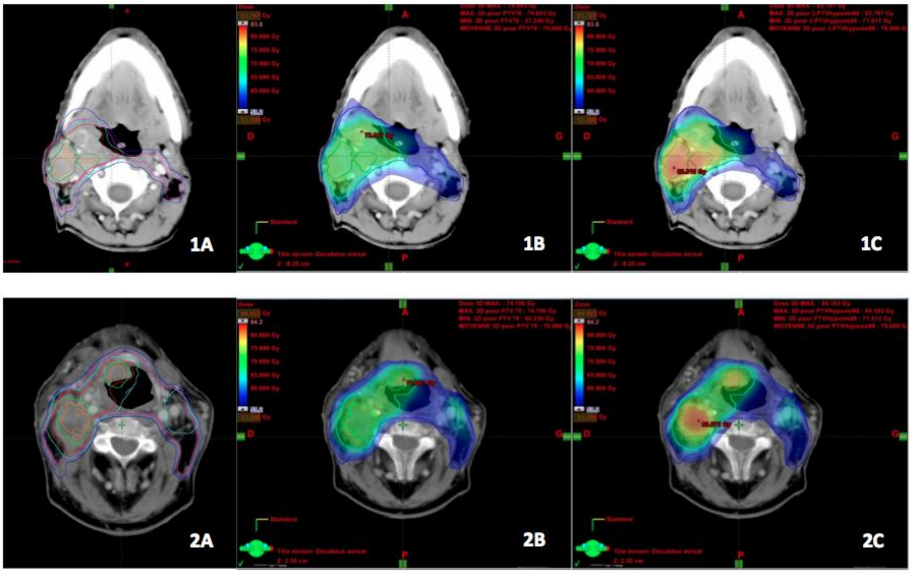
1

Figure 1
Click here to download Figure: Figure 1.docx



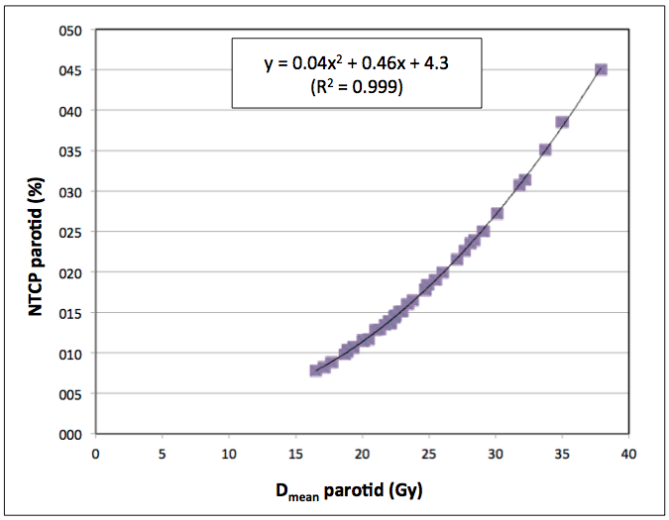
1

Figure 2
Click here to download Figure: Figure 2.docx



1

Figure 3
Click here to download Figure: Figure 3.docx



1

Annexe 3 – Synopsis du protocole PULMOTEP

EVALUATION DE L'APPORT DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS COUPLEE AU SCANNER (TEP-TDM) AU FLUORODEOXYGLUCOSE MARQUE AU FLUOR 18 (^{18}F-FDG) SYNCHRONISEE A LA RESPIRATION, A LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES (CBNPC)

Acronyme : PULMOTEP

Code promoteur : CHUBX 2011/01

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Version n°1.1 du 16/06/2011

Promoteur :

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12, rue Dubernat
33 400 Talence
FRANCE

Investigateur principal :

Docteur Philippe FERNANDEZ
PU-PH
Service de Médecine Nucléaire
Pôle d'imagerie
CHU de Bordeaux
Tel : 05-56-79-55-40
Courriel : philippe.fernandez@u-bordeaux2.fr

Unité de vigilance de la recherche clinique :

Docteur Françoise HARAMBURU
Centre régional de pharmacovigilance
Hôpital Pellegrin-CHU de Bordeaux
33076 Bordeaux cedex
Tél. : 05 56 98 16 07 - Fax : 05 57 57 46 60
Courriel : francoise.haramburu@u-bordeaux2.fr

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 1.0 du 16/11/2010 du protocole-type de la DIRC Sud-Ouest Outre Mer

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur Principal
Docteur Philippe FERNANDEZ
PU-PH
Service de Médecine Nucléaire
Pôle d'imagerie
CHU de Bordeaux
Tel : 05-56-79-55-40/ Fax : 05-56-79-61-79
Courriel : philippe.fernandez@u-bordeaux2.fr

Co-investigateurs
Médecine Nucléaire
Docteur Henri de CLERMONT-GALLERANDE
MCU-PH
Service de Médecine Nucléaire
Pôle d'imagerie
CHU de Bordeaux
Tel : 05-56-79-55-40 / Fax : 05-56-79-61-79
Courriel : henri.de-clermont-galleran@chu-bordeaux.fr

Radiothérapie
Docteur Renaud TROUETTE
PH
Service d'oncologie médicale et de radiothérapie
Pôle oncologie-radiothérapie et soins palliatifs
CHU de Bordeaux
Tel : 05-56-79-58-08 / Fax : 05-56-79-58-96
Courriel : renaud.trouette@chu-bordeaux.fr

Docteur Bénédicte HENRIQUES DE FIGUEIREDO
Equipe CNRS INCIA 5287
Courriel : bhenriques@bergonie.org

Pneumologie

Docteur Juliette MATHIAUX
Service de pneumologie
Pôle cardio-thoracique
CHU de Bordeaux
Courriel : juliette.mathiaux@chu-bordeaux.fr

Collaborateurs scientifiques
Physique Médicale
Jérôme CARON
Département de Radiothérapie
Institut Bergonié
Courriel : caron@bergonie.org

Julie BENECH
Service d'Oncologie médicale et Radiothérapie
Pôle d'Oncologie
CHU de Bordeaux
Courriel : julie.benech@chu-bordeaux.fr

Frédéric LAMARE
Service de Médecine Nucléaire
Pôle d'imagerie
CHU de Bordeaux
Courriel : frederic.lamare@chu-bordeaux.fr

Thibaut MERLIN
Service de Médecine Nucléaire
Pôle d'imagerie
CHU de Bordeaux

Radiopharmaciens
Docteur Julie MIGUEL
Docteur Joachim MAZERE
Laboratoire R&D des radiopharmaceutiques
Service de Médecine Nucléaire
Pôle d'imagerie, CHU de Bordeaux
Tel : 05-57-65-64-08
Courriel :
Joachim.mazere@chu-bordeaux.fr

Promoteur
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12 rue Dubernat
33 400 Talence
France

Responsable de la recherche au niveau du promoteur
Jean-Pierre LEROY - Directeur de la Recherche Clinique et de l'Innovation
Julie BOUSSUGE - Responsable du département « Promotion institutionnelle et communication »
Tél : 05 57 82 03 13 – Fax : 05 56 79 49 26
Courriel : julie.boussuge@chu-bordeaux.fr

- Attaché(e) de Recherche Clinique Promotion
Leila BOUKAMI

Tél. : 05 57 82 03 17 - Fax : 05 56 79 49 26
Courriel : leila.boukami@chu-bordeaux.fr

Attaché de recherche clinique
Sylvain LEDURE
Tel : 06.84.97.04.52 Fax : 05.56.79.61.79
Courriel : sylvain.ledure@chu-bordeaux.fr

Unité de vigilance de la recherche clinique
Centre régional de pharmacovigilance
Hôpital Pellegrin-CHU de Bordeaux
33076 Bordeaux cedex
Tél. : 05 56 98 16 07 / Fax : 05 57 57 46 60
Courriel : francoise.haramburu@u-bordeaux2.fr

Correspondant IBA Molecular Cis Bio
Mr Benoit Woessmer
General manager France-Benelux IBA
Molecular Cis Bio International
BP 32, 91192 Gif sur yvette Cedex
Tel : +33 06078068610
Courriel : benit.woessmer@iba-group.com

Synopsis

1. RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	**Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux** 12 rue Dubernat, 33 400 Talence Tel : 05 56 79 47 98 Fax : 05 56 79 49 26
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	**Docteur Philippe FERNANDEZ** PU-PH Service de Médecine Nucléaire Pôle d'imagerie CHU de Bordeaux Courriel : philippe.fernandez@u-bordeaux2.fr
TITRE	Evaluation de l'apport de la tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP-TDM) au fluorodeoxyglucose marqué au fluor 18 (18F-FDG) synchronisée à la respiration, à la radiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Acronyme : PULMOTEP
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont fréquents représentant 10% des cancers en France et ont un pronostic très défavorable puisqu'ils se situent au premier rang des cancers en termes de mortalité. La radiothérapie peut intervenir dans leur prise en charge à différents stades : pour des stades très localisés en cas de co-morbidités contre-indiquant la chirurgie ou pour des stades loco-régionalement plus avancés ne permettant pas d'exérèse carcinologiquement complète. La radiothérapie des cancers pulmonaires est cependant confrontée à plusieurs problèmes, à savoir un niveau de dose d'irradiation souvent insuffisant et des difficultés de définition des volumes tumoraux. L'inadéquation actuelle entre doses délivrées et doses potentiellement curatives est liée à l'importance des volumes tumoraux à irradier et à la grande radiosensibilité des tissus sains avoisinants et notamment des tissus sains pulmonaires. Le développement de nouvelles techniques de radiothérapie, comme la stéréotaxie extra-crânienne, devrait, cependant, permettre, en améliorant le positionnement du patient, d'augmenter les doses d'irradiation. La définition des volumes tumoraux de radiothérapie se doit donc d'être la plus précise possible. Celle-ci se fait classiquement sur des images scanograhiques mais la distinction entre tumeur, inflammation et atélectasie n'y est pas toujours aisée et une grande variabilité inter-observateur a été constatée dans la définition des volumes tumoraux en radiothérapie. Le scanner est par ailleurs souvent pris en défaut pour juger de l'envahissement ganglionnaire sur de simples critères morphologiques (taille, forme,..). La TEP-FDG ayant montré sa supériorité en termes de sensibilité et spécificité par rapport au scanner, son utilisation en vue de l'optimisation des volumes de radiothérapie parait intéressante. De nombreuses études ont rapporté l'impact de la TEP-FDG sur les volumes de radiothérapie. Malheureusement, l'ensemble de ces études manque d'un cadre

	méthodologique rigoureux. Plusieurs problèmes rencontrés lors d'un examen TEP doivent être résolus avant d'envisager son utilisation en radiothérapie thoracique. Les principaux problèmes rencontrés sont ceux du mouvement respiratoire, de l'effet de volume partiel et du choix de la méthode utilisée en vue de la segmentation des volumes fonctionnels. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier l'apport de la FDG-TEP-TDM 4D dans la planification de la radiothérapie des CBNPC, en utilisant différentes méthodes de correction du mouvement respiratoire, de l'effet de volume partiel ainsi que différentes méthodes de segmentation automatique des volumes.
OBJECTIFS	L'objectif principal est d'évaluer les modifications volumétriques induites par l'utilisation de la TEP-FDG dans la planification de la radiothérapie des CBNPC. Les objectifs secondaires sont - d'évaluer l'impact dosimétrique des modifications volumétriques induites par la TEP-FDG - d'évaluer l'importance des modifications volumétriques et dosimétriques en fonction de certaines caractéristiques tumorales (localisation, histologie, stade)
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude préliminaire exploratoire, de cohorte incluant de façon prospective, 20 patients, satisfaisant aux critères d'éligibilité.
CRITERES D'INCLUSION	- Patient de plus de 18 ans - Patient présentant un carcinome bronchique non à petites cellules, non opéré, susceptible de bénéficier d'un traitement par radiothérapie conformationnelle avec ou sans chimiothérapie - Patient ayant bénéficié d'une TEP/TDM au 18FDG dans le cadre du soin pour éliminer la présence de métastases - Consentement libre, éclairé et écrit signé par le patient ou la personne de confiance - Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
CRITERES DE NON INCLUSION	- Patient ayant reçu un traitement néo-adjuvant - Patient traité par radiothérapie thoracique antérieurement - Patient inapte à bénéficier d'une TEP synchronisée à la respiration ou 4D - Patient présentant une contre-indication aux examens TEPscan avec injection de [^{18}F]-FDG (Flucis®) - Femme enceinte ou allaitant. - Femme non ménopausée sans contraception efficace en cours (dispositif intra utérin ou contraception orale).- Patient incapable de donner leur consentement libre et éclairé. - Personnes placées sous sauvegarde de justice.
TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE	Il s'agit de réaliser une TEP/TDM FDG 4D, en vue de la planification de la radiothérapie de patients présentant un CBNPC, non opérés et devant être traités par radiothérapie conformationnelle avec ou sans chimiothérapie. Cet examen sera réalisé en position de traitement de radiothérapie. Une comparaison des volumes cibles de radiothérapie obtenus à partir des seules données scanographiques et après adjonction des données TEP sera

	réalisée. Les volumes TDM seront définis sur le scanner dosimétrique sans avoir connaissance des résultats de l'examen TEP. Les volumes TEP seront définis dans un premier temps de manière visuelle, avec l'aide d'un médecin nucléaire puis dans un second temps de manière automatique en appliquant différentes méthodes de correction du mouvement respiratoire, de l'effet de volume partiel ainsi que de segmentation automatique.
CRITERES DE JUGEMENT	<u>Critère de jugement principal</u> : Afin d'évaluer l'apport de la TEP-FDG 4D dans la planification de la radiothérapie, une comparaison des volumes définis sans et avec cet examen sera réalisée. Cette comparaison sera à la fois quantitative et qualitative (analyse des volumes concordants et discordants). <u>Critères secondaires :</u> - L'impact dosimétrique des modifications volumétriques induites par la TEP-FDG sera également évalué. Les critères dosimétriques évalués seront les suivants : dose prescrite, dose moyenne au PTV, Volume de PTV recevant 95% de la dose (V95), Volume pulmonaire recevant 20Gy (V20), Volume pulmonaire recevant 30Gy (V30), la Dose médiane aux poumons (Dmed), Volume cardiaque recevant 40Gy (V40), Volume oesophagien recevant 55Gy (V55). - l'importance des modifications volumétriques et dosimétriques sera évaluée en fonction de différentes caractéristiques tumorales (localisation, histologie, stade TNM)
TAILLE D'ETUDE	20 patients
NOMBRE PREVU DE CENTRES	1
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 2 ans Durée totale de la recherche : 2,5 ans Durée participation Patient : 1 journée
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	L'objectif principal est d'analyser les variations de volumes définis selon les 2 modalités d'imagerie. - une comparaison quantitative des volumes, estimés en centimètres cubes, sera effectuée à l'aide d'un test de Wilcoxon - une comparaison qualitative des volumes sera effectuée, en prenant comme référence les volumes définis sur scanner seul et en définissant en pourcentage le volume supplémentaire contouré avec la TEP, le volume non contouré avec la TEP et le volume commun contouré entre les 2 examens. Les objectifs secondaires sont : - d'analyser les modifications dosimétriques induites : une comparaison des différents paramètres dosimétriques obtenus selon les 2 modalités d'examen sera réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon - de mettre en évidence des critères prédictifs (histologie, localisation tumorale, stade TNM) des modifications induites par la TEP

RETOMBEES ATTENDUES	La première attente de cette étude exploratoire est de standardiser les méthodes d'acquisition et d'utilisation des données TEP/TDM FDG 4D en vue de leur utilisation en radiothérapie. i) La retombée principale est de montrer une modification des volumes de radiothérapie induite par la TEP. ii) Ensuite, que ces modifications volumétriques induisent des modifications dosimétriques.

ABSTRACT

This research has been registered in http://www.clinicaltrials.gov/ NTC01421953

Assessment of four-dimensional (4D) ^{18}F-fluoro-deoxy-glucose (FDG) positron emission tomography and computed tomography system (PET-CT) in radiotherapy for non small cell lung cancers (NSCLC)

Assessment of 4D ^{18}F-FDG PET-CT in radiotherapy for non small cell lung cancers

University Hospital Centre of Bordeaux is the sponsor of this research.

- **Background :** Radiotherapy is frequently used for treatment of lung cancer**.** However, local recurrence is a common pattern of failure and can be explained on the one hand by the difficulty to define target volumes and on the other hand by the inevitable dose limitation with conventional radiotherapy techniques. New technological advances (stereotactic body radiation therapy for example) offer now the opportunity to focus irradiation more precisely on the tumour, thereby sparing the surrounding normal tissues and delivering higher tumour doses. But, this better conformation imposes a more precise and accurate definition of the tumour.
- **Purpose :** CT images, used for radiotherapy planning, are often caught out in lung target volumes delineation because of their inability to differentiate between neoplasia, inflammation and atelectasia. PET is a new functional imaging modality and is currently used in the diagnosis and the staging of lung cancers. The aim of this study is to evaluate the impact of 4D ^{18}F-FDG-PET-CT on radiotherapy planning for lung cancers.
- **Abstract :** Many PET studies have been interested in lung radiotherapy volumes definition, however lacking any standardisation. Effectively, the use of PET images is difficult because of the poor image quality resulting from noise and partial volume effects induced blurring. Moreover, due to the long duration of PET acquisitions, respiratory motions are inevitable and result in artifacts in the PET images affecting the volumes and contrast of the tumour: tumours may appear larger while their activity can be lower. To overcome these limitations, we propose to use a 4D PET-CT, ie a PET-CT acquisition system synchronized with respiration in order to compare CT-simulation target volumes and PET target volumes after application of different approaches for partial volume effect correction, respiratory motion correction and automatic segmentation method of functional volumes. For this purpose, patients with a non small cell lung cancer and having to be treated with radiotherapy or radio-chemotherapy underwent CT-simulation and 4D PET-CT in radiotherapy treatment position. The target volumes and the dosimetries obtained with both modalities were compared.
- **Primary outcome:** Quantitative and qualitative differences between CT-simulation and 4D PET-CT volumes
- **Secondary outcomes:**

  - Dosimetric differences between CT-simulation and 4D PET-CT dosimetries
  - Search of predictive criteria (histology, tumour localization and TNM staging) for 4D PET-CT impact

- **Study design :** Patients will undergo CT-simulation and 4D PET-CT in radiotherapy treatment position. The target volumes and the dosimetries obtained with both modalities will be compared.
- **Eligibility criteria:**
    - inclusion criteria: age ≥ 18 years old, patients with unresectable non small cell lung cancer having to be treated with radiotherapy or radio-chemotherapy
    - exclusion criteria: neo-adjuvant treatment, patient treated previously with thoracic radiation, patient unable to support 4D PET-CT, pregnant or breast-feeding woman
- **Interventions :** For CT-simulation, volumes will be delineated with no knowledge of PET results. For PET acquisition, volumes will first be manually delineated without any automatic segmentation method and without any partial volume effect or respiratory motion correction. Second, PET volumes will be delineated using the best method of automatic segmentation on PET images optimally corrected for both partial volume effects and respiratory motion. Three dosimetries will be realized: one obtained with CT-simulation volumes, one with uncorrected PET volumes and another with corrected PET volumes.
- **Number of subjects :** 20
- **Statistical analysis :** The volumes obtained with both modalities will be quantitatively compared using a Wilcoxon signed rank test. A qualitative comparison to evaluate mismatched volumes between both exams will be also performed. The dosimetries obtained with both modalities will be compared using a Wilcoxon signed rank test. Finally an analyze will be performed to evaluate whether histology, tumour localization or TNM staging are predictive of PET induced modifications.