



HAL
open science

Les sous-volumes intra-tumoraux les plus hypermétaboliques en TEP au FDG sont à haut risque de récurrence locale après radiochimiothérapie dans le cancer broncho-pulmonaire et le cancer de l'œsophage

Jérémie Calais

► **To cite this version:**

Jérémie Calais. Les sous-volumes intra-tumoraux les plus hypermétaboliques en TEP au FDG sont à haut risque de récurrence locale après radiochimiothérapie dans le cancer broncho-pulmonaire et le cancer de l'œsophage. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01083363

HAL Id: dumas-01083363

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01083363v1>

Submitted on 17 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2014

THESE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR
Jérémie CALAIS

Né le 13 mars 1985 à ARGENTEUIL

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2014

**LES SOUS-VOLUMES INTRA-TUMORAUX
LES PLUS HYPERMÉTABOLIQUES EN TEP AU FDG
SONT À HAUT RISQUE DE RÉCIDIVE LOCALE
APRÈS RADIOCHIMIOTHÉRAPIE
DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE
ET LE CANCER DE L'OESOPHAGE.**

Sous la direction du **Professeur Pierre VERA**

Président du Jury : Pr L. THIBERVILLE

Membres du Jury : Pr B. DUBRAY - Pr P. MICHEL - Pr C. SAVOY-COLLET - Pr P. VERA

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014
U.F.R. DE MÉDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre **FREGER**

ASSESEURS : Professeur Michel **GUERBET**
Professeur Benoit **VEBER**
Professeur Pascal **JOLY**

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. **BORDE** - Ph. **LAURET** - H. **PIGUET** - C. **HUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M.-P. **AUGUSTIN** - J. **ANDRIEU-GUITRANCOURT** - M. **BENOZIO**
J. **BORDE** - Ph. **BRASSEUR** - R. **COLIN** - E. **COMOY** - J. **DALION DESHAYES** -
C. **FESSARD** - J.-P. **FILLASTRE** - P. **FRIGOT** - J. **GARNIER**
J. **HEMET** - B. **HILLEMAND** - G. **HUMBERT** - J.-M. **JOUANY**
R. **LAUMONIER** - Ph. **LAURET** - M. **LE FUR** - J.-P. **LEMERCIER**
J.-P. **LEMOINE** - Mlle **MAGARD** - MM. B. **MAITROT** - M. **MAISONNET**
F. **MATRAY** - P. **MITROFANOFF** - Mme A.-M. **ORECCHIONI**
MM. P. **PASQUIS** - H. **PIGUET** - M. **SAMSON** - Mme **SAMSON-DOLLFUS**
MM. J.-C. **SCHRUB** - R. **SOYER** - B. **TARDIF** - J. **TESTART** - J.M. **THOMINE** C.
THUILLEZ - P. **TRON** - C. **WINCKLER** - L.-M. **WOLF**

I - MÉDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine Interne / Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie - Gastro – Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique – Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato – vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL

M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie – Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEURS AGRÉGÉS OU CERTIFIÉS

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

III - MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS À MI-TEMPS :

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SERVIN** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

M. Sahil **ADRIOUCH** Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M. Serguei **FETISSOV** Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **RUAN** Génie Informatique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS-GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Par délibération en date du 3 mars 1967, l'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

MEMBRES DU JURY DE THESE

Professeur Bernard DUBRAY

Département de Radiothérapie et Physique Médicale, Centre Henri Becquerel

Professeur Pierre MICHEL

Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, CHU Charles Nicolle

Professeur Céline SAVOY-COLLET

Département Central d'Imagerie Médicale, CHU Charles Nicolle

Professeur Luc THIBERVILLE

Clinique Pneumologique, CHU Charles Nicolle

Professeur Pierre VERA

Département de Médecine Nucléaire, Centre Henri Becquerel

TABLE DES MATIERES & ILLUSTRATIONS

MEMBRES DU JURY DE THESE	11
TABLE DES MATIERES & ILLUSTRATIONS.....	12
INTRODUCTION	14
FIGURE 1: CONCEPT DE L'ETUDE.	15
FIGURE 2: METHODOLOGIE.	15
FIGURE 3 : INDICES D'ESTIMATION DE SUPERPOSITION.	16
FIGURE 4 : EXEMPLE DANS LE CANCER DU COL DE L'UTERUS.	18
TABLEAU 1 : ETUDES SIMILAIRES PUBLIEES	16
ETUDE 1	
AREAS WITH HIGH FDG UPTAKE ON PRE-RADIOTHERAPY PET/CT	
IDENTIFY PREFERENTIAL SITES OF LOCAL RECURRENCE	
AFTER CHEMO-RADIOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER	22
TITLE PAGE.....	23
ABSTRACT	24
INTRODUCTION	25
PATIENT AND METHODS.....	26
Patient population.....	26
FDG-PET/CT Imaging	26
FDG-PET/CT analysis.....	26
Overlap estimation.....	27
Statistics	28
RESULTS	29
Patients Characteristics	29
Univariate Analysis	30
Volume measurements	32
Overlap Comparisons	32
DISCUSSION.....	36
CONCLUSION	38
REFERENCES	39
FIGURE 1: SUB-VOLUME COMPARISON WITH INDEXES OF COMMON VOLUME REPORTED AS BASELINE PET OR PET AT RECURRENCE.	28
FIGURE 2: PATTERNS OF RELAPSE.	30
FIGURE 3 : HISTOGRAMS OF THE MEAN VALUES OF SUVMAX DURING RT BASED ON THE FOLLOW-UP STATUS.	31
FIGURE 4 : ROC CURVE ANALYSIS OF SUVMAX AS PREDICTOR OF LOCAL RELAPSE.....	31
FIGURE 5 : HISTOGRAM OF THE MEAN VALUES OF OVERLAP INDICES FOR VARIOUS SUVMAX THRESHOLDS.	33
FIGURE 6 : EXAMPLE OF A 74-YEAR-OLD MAN WITH A RIGHT SUPERIOR LOBE SQUAMOUS CELL CARCINOMA T3N0M0	35
TABLE 1 : PATIENT CHARACTERISTICS.	29
TABLE 2 : MEAN VOLUMES DELINEATED WITH VARIOUS SUVMAX THRESHOLDS.	32
TABLE 3: MEAN VALUES OF OVERLAP INDICES FOR VARIOUS SUVMAX THRESHOLDS.	32

ETUDE 2 :
AREAS WITH HIGH FDG UPTAKE ON PRE-RADIOTHERAPY PET/CT
IDENTIFY PREFERENTIAL SITES OF LOCAL RECURRENCE
AFTER CHEMO-RADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED OESOPHAGEAL CANCER.... 41

TITLE PAGE.....	42
ABSTRACT.....	43
INTRODUCTION.....	44
PATIENT AND METHODS.....	45
Patient population.....	45
FDG-PET/CT Imaging.....	45
FDG-PET/CT analysis.....	46
Overlap estimation.....	46
Statistics.....	48
RESULTS.....	49
Patients Characteristics.....	49
Volume measurements and PET/CT analysis.....	50
Univariate analysis.....	51
Overlap Comparisons.....	51
DISCUSSION.....	54
CONCLUSIONS.....	56
REFERENCES.....	57
FIGURE 7: SUB-VOLUME COMPARISON WITH INDEXES OF COMMON VOLUME REPORTED AS BASELINE PET OR PET AT RECURRENCE.	47
FIGURE 8: DIFFERENT EXAMPLE SCENARIO OF SUB-VOLUME COMPARISONS.	48
FIGURE 9: PATTERNS OF RELAPSES.	50
FIGURE 10: EXAMPLE OF A SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN A 59-YEAR-OLD WOMAN.	52
FIGURE 11: HISTOGRAM OF THE MEAN VALUES OF OVERLAP INDICES FOR VARIOUS SUV_{MAX} THRESHOLDS.	53
TABLE 4: PATIENT CHARACTERISTICS.	49
TABLE 5: INITIAL PET/CT PARAMETERS.	50
TABLE 6: MEAN VOLUMES DELINEATED WITH VARIOUS SUV_{MAX} THRESHOLDS IN LR PATIENTS.	50
TABLE 7: MEAN VALUES OF OVERLAP INDICES FOR VARIOUS SUV_{MAX} THRESHOLDS.	53
CONCLUSION.....	60
PUBLICATIONS.....	61
REMERCIEMENTS.....	64
SERMENT D’HIPPOCRATE.....	77
RESUME.....	79

INTRODUCTION

L'imagerie nucléaire métabolique par Tomographie par Emission de Positons au ¹⁸Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (TEP-FDG) occupe actuellement une place prépondérante en cancérologie notamment dans le bilan d'extension initial, l'évaluation de la réponse thérapeutique ou encore dans la définition des volumes cibles de radiothérapie.

La TEP-FDG permet de représenter l'hétérogénéité métabolique intra-tumorale, traduisant l'activité de populations cellulaires différentes au sein de la tumeur en termes d'index de différenciation, de prolifération ou de résistance aux thérapies cytotoxiques.

Certains cancers, comme le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) localement avancé ou le cancer de l'œsophage localement avancé (COLA), traités par (chimio-)radiothérapie (CRT) exclusive à visée curative, présentent un taux élevé de récurrence au sein même du volume cible [1,2]. Ceci suggère une dose totale insuffisante, limitée par les organes à risque adjacents (moelle épinière, cœur, œsophage, poumon sain) [2,3].

Certains auteurs [4-8] ont rapporté que les zones de récurrence locale correspondent souvent aux sous-volumes intra-tumoraux les plus intensément hypermétaboliques (« hotspots ») sur la TEP/TDM-FDG initiale. Ceux-ci, de plus petite taille, pourraient servir de volumes cibles et ainsi permettre une escalade de dose localisée avec une tolérance équivalente, et ce, grâce aux nouvelles techniques comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, la tomothérapie ou la radiothérapie stéréotaxique permettant d'irradier sélectivement des volumes de l'ordre de 10 cm³.

A partir de 3 études prospectives conduites au centre Henri Becquerel (CHB) sur l'intérêt de la TEP au ¹⁸F-FDG au cours de la radiothérapie dans le CBPNPC (RTEP 1,2,4*), nous disposons d'un ensemble complet et homogène de TEP (n=157) réalisées tout au long de la séquence thérapeutique (avant, pendant et après la radiothérapie), dans les mêmes conditions d'acquisition, chez un nombre significatif de patients (n=39).

*Essais RTEP :

- RTEP 1 : Étude de la modification de la fixation du FDG mesurée en TEP, associé à une synchronisation respiratoire chez des patients en cours de de (chimio-)radiothérapie pour cancer bronchique primitif [9].
2007-2009 ; Registre des essais cliniques français en cancérologie (InCa) RECF0645
- RTEP 2 : Etude de la valeur pronostique sur la survie à 1 an de la TEP-FDG pendant la (chimio-)radiothérapie chez les patients traités pour CBPNPC [10].
2007-2012; ClinicalTrials.gov Identifiant NCT01261598
- RTEP 4 : Etude de la modification de la fixation du FDG, F-MISO et FLT mesurée en TEP/TDM avant et pendant la (chimio-)radiothérapie chez les patients traités pour CBPNPC [11].
2008-2009; ClinicalTrials.gov Identifiant NCT01261585

L'objectif était donc de confirmer ces données observées [4-8] en corrélant les zones d'hypermétabolisme les plus intenses, avant le traitement, pendant le traitement, et la zone de récurrence, à partir des patients des 3 études RTEP et étudier quel seuil optimal de SUVmax pourrait identifier les sous-volumes intra-tumoraux à haut risque de récurrence locale (Fig.1)

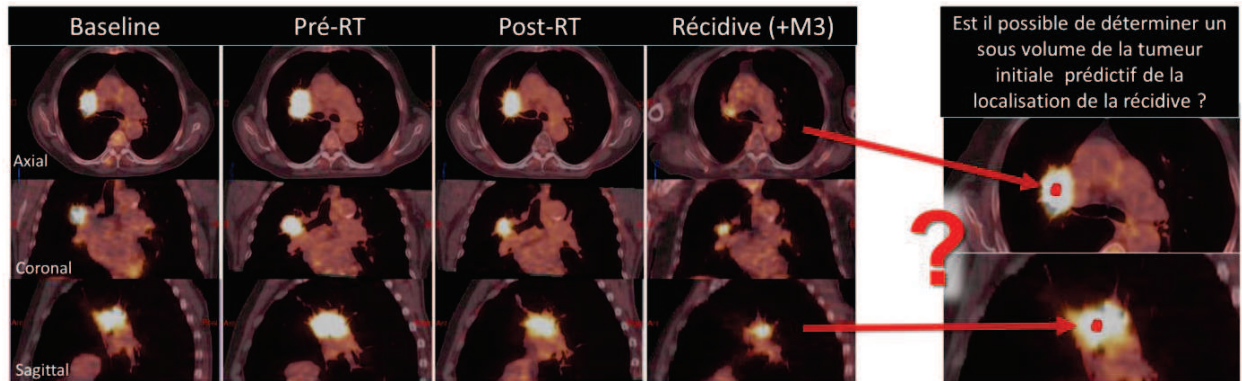


Figure 1 : Concept de l'étude. RT : Radiothérapie ; +M3 : à 3 mois.

Les manipulations ont été réalisées sur une station de travail Onco Planet de Dosisoft®. Toutes les TEP/TDM ont été recalées sur la TEP/TDM initiale. Après avoir délimité les sous-volumes tumoraux initiaux aux seuils de 30,40,50,60,70,80,90% du SUVmax, les sous-volumes tumoraux sur les TEP/TDM suivantes ont été délimités aux seuils de 40 et 90% du SUVmax puis reportés sur la TEP/TDM initiale.

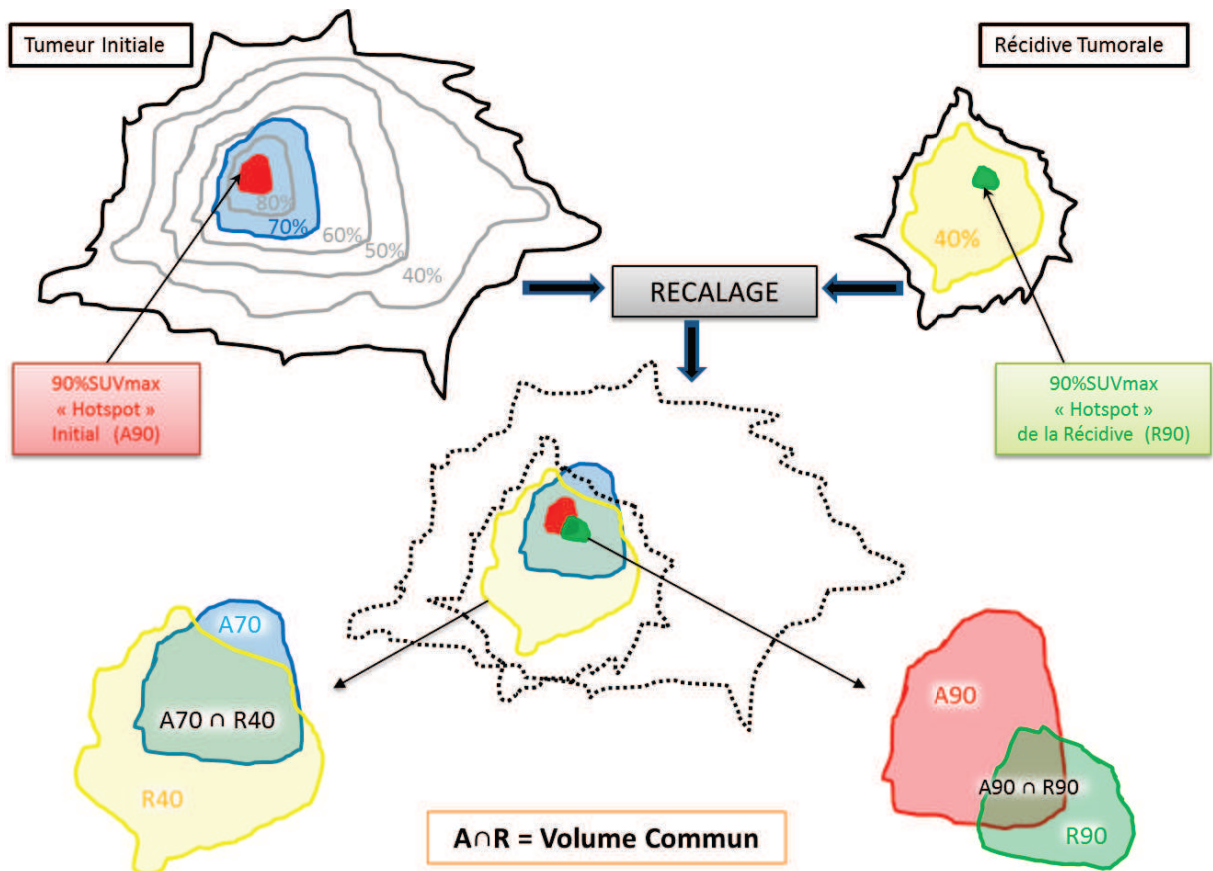


Figure 2 : Méthodologie

La comparaison de leur superposition a été réalisée à l'aide de 5 indices : le Dice, le Jaccard, l'Overlap Fraction (OF), le volume commun/volume initial et le volume commun/volume comparé.


- **INDICE DE DICE** $D = \frac{V1 \cap V2}{V1 + V2} \times 2$
 - **INDICE DE JACCARD** $J = \frac{V1 \cap V2}{V1 \cup V2}$
 - **OVERLAP FRACTION** $OF = \frac{V1 \cap V2}{\min(V1; V2)}$
 - **VOLUME COMMUN RAPPORTÉ À V₁** $= \frac{V1 \cap V2}{V1}$
 - **VOLUME COMMUN RAPPORTÉ À V₂** $= \frac{V1 \cap V2}{V2}$
- 

Figure 3 : Indices d'estimation de superposition utilisés

Le tableau suivant résume les travaux similaires retrouvés dans la littérature.

Auteur	Journal	Année	Localisation	Patients	LR	TEP	Recalage	Méthode	Volumes	Résultats
H Aerts et al. [12]	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>	2008	Poumon	17	-	A : J0 B : Per-RT J7 C : Per-RT J14	Rigide +/- Manuel	Overlap Fraction (OF)	A 34-40-50-60-70-80 B 34-40-50-60-70-80 C 34-40-50-60-70-80	OF ₃₄₋₆₀ > 0.70 OF ₇₀₋₈₀ > 0.50 Topographie des sous-volumes STABLE pendant RT
A Abramyuk et al. [4]	<i>Radiother Oncol</i>	2009	Poumon	10	10	A : Pré-RT R : Post-RT M6-9	Non précisé	Visuelle Qualitative	A 35 R Automatique (ROVER®)	R inclus visuellement dans A ₃₅ Seuil 35% SUVmax Initial
H Aerts et al. [5]	<i>Radiother Oncol</i>	2009	Poumon	55	22	A : Pré-RT R : Post-RT M3	Rigide +/- Manuel	OF	A 34-40-50-60-70 R 70-80-90 R >Aorte R >2,5 R >5	OF A ₅₀ ∩ R _{>Aorte} = 0,70 OF A ₅₀ ∩ R ₈₀ = 0,77 OF A ₅₀ ∩ R ₉₀ = 0,84 Seuil 50% SUVmax Initial
J Van den Bogaard et al. [6]	<i>Radiother Oncol</i>	2011	Rectum	28	24	A : Pré-RT R : Post-RT M3	Non Rigide Elastique Morphons	% de Voxels communs	A 50 R 50	70% de voxels commun entre A ₅₀ et R ₅₀ Seuil 50% SUVmax Initial
H Aerts et al. [7]	<i>Lung Cancer</i>	2012	Poumon	12	7	A : Pré-RT R : Post-RT M3	Rigide +/- Manuel	OF	A34-40-50-60-70 R 70-80-90 R >Aorte	OF A ₅₀ ∩ R _{>Aorte} = 0,68 OF A ₅₀ ∩ R ₉₀ = 0,74 Seuil 50% SUVmax Initial
W Lu et al. [14]	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>	2012	Œsophage	20	6	A : Pré-RT R : Post-RT M3	Rigide	OF Distance Barycentrique (DC)	A 34-40-50-60-70 A >2,5 A >5 R >2,5	OF < 0.6 DC > 8,6 mm La TEP Pré-RT ne peut pas identifier les zones de récurrence
N Shusharina et al. [8]	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>	2014	Poumon	61	17	A : Pré-RT R : Post-RT J10 R : Post-RT M3 R : Post-RT M6	Non Rigide Matrice de Transformation Dérivée	OF	A 50 R 80	OF A ₅₀ ∩ R _{J10} = 0.80 OF A ₅₀ ∩ R _{M3} = 0.63 OF A ₅₀ ∩ R _{M6} = 0.38 Seuil 50% SUVmax Initial
J Calais et al.	-	2014	Poumon	39	17	A : Pré-RT B : J0 C : Per-RT J21 R : Post-RT M3-12	Rigide +/- Manuel	- Dice - Jaccard - OF - A∩R / A - A∩R / R	A 30-40-50-60-70-80-90 B 40 & B 90 C 40 & C 90 R 40 & R 90	A ₇₀ ∩ R ₄₀ / A ₇₀ = OF A ₇₀ ∩ R ₄₀ = 0.67 A ₇₀ ∩ R ₉₀ / R ₉₀ = OF A ₇₀ ∩ R ₉₀ = 0.56 A ₆₀ ∩ R ₉₀ / R ₉₀ = OF A ₆₀ ∩ R ₉₀ = 0.68 Topographie des sous-volumes STABLE pendant RT Seuil 70% SUVmax Initial
J Calais et al.	-	2014	Œsophage	98	32	A : Pré-RT R : Post-RT M3-12	Rigide +/- Manuel	- Dice - Jaccard - OF - A∩R / A - A∩R / R	A 30-40-50-60-70-80-90 R 40 & R 90	OF A ₆₀ ∩ R ₄₀ = 0.60 A ₆₀ ∩ R ₉₀ / R ₉₀ = OF A ₆₀ ∩ R ₉₀ = 0.61 Seuil 60% SUVmax Initial

Tableau 1 : Etudes similaires publiées. LR : Récidive locale ; RT : Radiothérapie ; Jx : x^{ème} jour ; Mx : x^{ème} mois.

H. Aerts et al. [5,7,12], de la MAASTRO clinic (Maastricht Radiation Oncology; Pays-Bas), est l'équipe ayant le plus publié sur cette thématique dans le cancer du poumon. Avec une méthodologie semblable à la nôtre mais n'utilisant que l'OF, ils ont d'abord comparé les sous-volumes seuillés à 34,40,50,60,70,80% du SUVmax sur la TEP initiale (A) avec ceux de la TEP per-RT à +J7 (B) et ceux de la TEP per-RT à +J14, afin de montrer que la topographie des sous-volumes restait stable pendant la RT (2008, cf 1^{ère} ligne du tableau) [12]. Ils ont ensuite, de manière rétrospective (2009, 3^{ème} ligne du tableau) puis prospective (2012, 5^{ème} ligne du tableau), comparé les sous-volumes initiaux seuillés à 34,40,50,60 et 70% du SUVmax aux sous-volumes de récurrence défini avec des seuils à 70,80,90% du SUVmax ainsi qu'avec des seuils fixes supérieurs à 2,5 ($R > 2,5$), à 5 ($R > 5$) et au SUVmax aortique ($R >_{aorte}$). Ils concluaient que le seuil de 50% du SUVmax initial permettait de définir un sous-volume cible pour une escalade de dose (2009 & 2012, cf 3^{ème} & 5^{ème} ligne du tableau) [5,7].

Un essai de phase II a ensuite été publié, dans lequel 15 patients ont été randomisés en 2 bras, l'un avec escalade de dose localisée au sous-volume défini avec le seuil à 50% du SUVmax initial, l'autre sans. La dose a pu être augmentée jusqu'à 87 Gy, soit bien plus que les 66 Gy habituels, sans toxicité supplémentaire sur les organes sains adjacents [13].

Une étude au design similaire comparant le sous-volume initial seuillé à 50% du SUVmax avec celui de la récurrence seuillé à 80% du SUVmax après un recalage non rigide avec les mêmes conclusions vient tout récemment d'être publiée (2014, cf 7^{ème} ligne du tableau) [8].

L'objectif de notre travail était donc de confirmer ces données à partir des patients issus des essais RTEP à l'aide d'autres indices de superposition ainsi que de déterminer si un seuil plus élevé (>50% du SUVmax) et donc un volume cible plus petit pouvait être défini.

Une fois acquise, nous voulions essayer la même méthodologie dans d'autres cancers traités par CRT ou RT à visée curative.

J. Van den Bogaard et al. retrouvaient des résultats similaires dans le cancer du rectum en utilisant un recalage élastique et en quantifiant le pourcentage de voxels communs entre le sous-volume seuillé à 50% du SUVmax et le volume de la récurrence (2011, cf 4^{ème} ligne du tableau) [6].

Nous avons aussi débuté une étude, toujours avec la même méthodologie décrite précédemment, dans le cancer du col de l'utérus. Nous disposons des données complètes de 107 patientes ayant bénéficié d'une TEP pré-RT et d'une TEP post-RT de 2006 à 2013, dont 39 ont récidivé localement.

Mais, sans algorithme de recalage élastique valide disponible, les problèmes liés aux déplacements des tissus mous pelviens (notamment la vessie et le rectum) ont rendu l'étude impossible, comme le montre la figure 4 : sur la TEP initiale, la vessie est remplie alors que sur la TEP montrant la récurrence, c'est le rectum qui est distendu.

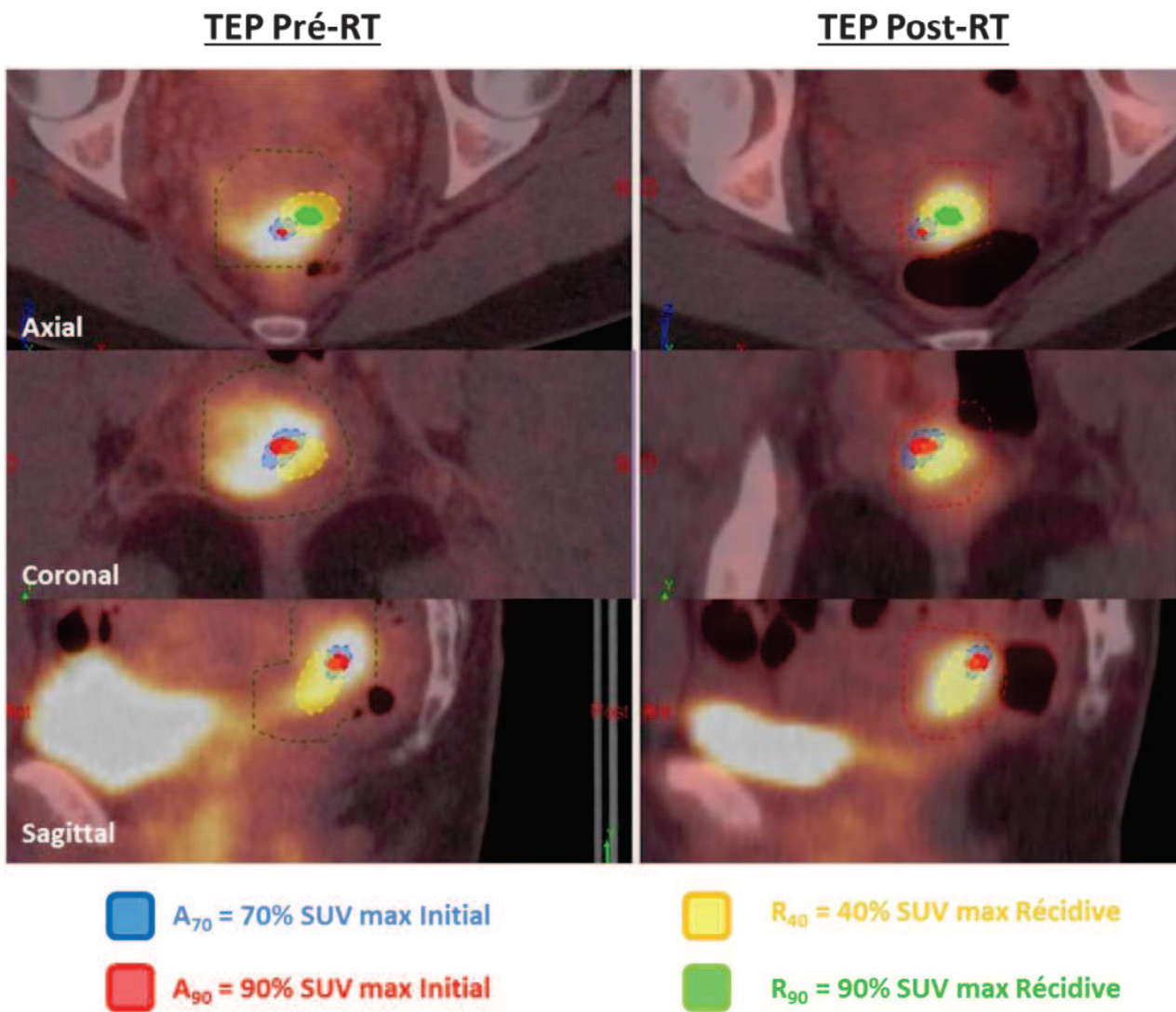


Figure 4 : Exemple dans le cancer du col de l'utérus.

Un seul résumé d'un travail similaire dans le cancer de l'œsophage a été retrouvé, celui d'une communication orale de W.Lu et al. (2012, cf 6^{ème} ligne du tableau)[14], au congrès de l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology). A partir de 6 patients en récurrence locale, cette étude compare le volume de la récurrence défini avec un seuil fixe de 2,5 (R >2,5) avec les sous-volumes initiaux seuillés à 34,40,50,60,70% du SUVmax ainsi qu'aux seuils fixes de 2,5 (A >2,5) et 5 (A >5). L'OF trop faible (0,6) et la distance barycentrique trop grande (>8,6 mm) ont conduit les auteurs à conclure à l'incapacité de la TEP-FDG à définir des sous-volumes cibles à haut risque de récurrence locale.

A partir d'une étude prospective menée au CHB sur la faisabilité et l'intérêt de la TEP au ¹⁸F-FDG au cours de la radiothérapie dans le COLA (RTEP3*) [15] ainsi que des travaux de L.Nkhali et C.Lemarignier [16], nous disposons des données complètes de 98 patients consécutifs traités par CRT pour un COLA ayant bénéficié d'une TEP/TDM au bilan d'extension initial et d'une TEP/TDM de surveillance post-CRT. Nous avons donc appliqué la même méthodologie sus-citée dans le cadre d'une seconde étude avec pour objectif de retrouver les données observées dans le CBPNPC et ainsi infirmer les résultats de W.Lu et al. [14]

Le présent travail a été réalisé dans le cadre de ma thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en médecine ainsi que du diplôme d'études spécialisées de médecine nucléaire. Nous avons choisi de présenter ce travail de thèse sous la forme de 2 articles successifs, plus proche de la pratique de la recherche clinique actuelle.

Le premier article est intitulé «Areas with high FDG uptake on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local recurrence after chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer» (cf p.22).

Le second article est intitulé « Areas with high FDG uptake on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local recurrence after chemo-radiotherapy for locally advanced oesophageal cancer» (cf p.41).

Ces 2 articles sont actuellement soumis pour publication, et ont déjà donné lieu à des communications en congrès (cf PUBLICATIONS p.61)

Ces articles sont présentés dans leur format intégral, en anglais, tels qu'ils ont été soumis initialement.

* Essai RTEP 3 :

- Étude de la valeur pronostique de la modification de l'activité métabolique tumorale mesurée par TEP-FDG en cours de (chimio-)radiothérapie, chez des patients ayant un cancer de l'œsophage. [15]. 2009-2013; ClinicalTrials.gov Identifier NCT00934505

REFERENCES

1. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-7.
2. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation: Failure After Esophageal Chemoradiation. *Cancer*. 2012;118:2632-40.
3. Bradley J. A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol* 2005;32:S111-113.
4. Klopp AH, Chang JY, Tucker SL, Sulman EP, Balter PA, Liu HH, Bucci MK, Macapinlac HA, Komaki R, Cox JD. 2007, Intrathoracic patterns of failure for non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography/computed tomography-defined target delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 69, 1409-16
5. Aerts HJWL, van Baardwijk AAW, Petit SF, Offermann C, Loon J van, Houben R, et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. *Radiother. Oncol*. 2009;91:386-92.
6. Aerts HJ, Bussink J, Oyen WJ, van Elmpt W, Folgering AM, Emans D, et al. Identification of residual metabolic-active areas within NSCLC tumours using a pre-radiotherapy FDG-PET-CT scan: A prospective validation. *Lung Cancer*. 2012;75:73-6.
7. Van den Bogaard J, Janssen MHM, Janssens G, Buijsen J, Reniers B, Lambin P, et al. Residual metabolic tumor activity after chemo-radiotherapy is mainly located in initially high FDG uptake areas in rectal cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol*. 2011;99:137-41.
8. Shusharina N, Cho J, Sharp GC, Choi NC. Correlation of ¹⁸F-FDG Avid Volumes on Pre-Radiation Therapy and Post-Radiation Therapy FDG PET Scans in Recurrent Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014;89:137-44.
9. Edet-Sanson, A., Dubray, B., Doyeux, K., Back, A., Hapdey, S., Modzelewski, R., Bohn, P., Gardin, I., 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* 102, 251-257.
10. Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, Ménard J-F, Modzelewski R, Thureau S, et al. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014 Jun;41(6):1057-65.
11. Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Fernandez P, Tessonier L, Vervueren L, et al. 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*. 2013 Sep 1;54(9):1543-50.
12. Aerts HJ, Bosmans G, van Baardwijk AA, Dekker AL, Oellers MC, Lambin P, et al. Stability of ¹⁸F-Deoxyglucose Uptake Locations Within Tumor During Radiotherapy for NSCLC: A Prospective Study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;71:1402-7.

13. van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, Lakeman A, van der Stoep J, Emans D, Damen E, Öllers M, Sonke JJ, Belderbos J. 2012. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 104, 67-71.
14. Lu W, Tan S, Kim G, Feigenberg S, Zhang H, Kligerman S, et al. Pre-Chemoradiation Therapy FDG PET/CT Cannot Identify Residual Metabolically Active Areas in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;84:S312.
15. Palie O, Michel P, Ménard J-F, Rousseau C, Rio E, Bridji B, et al. The predictive value of treatment response using FDG PET performed on day 21 of chemoradiotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. A prospective, multicentre study (RTEP3). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013;40:1345–55.
16. Lemarignier C, Di Fiore F, Marre C, Hapdey S, Modzelewski R, Gouel P, et al. Pretreatment metabolic tumour volume is predictive of disease-free survival and overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 15]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2839-y>

ETUDE 1

**AREAS WITH HIGH FDG UPTAKE ON PRE-RADIOTHERAPY PET/CT
IDENTIFY PREFERENTIAL SITES OF LOCAL RECURRENCE
AFTER CHEMO-RADIOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

TITLE PAGE

· Title:

Areas with high FDG uptake on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local recurrence after chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer

· Authors:

Jérémie Calais^{1,2} MD, Sébastien Thureau^{1,3,2} MD, Bernard Dubray^{3,2} MD PhD,
Romain Modzelewski^{1,3,2} PhD, Luc Thiberville⁴ MD PhD, Isabelle Gardin^{1,3,2} PhD, Pierre Vera^{1,2} MD PhD.

· Affiliations :

¹Nuclear Medicine Department, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, Rouen, France.

²QuantIF–LITIS (EA[Equipe d'Accueil] 4108), Faculty of Medicine, University of Rouen, Rouen, France.

³Department of Radiotherapy and Medical Physics, Centre Henri Becquerel and Rouen University Hospital, Rouen, France.

⁴Clinique Pneumologique, Rouen University Hospital, Rouen, France

Corresponding author:

Pierre Vera, MD PhD.

Address : Department of Nuclear Medicine,
Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France.

Phone: 0033 2 32 08 22 58

Fax : 0033 2 32 08 25 50

E-mail : pierre.vera@chb.unicancer.fr

· First author:

Jérémie Calais, MD.

Address : Department of Nuclear Medicine,
Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France.

Phone: 0033 2 32 08 22 58

Fax : 0033 2 32 08 25 50

E-mail : jeremie.calais@gmail.com

· Research support :

This study was supported by a grant from the Ligue Contre le Cancer de Haute Normandie and the North Ouest Canceropole (Institut National du Cancer; INCa).

· Acknowledgments:

We are grateful to Mr S. Vauclin from Dosisoft for his excellent collaboration

The manuscript has been seen and approved by all authors.

The authors have no conflict of interest to disclose.

ABSTRACT

Rationale:

The high rate of failure in the radiotherapy (RT) target volume suggest that patients with stage II-III non-small-cell lung cancer (NSCLC) should receive increased RT total dose. The sites of relapse are often superimposable to areas with high FDG uptake on initial PET/CT. Our aim was to confirm these observations on a cohort of patients included in sequential prospective studies and to investigate which SUVmax threshold would identify tumor areas at high risk of relapse. , assuming that a smaller target volume would facilitate RT dose escalation without impaired tolerance.

Methods:

39 patients with inoperable stage II-III NSCLC, treated with chemo radiation (CTRRT) or with RT alone, were extracted from 3 prospective studies (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01261585, NCT01261598, REC0645). All patients underwent FDG-PET/CT scans at initial staging, before radiotherapy, during radiotherapy, and during systematic follow-up in a single institution. FDG-PET/CT acquisitions were co-registered on the initial scan. Various sub-volumes in the initial tumor (30,40,50,60,70,80 and 90% SUVmax thresholds) and in the subsequent local recurrence (40% and 90% SUVmax thresholds) were pasted on the initial scan and compared (Dice, Jaccard, overlap fraction OF, common volume/baseline volume, common volume/recurrent volume).

Results:

17 patients had a local recurrence (LR). The SUVmax measured during radiotherapy was significantly higher in LR tumours than in the locally-controlled tumors (mean : 6.8 vs. 4.6; $p = 0.02$). the sub-volumes delineated on initial PET/CT with 70 to 90% SUVmax threshold were in good agreement with the recurrent volume at 40%SUVmax (common volume/baseline volume = 0.60 to 0.80). The subvolumes delineated on initial PET/CT with 30 to 60% SUVmax were in good to excellent agreement with the core volume of the relapse (90% SUVmax) (common volume/recurrent volume and OF indices 0.60 to 0.93) . The agreement was moderate (>0.51) when a 70% SUVmax threshold was used to delineate on initial PET/CT.

Conclusions:

High FDG uptake on pre-treatment PET/CT identify tumor sub-volumes at greater risk of recurrence in patients with NSCLC treated by concomitant chemo-radiation. We propose a 70% SUVmax threshold to delineate high FDG uptake areas on initial PET/CT as target volumes for potential RT dose escalation.

Short running foot line:

FDG hotspot in lung cancer.

Keywords:

FDG PET/CT; lung cancer; radiotherapy; target volume; FDG uptake

INTRODUCTION

The survival probability of patients with stage II-III non-small cell lung cancer (NSCLC) after curative intent chemo-radiotherapy (CRT) remains low at 20-30% at 5 years (1). Along with frequent distant metastases, many recurrences occur in the radiotherapy (RT) target volume, thereby suggesting insufficient RT total dose. The surrounding organs at risk (lungs, vessels, heart and spinal cord) limit the RT dose that can be safely delivered; therefore, a reduction in target volumes is expected to allow dose escalation without impaired tolerance.

The areas with high ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG) uptake (“hotspot”) on pre-radiotherapy ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG PET/CT) identify intra-tumour sites with a high risk of relapse after RT (2,3,4,5). A retrospective analysis (22 local failures) followed by a prospective study (8 local failures) reported a >70% probability of recurrence within the volume with >50% maximum standard uptake value (SUVmax) on pre-RT FDG-PET/CT (4,5). The delivery of higher RT doses in reduced target volumes seemed feasible (threshold: 40% of SUVmax, (6)) and is presently being investigated in a randomised phase II study (threshold: 50% of SUVmax (7)).

Our group has conducted three prospective studies (8,9,10) addressing the feasibility and role of FDG-PET/CT during curative-intent (chemo-)RT in 67 NSCLC patients. We selected 39 patients with a complete set of FDG-PET/CT data who were analysed in one centre (CHB, Rouen). Our aim was to investigate whether a higher SUVmax threshold on initial FDG-PET/CT would still identify tumour areas at high risk for relapse, assuming that a smaller volume, possibly more representative of the core of the tumour, would facilitate RT dose escalation.

PATIENT AND METHODS

Patient population

Data were extracted from three prospective studies (RTEP1, 2, 4) registered on the ClinicalTrials.gov Protocol Registration System (PRS) (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01261585, NCT01261598, RECF0645) and approved by the institutional review board (IRB) for human studies (8,9,10). Sixty-seven patients with inoperable stage II-III NSCLC had been treated with chemoradiation (CTR) or with radiotherapy (RT) alone. The included patients were those who underwent FDG-PET/CT scans at initial staging, before radiotherapy, during radiotherapy (42 Gy), and during systematic follow-up (3 months and 1 year) in a single centre (CHB, Rouen). Thirty-nine patients with complete clinical and imaging data available were selected for the present study. All patients gave written informed consent prior to inclusion.

FDG-PET/CT Imaging

FDG-PET/CT acquisitions were performed on a Biograph® Sensation 16 Hi-Rez device (Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, USA). The patients were required to fast overnight or for at least 6 hours before imaging to ensure that serum glucose and endogenous serum insulin levels were low at the time of FDG administration. A total of 5 MBq/kg of FDG was injected after 30 min of rest. Sixty minutes later (± 10 min), the acquisition began with non-injected CT in the cranio-caudal direction. The CT parameters were set to 120 kV and 100-150 mAs (depending on the patient's weight) using a dose reduction software (CareDose®, Siemens Medical Solutions). The images were acquired with the patient's arms positioned over the head while they were breathing freely. The CT scan data were used for attenuation correction and anatomic localisation. Then, the PET acquisition was performed in the caudo-cranial direction, using a whole-body protocol (3 min per bed position). The acquisition time was adapted as a function of the injected activity (regarding the standard 5 MBq/kg) and the delay between the injection and acquisition (standardised to 60 min) to obtain a normalised count rate for all patients. Six to eight bed positions per patient were acquired, and the axial field of view for one bed position was 162 mm, with a bed overlap of 25% (plane spacing: 2 mm). The FDG-PET images were fused with CT scan images. The PET images were reconstructed using Fourier Rebinning (FORE) and attenuation-weighted ordered subset expectation maximisation (AWOSEM) with clinical software. The images were corrected for random coincidences, scatter and attenuation using the CT scan data. Finally, the FDG-PET images were smoothed with a Gaussian filter (full width at half maximum = 5 mm).

For each patient, the first FDG-PET/CT (PET_A) was performed at initial staging, followed by a second FDG-PET/CT before RT if induction chemotherapy was administered (PET_B). A third FDG-PET/CT was performed during the 5th week of radiotherapy with approximately 40-45 Gy (PET_C). A fourth FDG-PET/CT was acquired during systematic follow-up (3 months and 1 year) or in case of recurrence (PET_R).

FDG-PET/CT analysis

The 156 FDG-PET/CT performed on the 39 selected patients were analysed in one centre (Henri Becquerel Center, Rouen) on a Planet Onco workstation (Planet Onco v2.0, DOSISoft, Cachan, France). Data were analysed in consensus by two senior physicians, one nuclear medicine specialist and one radiation oncology specialist.

For each patient, all FDG-PET/CT acquisitions were co-registered on the initial CT scan, focusing on the tumour, with a rigid registration method (Block Matching rigid registration method [Ourselin, 2000] (11)). The physicians could manually adjust the registration in case of obvious misregistration (pleural effusion, pulmonary retraction, radiation induced pneumonitis, tumour volume decrease, respiration motion or change in patient position). The baseline FDG-PET/CT (PET_A) was systematically used as a reference. A total of 117 co-registrations were performed accordingly.

Five-hundred-and-seven volumes of interest (VOIs) were defined as follows: 7 VOIs on PET_A (staging PET) and 2 VOIs on PET_B (tumour after induction chemotherapy), PET_C (during radiotherapy) and PET_R (metabolic active residual disease). On PET_A, the baseline sub-volumes were delineated using a relative threshold method (30, 40, 50, 60, 70, 80 and 90% of primary tumour SUVmax, with the corresponding volumes being referred to as A₃₀ to A₉₀, respectively). On PET_B, a threshold at 40% and 90% of SUVmax was used to delineate the B₄₀ and B₉₀ sub-volumes, respectively. The same process was applied on PET_C (C₄₀ and C₉₀) and on PET_R (R₄₀ and R₉₀). The 40% SUVmax threshold was chosen because it is widely accepted for delineation of volumes with significant FDG uptake (12,13). The high uptake regions (“hotspots”) were delineated with the 90% SUVmax threshold.

Overlap estimation

Our main objective was to find the highest threshold (as a percentage of SUVmax) identifying the smallest tumour sub-volume on baseline PET with the highest overlap index when comparing the recurrence volumes. Five different overlap indexes were used. We also investigated the topographic variations of this sub-volume during induction chemotherapy and during (chemo-) radiotherapy. We investigated all potential overlaps between the above-defined VOIs: baseline tumour (A₃₀ to A₉₀) versus post-induction chemotherapy tumour sub-volumes (B₄₀ and B₉₀), per-radiotherapy (C₄₀ and C₉₀) and recurrence (R₄₀ and R₉₀) sub-volumes. The R₄₀ and R₉₀ sub-volumes were only calculated in patients with local recurrence. The following 5 indexes were used: Dice Index ($D = 2 * \frac{V_1 \cap V_2}{V_1 + V_2}$), Jaccard Index ($J = \frac{V_1 \cap V_2}{V_1 \cup V_2}$), overlap fraction ($OF = \frac{V_1 \cap V_2}{\min(V_1, V_2)}$), common volume divided by V_1 ($\frac{V_1 \cap V_2}{V_1}$) and common volume divided by V_2 ($\frac{V_1 \cap V_2}{V_2}$). These two last indexes are illustrated in Figure 1 with a comparison of PET_A and PET_R sub-volumes.

The Dice, Jaccard and overlap indices are widely used when comparing volumes delineated according different methods or by multiple investigators. Their values vary between zero if the volumes are completely disjointed and one if the volumes match perfectly in size, shape and location. They can be misleading when the delineated volumes have different sizes. For example, if A has a volume of 100 and B a volume of 1, and B is completely included in A, then the values of Dice and Jaccard indices would be 0.02 and 0.01, respectively, thereby indicating very poor agreement, while the overlap factor would be 1, which would indicate the opposite conclusion between the delineated volumes.

The $A_x \cap R_{40} / A_x$ index can be viewed as the smallest volume on PET_A including the entire recurrent tumour. The SUVmax threshold in the baseline tumour is decreased to a value for which the delineated sub-volume has a sufficient common volume (i.e., $A_x \cap R_{40} / A_x$ close to 1) with the recurrent metabolic volume (R₄₀). The objective was to reduce the target volume for the radiotherapy dose increase to limit the irradiation of areas with low risk of recurrence, thereby reducing normal tissue toxicity.

The $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ index was calculated by increasing the SUVmax threshold on the baseline tumour to the value at which the delineated sub-volume has a sufficient common volume (i.e., $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ close to 1) with the hotspot in the recurrent volume (R_{40}). The aim was to avoid excluding any area with a high risk of recurrence from the target volume.

Ideally, similar thresholds should be derived from maximising the two common volumes described above. The corresponding volumes should then have high overlap factors, i.e., the smallest volume is largely included in the largest one. Finally, similar size, shape and location would translate into close-to-one values of the Dice and Jaccard indices.

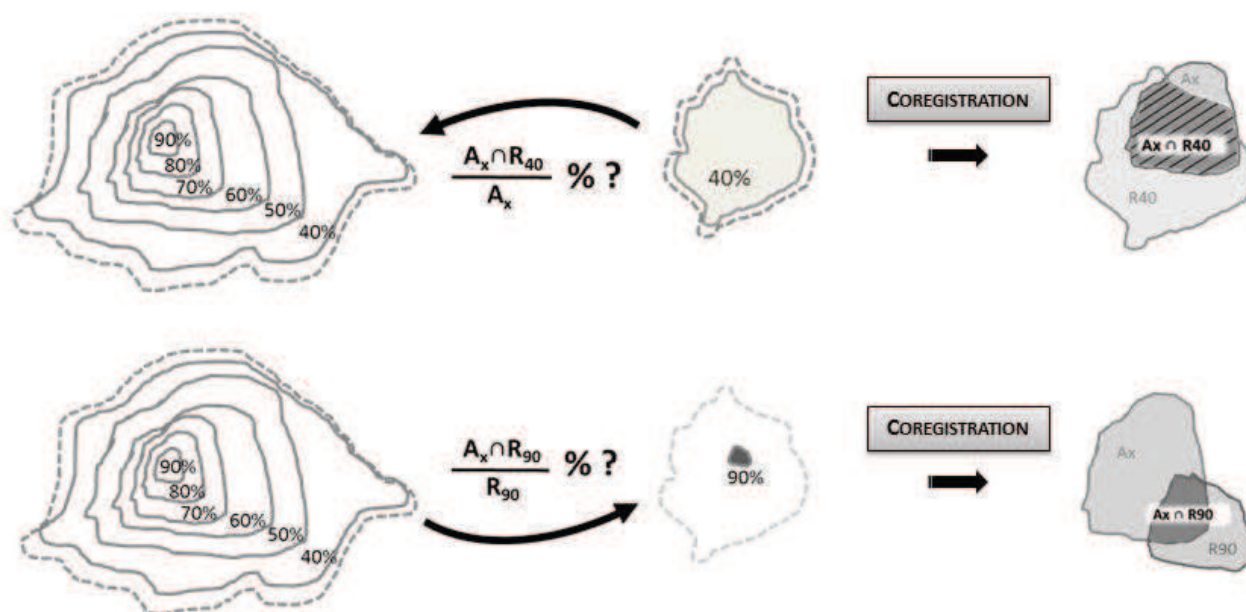


Figure 1: Example of PET_A and PET_R sub-volume comparison with indexes of common volume ($A \cap R$) reported as A (baseline PET) or R (PET at recurrence).

We obtained 6650 indexes corresponding to 1330 potential overlaps of 507 VOIs on the 156 PET/CT.

Statistics

To classify the quality of overlap, we referred to the methodology used with the Cohen k-test for agreement between investigators as follows: 0-0.2, poor agreement; 0.21-0.40, fair agreement; 0.41-0.60, moderate agreement; 0.61-0.80, good agreement; and 0.81-1.00, very good agreement (10). The mean and standard deviations were used for descriptive statistics.

The statistical association between FDG-PET/CT and clinical parameters were tested using repeated measures analysis of variances (ANOVA) and the chi-2 squared test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant (bilateral test). All analyses were performed using MedCalc Statistical Software version 12.7.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013).

RESULTS

Patients Characteristics

Out of the 67 patients included in the RTEP studies, 39 patients (RTEP1: 9/10; RTEP2: 23/52; RTEP4: 4/5 RTEP4) were eligible for the present study (demographics in Table 1). The non-eligible patients were those for whom the full set of sequential FDG-PET/CT was not available (patients treated in another centre or technical problems).

Characteristic		Total	CR	LR	DR
Mean Age [years]		58 range [39-77]	59 range [39-77]	58 range [46-74]	59 range [40-76]
Gender	Male	31 (79%)	7 (64%)	15 (88%)	9 (81%)
	Female	8 (21%)	4 (36%)	2 (12%)	2 (18%)
Histology	SCC	21 (54%)	2 (18%)	14 (82%)	5 (45%)
	ADC	10 (26%)	5 (45%)	1 (6%)	4 (36%)
	LCUC	8 (20%)	4 (36%)	2 (12%)	2 (18%)
TNM Stage	Ila	3 (8%)	1 (9%)	1 (6%)	1 (9%)
	I Ib	2 (5%)	1 (9%)	1 (6%)	0
	IIIa	15 (38%)	4 (36%)	8 (47%)	3 (27%)
	IIIb	19 (49%)	5 (45%)	7 (41%)	7 (64%)
Location Tumor	RSL	19 (39%)	5 (45%)	6 (35%)	8 (73%)
	RML	3 (8%)	1 (9%)	2 (12%)	0
	RIL	3 (8%)	2 (18%)	1 (6%)	0
	LSL	11 (28%)	3 (27%)	6 (35%)	2 (18%)
	LIL	4 (10%)	0	3 (18%)	1 (9%)
Induction Chemotherapy	Yes	33 (85%)	9 (81%)	13 (76%)	10 (91%)
	No	6 (15%)	2 (18%)	4 (24%)	1 (9%)
Dose [Gy]	At PET _C	44 range [40-52]	45 range [42-50]	45 range [40-52]	43 range [40-46]
	Total	67 range [60-70]	66 range [60-70]	67 range [60-70]	68 range [66-70]
Time of Follow up [months]		30 range [6-76]	46 range [18-76]	22 range [6-60]	27 range [11-51]
RT Duration [days]		48 range [39-66]	47 range [41-53]	48 range [39-66]	48 range [45-52]
SUVmax	PET _A	11,0 range [3,7-22,1]	11,7 range [5,5-18,1]	11,7 range [3,7-22,1]	10,9 range [5,1-16,6]
	PET _B	8,4 range [1,2-20,8]	7,5 range [1,2-15,2]	9,1 range [2,5-18,9]	8,4 range [2,8-20,8]
	PET _C	5,6 range [0,8-13,1]	4 range [0,8-5,9]	6,8 range [2,3-11,9]	5,2 range [1,1-3,15]
MTV [cc]	PET _A (A ₄₀)	54,0 range [2,4-176,3]	44,8 range [6,6-125,8]	63,8 range [10,6-176,3]	47,0 range [2,4-103,2]
	PET _B (B ₄₀)	26,2 range [1,7-86,6]	18,2 range [0,7-31,2]	32,4 range [9,2-86,6]	24,8 range [1,5-73,4]
	PET _C (C ₄₀)	30,9 range [0,8-77,8]	28,6 range [0,8-77,6]	34 range [4,2-76,2]	5,2 range [2,9-57,8]

Table 1: Initial clinical and radiotherapy (RT) characteristics. SCC: squamous cell carcinoma, ADC: adenocarcinoma, LCUC: large cell undifferentiated carcinoma, RSL: right superior lobe, RML: right median lobe, RIL: right inferior lobe, LIL: left inferior lobe, LSL: left superior lobe, MTV: metabolic tumor volume.

Eleven patients had a complete metabolic response (CRm) on PET/CT and clinical follow-up (median: 30 months, range 6-76). Seventeen patients had a local recurrence (LR) with or without nodal or metastatic disease. Eleven patients had a distant dissemination (nodal or metastatic) without local residual disease (DR). Homolateral (outside of initial RT target volume) or contralateral lung recurrence were considered metastases. Details of the location of recurrence are reported in figure 2.

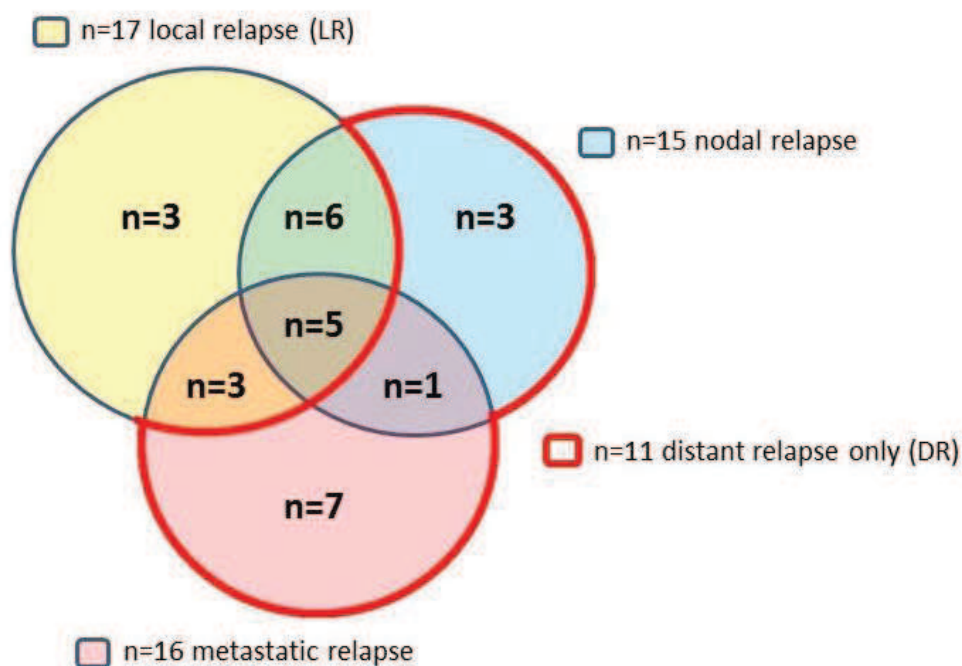


Figure 2: patterns of relapse. LR: local relapse; DR: distant relapse

A manual adjustment of the co-registered images was required in 10 patients. The differences in overlap indexes did not reach statistical significance; therefore, these patients were pooled with those without manual adjustment for the following analyses.

Univariate Analysis

When comparing LR (n=17), DR (n=11) and CR (n=11) patients, the differences in age, sex, TNM stage, tumour location, induction chemotherapy, RT dose and duration, tumour metabolic volume at baseline, planning RT and during RT (threshold = 40% SUVmax), or SUVmax at baseline and planning FDG-PET were not statistically significant.

The frequency of local relapse was higher for squamous cell carcinomas (14/21, 66%) than for adenocarcinomas (1/10, 10%) and undifferentiated carcinomas (2/8, 25%) ($p = 0.03$).

The SUVmax measured on FDG-PET during radiotherapy (PET_c) was significantly higher in LR tumours than in the locally controlled tumours (mean: 6.8 vs. 4.6; p = 0.02) (Fig. 3). The area under the receiver operating characteristics (ROC) curve was 0.78 [95% Confidence Interval (CI): 0.62-0.90] as represented (Fig. 4). A SUVmax >5.6 (i.e., the mean of the mean SUVmax observed in the locally relapsed and controlled groups) yielded a sensitivity of 82% [57-96] and a specificity of 76% [53-92] to predict local relapse.

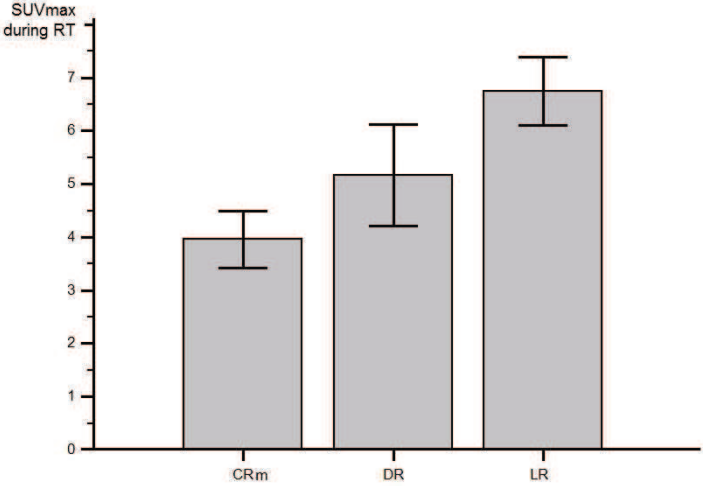


Figure 3 : Histograms of the mean values of SUVmax during RT based on the follow-up status. Complete metabolic response (CRm); Local recurrence (LR); Distant recurrence (DR).

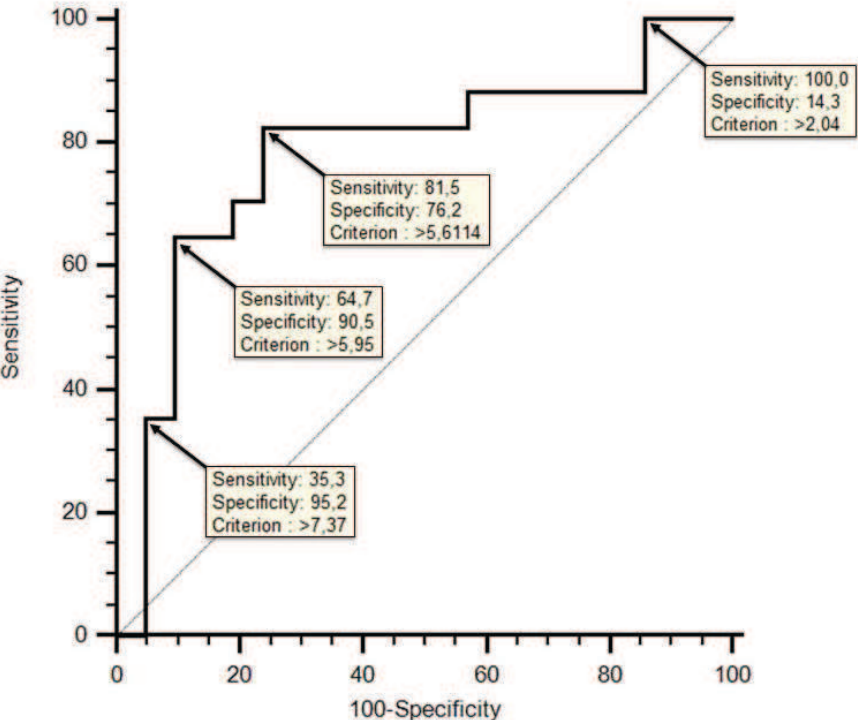


Figure 4 : ROC curve analysis of SUVmax as predictor of local relapse

Volume measurements (table 2)

The mean initial tumour metabolic volume (A40) was 54 cc (range: 2.4-176, SD = 46), and the mean A70 sub-volume was 12 (range: 0.6-51, SD = 12).

	Vol 30 (cc)	Vol 40 (cc)	Vol 50 (cc)	Vol 60 (cc)	Vol 70 (cc)	Vol 80 (cc)	Vol 90 (cc)	SUVmax
A	76,2 (60,4)	53,7 (45.6)	37,0 (33.7)	22,6 (21.6)	11,8 (11.8)	4,5 (5.5)	0,92 (1.3)	11,4 (4.4)
B	-	26,2 (21.6)	-	-	-	-	0,45 (0.45)	8,4(4.2)
C	-	30,9 (21.9)	-	-	-	-	0,44 (0.79)	5,6 (2.8)
R	-	60,0 (65.1)	-	-	-	-	0,50 (0.4)	6,0 (2.6)

Table 2 : Volumes (cc) delineated with various SUVmax thresholds on PET_A (baseline), PET_B (pre-radiotherapy, after induction chemotherapy), PET_C (during radiotherapy) and PET_R (at recurrence). The figures are means (standard deviation within brackets).

Overlap Comparisons

The mean overlap indices are reported in table 3 and figure 5.

	A ₃₀	A ₄₀	A ₅₀	A ₆₀	A ₇₀	A ₈₀	A ₉₀	A ₃₀	A ₄₀	A ₅₀	A ₆₀	A ₇₀	A ₈₀	A ₉₀
	B₄₀							B₉₀						
Dice	0,44	0,46	0,45	0,41	0,34	0,21	0,11	0,07	0,07	0,09	0,1	0,11	0,12	0,13
Jaccard	0,3	0,32	0,3	0,27	0,21	0,13	0,06	0,03	0,04	0,05	0,06	0,06	0,07	0,08
OF	0,83	0,78	0,75	0,67	0,63	0,61	0,6	0,93	0,89	0,84	0,74	0,55	0,3	0,17
A_nB / A	0,37	0,44	0,5	0,54	0,58	0,58	0,59	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,13
A_nB / B	0,79	0,7	0,6	0,45	0,3	0,17	0,08	0,93	0,89	0,82	0,74	0,55	0,3	0,15
	C₄₀							C₉₀						
Dice	0,43	0,42	0,4	0,33	0,25	0,14	0,06	0,05	0,06	0,07	0,09	0,11	0,11	0,12
Jaccard	0,29	0,28	0,26	0,21	0,15	0,08	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08
OF	0,72	0,7	0,66	0,62	0,61	0,58	0,56	0,93	0,81	0,75	0,61	0,51	0,25	0,15
A_nC / A	0,38	0,46	0,51	0,53	0,55	0,53	0,43	0,08	0,06	0,06	0,07	0,08	0,09	0,12
A_nC / C	0,69	0,57	0,47	0,34	0,26	0,14	0,17	0,88	0,79	0,73	0,59	0,51	0,25	0,13
	R₄₀							R₉₀						
Dice	0,38	0,4	0,37	0,34	0,27	0,16	0,07	0,03	0,04	0,05	0,07	0,09	0,08	0,09
Jaccard	0,25	0,26	0,25	0,21	0,17	0,1	0,04	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,04	0,05
OF	0,67	0,65	0,62	0,64	0,67	0,67	0,7	0,84	0,81	0,75	0,68	0,56	0,27	0,16
A_nR / A	0,36	0,42	0,48	0,56	0,64	0,67	0,7	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,05	0,07
A_nR / R	0,62	0,53	0,44	0,33	0,21	0,11	0,05	0,84	0,81	0,75	0,68	0,56	0,27	0,16

Table 3: Mean values of overlap indices for various SUVmax thresholds to delineate volumes on PET_A (baseline, A_x), PET_B (pre-radiotherapy, after induction chemotherapy, B₄₀ and B₉₀), PET_C (during radiotherapy, C₄₀ and C₉₀) and PET_R (at recurrence, R₄₀ and R₉₀). See text for the description of the indices.

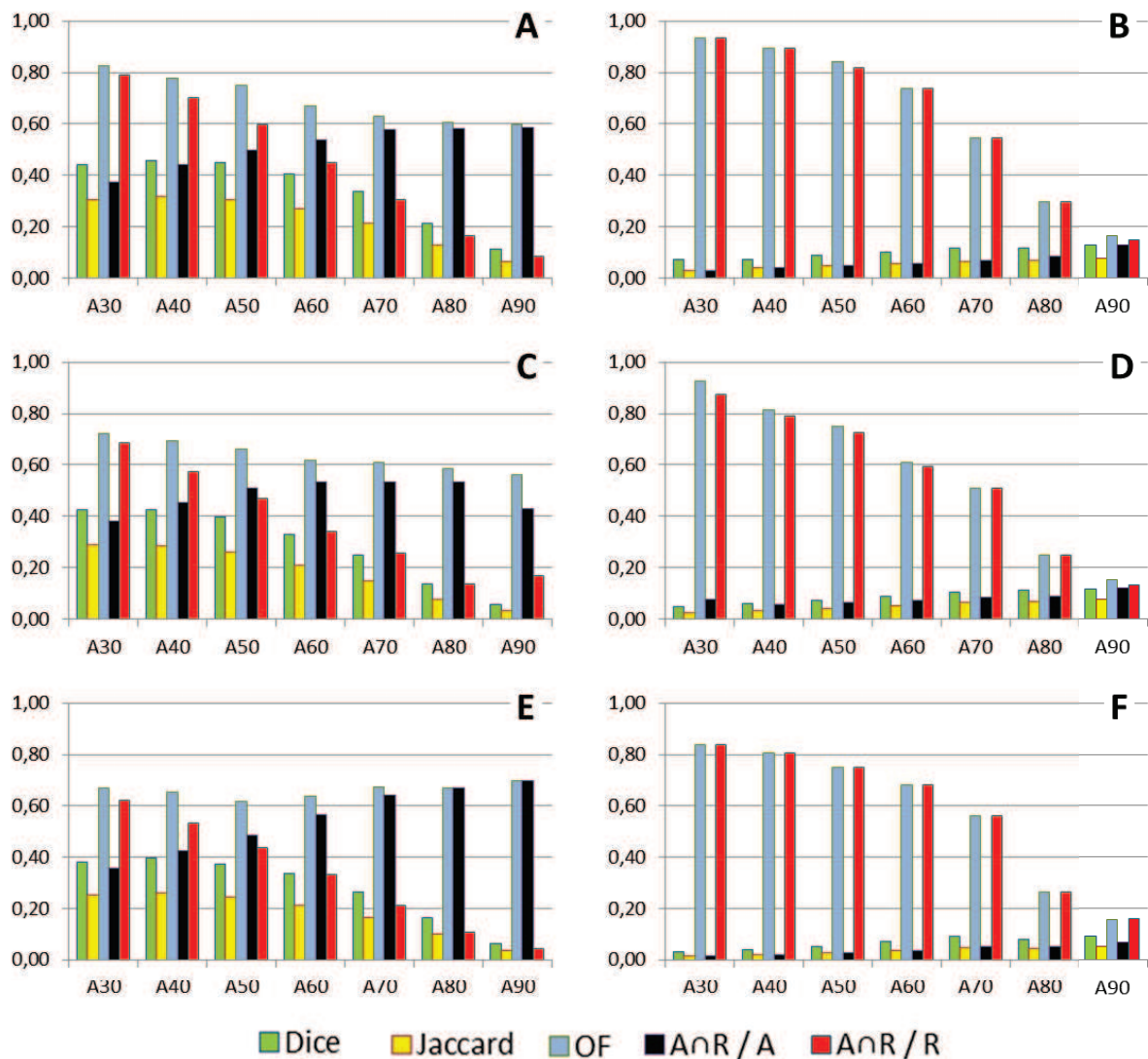


Figure 5 : histogram of the mean values of overlap indices for various SUVmax thresholds to delineate volumes on PET_A (baseline, A_x), PET_B (pre-radiotherapy, after induction chemotherapy, B₄₀ and B₉₀, panel A and B), PET_C (during radiotherapy, C₄₀ and C₉₀, panel C and D) and PET_R (at recurrence, R₄₀ and R₉₀, panel E and F). See text for the description of the indices. Same data as in Table 3.

The volumes delineated on baseline PET_A (A₃₀ to A₉₀), post-induction PET_B (B₄₀ and B₉₀), per-RT PET_C (C₄₀ and C₉₀) were compared to R₄₀ and R₉₀ in the 17 patients with local recurrence (panels E and F in Figure 5). The other comparisons were made on all of the included patients (n=39).

A_x versus B₄₀, C₄₀ and R₄₀ comparisons (panels A, C, E in Figure 5)

First, we focused on the volumes with significant FDG uptake on PET before RT (PET_B, panel A), during RT (PET_C, panel C) and at time of recurrence (PET_R, panel E), the latter being delineated with a 40% SUVmax threshold. The aim was to identify the SUVmax threshold on initial PET_A that would consistently delineate the areas with significant FDG uptake on the subsequent PET acquisitions (PET_B, PET_C, PET_R).

All thresholds on PET_A yielded volumes that included the areas with significant uptake on subsequent PETs reasonably well. For an SUVmax threshold of up to 70% on initial PET_A, the overlap fractions (OF) were larger than 0.60, i.e., the volumes delineated on PET_A included the subsequent sub-volumes. When compared to PET_C (during radiotherapy), the OF for the volumes delineated with 80 and 90% SUVmax thresholds on PET_A were slightly below 0.60. The $A_x \cap R_{40} / A_x$ indices between initial PET_A and PET_R at time of recurrence showed good agreement (values between 0.60 and 0.80) for A_x SUVmax thresholds between 70 and 90%, and a large proportion of the volume delineated on PET_A would correspond to local recurrence. The $A_x \cap R_{40} / R_{40}$ index was only good for 30% SUVmax, i.e., higher thresholds on initial PET_A would omit large fractions of the recurrence. The Dice and Jaccard indices showed poor to moderate agreement.

A_x versus B₉₀, C₉₀ and R₉₀ comparisons (panels B, D and F in Figure 5)

Then, we investigated whether the areas with high FDG uptake (“hotspots” with 90% SUVmax threshold) on subsequent PETs could be identified on initial PET_A.

Good to excellent overlap fractions (0.60 to 0.93) were obtained for the volumes delineated on baseline PET with SUVmax thresholds between 30 and 60%. Similarly, high values of the $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ index were obtained with the same thresholds on PET_A, meaning the hotspots in the recurrence were consistently included in the contours drawn on PET_A. The 70% baseline SUVmax threshold showed moderate agreement (OF and $A_x \cap R_{90} / R_{90} > 0.51$) when compared to PET_B, PET_C and PET_R. The Dice, Jaccard and $A_x \cap R_{90} / A_x$ indexes were very low (mostly below 0.10) independent of the thresholds used on PET_A.

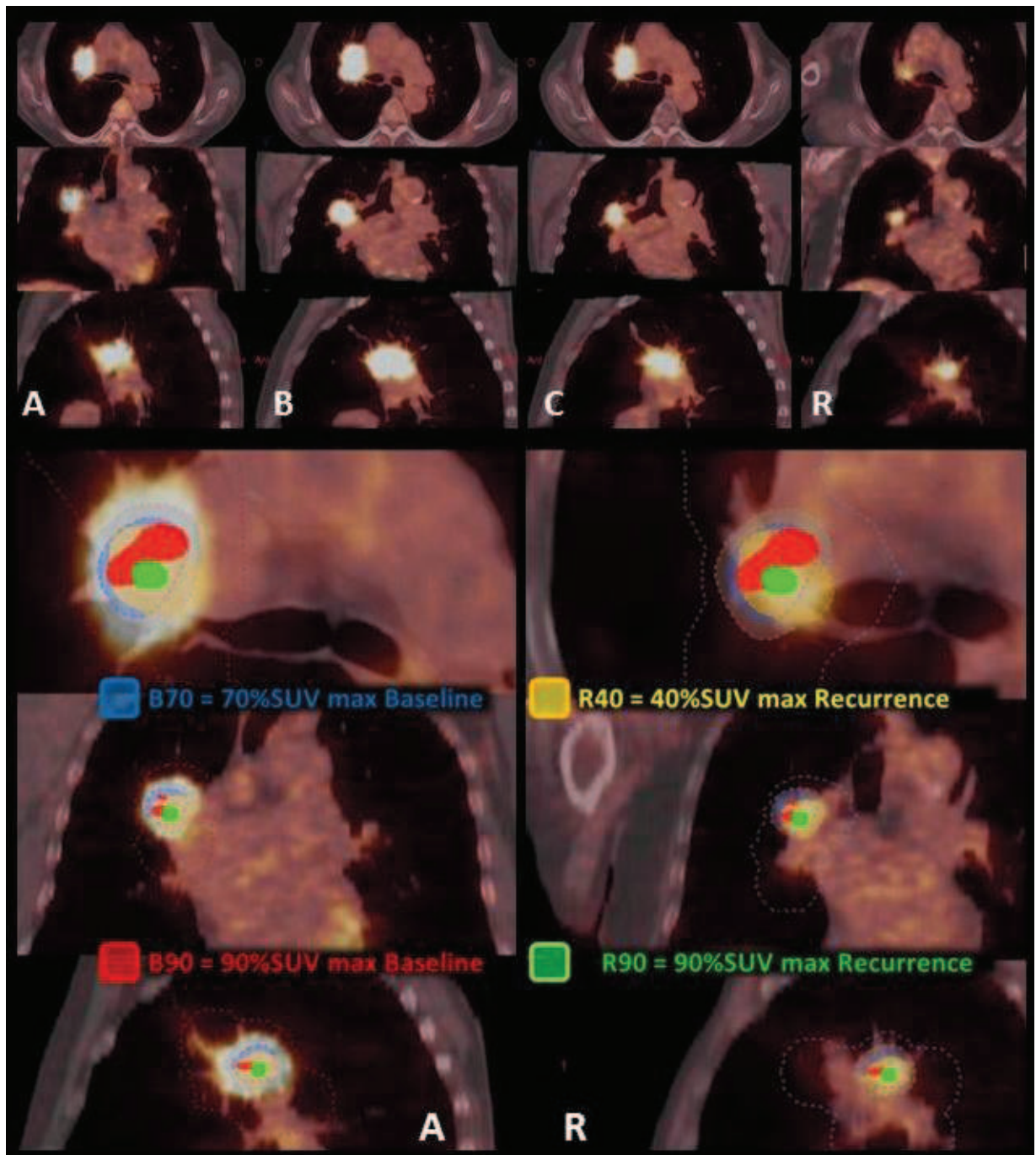


Figure 6 : Example of a 74-year-old man with a right superior lobe squamous cell carcinoma (SCC) T3N0M0, with baseline PET/CT (A), pre-radiotherapy PET/CT (B), pre-radiotherapy PET/CT (C) and relapse PET/CT (R). After the report, the A_{70} sub-volume had 68% common volume with the metabolic volume of the residual disease R_{40} ($A_{70} \cap R_{40} / A_{70} = 0.68$). The “hotspot” of the residual disease, R_{90} sub-volume, had 100% common volume with the A_{70} sub-volume, indicating that it was completely included in it ($A_{70} \cap R_{90} / R_{90} = 1.00$).

DISCUSSION

We confirm that the volumes with elevated FDG uptake delineated on pre-treatment PET/CT identify areas at high risk of recurrence in patients with NSCLC who are candidates for curative-intent concomitant chemo-radiation. This result was obtained in 39 patients (17 relapses) included in a series of three prospective trials in a single institution. A majority of the relapses occur in the radiotherapy target volume (6,14); therefore, we provide further justification for clinical investigation of radiotherapy dose escalation in relatively small target volumes delineated on initial FDG-PET/CT.

The potential use of pre-treatment FDG-PET/CT to adapt radiotherapy plans to the risk of failure was originally described in 35 patients by Klopp et al. (2). Three risk groups were identified in 353 regions of interest (ROIs, 9 to 13 ROIs per patients) depending on size (smaller or larger than 1.2 cc) and SUVmax (lower or higher than 13.8). Velasquez et al. showed that larger primary gross tumour volumes, higher pre-treatment SUVmax values in the primary tumour and shorter overall treatment times were significantly associated with residual disease (15). None of these parameters demonstrated a prognostic value in our study. Recent studies have also failed to demonstrate a prognostic value of SUVmax before RT (9,16).

FDG PET/CT images can be acquired during RT and reliably analysed, without artefacts due to normal tissues inflammation, in patients with NSCLC (8). Similar to our previous study (9), we found that an SUVmax threshold of 5.6 on PET during radiotherapy would classify our patients based on their risk of local relapse reasonably well. Although meaningful in terms of individual prognosis, this approach is of little help for designing alternative RT plans that may potentially improve the patient's outcome. Following Aerts (17), we confirmed that the position of different sub-volumes and high FDG uptake areas within the tumour remain during the course of RT, despite large variations in absolute volumes. This is a prerequisite when aiming at delineating areas at high risk of failure for targeting dose escalated radiotherapy.

Our data show that aiming at delineating the entire volume of potential recurrence, i.e., using a low SUV threshold on initial FDG-PET/CT, is not likely to be a successful strategy because a target volume that is too large would have to be treated at higher doses. A $\leq 40\%$ SUVmax threshold means that the whole initial gross target volume (GTV) has to receive an increased total dose. Following initially encouraging phase I/II studies (18), a recent phase III trial failed to demonstrate any benefit of such a strategy in terms of overall survival (19,20). Assuming that the sites where the relapses occurred were the regions with the highest FDG uptake ("hotspots" with SUV $\geq 90\%$ SUVmax) at the time of recurrence (3,4,5), much smaller target volumes (mean 12 cc, range: 0.6 - 51, SD = 12) could be delineated on pre-treatment PET. We propose 70% of SUVmax on pre-treatment PET as a threshold.

In our hands, these target volumes are 2-3 times smaller than those delineated by Aerts and al. (4,5). This group has proposed a lower threshold (50% SUVmax) and reported high overlap factor (OF) values. The interpretation of the OF could be misleading because its denominator is the smallest of the two volumes of interest (see Patients and Methods above), and it would be meaningless to consider the entire patient's body as a target volume despite an OF=1. The present work relies on five different overlap indices to provide a more extensive investigation. The disappointing values of Dice and Jaccard can be explained by very different absolute volumes (a ratio of more than 10 between A70 and R90). Given the low resolution of FDG-PET images and the uncertainties in registration, it was very unlikely that A90 and R90 (same range of absolute volumes) would match perfectly.

We have investigated whether the common volumes $Ax \cap R40/Ax$ and $Ax \cap R90/R90$ would be better criteria to delineate target volumes for RT dose escalation. The high values of $Ax \cap R40/Ax$ showed that a significant fraction of Ax (x between 70 and 90% of SUVmax) corresponded to the subsequent relapse, although a much lower threshold (30% of SUVmax) would be required to delineate most of the relapse volume. In addition, a volume larger than the initial GTV (commonly defined by a 40% SUVmax threshold) would be considered as the target. A contour drawn on initial PETA using a 70% SUVmax threshold would contain the relapse hotspot ($Ax \cap R90/R90 = 0.56$), its smaller size than the size of the initial GTV being more likely to allow dose escalation.

The underlying hypothesis is that tumour areas with increased FDG uptake might be resistant to radiation therapy (21). FDG uptake in the tumour is influenced by the many pathways involved in radioresistance such as glucose metabolism, hypoxia, angiogenesis and the mTOR signalling pathway (22). Malignant cells predominantly generate adenosine triphosphate (ATP) through aerobic glycolysis (Warburg effect) in the presence of oxygen (23,24). Anaerobic glycolysis (Pasteur effect) is active under hypoxic conditions (25,26). As a consequence, FDG accumulation may reflect both mechanisms. Tumour hypoxia and glucose metabolism are linked through the activation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which then activates the Glucose transporter 1 (GLUT1) protein (27). It has been demonstrated that the maximum uptake of FDG correlates with GLUT-1 and hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a) in non-small cell lung cancer (28). As a consequence, targeting tumour areas with an increased FDG uptake might be beneficial for tumour control.

Limitations of the study

The main limitation of the present approach is its reliance on careful co-registration of the sequential FDG-PET/CT images (117 co-registrations performed). We have restricted our study to the patients who were taken care of in a single institution, with images acquired under similar conditions and analysed by two experienced physicians. Most of the difficulties occurred with follow-up FDG-PET/CT due to post-treatment alterations in morphology. Manual adjustment was allowed in cases of obvious misregistration (see Patients and Methods section) until a consensus was obtained. The differences in overlap indexes did not reach statistical significance between LR patients in which co-registration did not need manual adjustment (n=7) and LR patients with manual adjustment (n=10).

The small number of included patients is another limitation of our study. Our priority was to carefully include selected patients from three prospective studies with complete clinical and imaging data available (see Patients and Methods section). This underlines the need for further confirmation in prospective trials (5,7).

CONCLUSION

Almost half of the patient with stage II-III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by curative intent chemo-radiotherapy will undergo a relapse occurring in the radiotherapy target volume, thus suggesting insufficient RT total dose. Since the surrounding organs at risk (lungs, vessels, heart and spinal cord) limit the RT dose that can be safely delivered, a reduction in target volumes is expected to allow dose escalation without impaired tolerance.

Deliver doses up to 120 Gy, can lead to local tumour control rates over 90% (29). A possibility to achieve this goal would be to take advantage of intra-tumour heterogeneity. Visualization of treatment resistant tumor sub-volumes based on PET imaging allows individualization of treatment and specific targeting of these sub-volumes (21). In our present study, we confirm that the sub-volumes with elevated FDG uptake delineated on pre-treatment PET/CT and identify areas at high risk of recurrence in patients with NSCLC candidate to curative-intent concomitant chemo-radiation. We also confirm the stability of FDG uptake locations within tumor during radiotherapy. This results was obtained in 39 patients (17 relapses) included in a series of three prospective trials in a single institution.

The initial tumor metabolic sub-volume determined by the 70% of SUVmax threshold seemed to be an acceptable choice in order to target the core of the tumor, supposed to be the nidus of the recurrence, and to avoid an increase dose on poor risk of relapse areas.

Clinical trials will have to demonstrate the feasibility and the benefit of RT dose increase in target sub-volumes delineated on pre-treatment FDG-PET/CT, and to determine how to select elective patients. According with our previous results (9), a high FDG uptake (SUVmax >5.6) during the 5th week of RT could be an indication to adapt the treatment by increasing the dose on the “hotspot”.

Hence, we provide a further justification for clinical investigation of radiotherapy dose escalation in relatively small target sub-volumes delineated on initial FDG-PET/CT.

REFERENCES

1. Mazeau-Woynar, V., Cerf, N., Dixsaut, G., Canet, C., Prot, C., Roudier-Daval, C., Vongmany, N., *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux*. Institut National du Cancer (INCa) 2010, p18
2. Klopp AH, Chang JY, Tucker SL, Sulman EP, Balter PA, Liu HH, Bucci MK, Macapinlac HA, Komaki R, Cox JD. 2007, Intrathoracic patterns of failure for non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography/computed tomography-defined target delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 69, 1409-16.
3. Abramyuk, A., Tokalov, S., Zöphel, K., Koch, A., Szluha Lazanyi, K., Gillham, C., Herrmann, T., Abolmaali, N., 2009. Is pre-therapeutical FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor sub-volumes responsible for local failure in non-small cell lung cancer? *Radiotherapy and Oncology* 91, 399–404.
4. Aerts HJ, van Baardwijk AA, Petit SF, Offermann C. Identification of radioresistance: Validation of location residual metabolic-active areas. *Molecular imaging of biologic characteristics and drug uptake*. 2010;23.
5. Aerts, H.J., Bussink, J., Oyen, W.J., van Elmpt, W., Folgering, A.M., Emans, D., Velders, M., Lambin, P., De Ruyscher, D., 2012. Identification of residual metabolic-active areas within NSCLC tumours using a pre-radiotherapy FDG-PET-CT scan: A prospective validation. *Lung Cancer* 75, 73–76.
6. Møller DS, Khalil AA, Knap MM, Muren LP, Hoffmann L. 2011. A planning study of radiotherapy dose escalation of PET-active tumour volumes in non-small cell lung cancer patients. *Acta Oncol* 50, 883-8.
7. van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, Lakeman A, van der Stoep J, Emans D, Damen E, Öllers M, Sonke JJ, Belderbos J. 2012. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 104, 67-71.
8. Edet-Sanson, A., Dubray, B., Doyeux, K., Back, A., Hapdey, S., Modzelewski, R., Bohn, P., Gardin, I., 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* 102, 251–257.
9. Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, Ménard J-F, Modzelewski R, Thureau S, et al. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014 Jun;41(6):1057–65.
10. Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Fernandez P, Tessonnier L, Vervueren L, et al. 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*. 2013 Sep 1;54(9):1543–50.
11. Ourselin S, Roche A, S. Prima S, Ayache N, "Block Matching: A General Framework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images.", *MICCAI, LNCS 1935, Pittsburgh, Pennsylvania, USA*, 557-566, 11-14 Oct. 2000.
12. Paidpally V, Mercier G, Shah BA, Senthamizhchelvan S, Subramaniam RM. Interreader Agreement and Variability of FDG PET Volumetric Parameters in Human Solid Tumors. *American Journal of Roentgenology*. 2014 Feb;202(2):406–12.
13. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 1997;80(12 Suppl):2505–9.
14. Mehta M, Manon R. Are more aggressive therapies able to improve treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: Combined modality treatment? *Semin Oncol* 2005;32:S25 – 34
15. Velazquez ER, Aerts HJWL, Oberije C, De Ruyscher D, Lambin P. Prediction of residual metabolic activity after treatment in NSCLC patients. *Acta Oncologica*. 2010 Oct;49(7):1033–9.

16. Machtay M, Duan F, Siegel BA, Snyder BS, Gorelick JJ, Reddin JS, et al. Prediction of Survival by [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Definitive Chemoradiation Therapy: Results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Oct 20;31(30):3823–30.
17. Aerts HJ, Bosmans G, van Baardwijk AA, Dekker AL, Oellers MC, Lambin P, et al. Stability of ¹⁸F-Deoxyglucose Uptake Locations Within Tumor During Radiotherapy for NSCLC: A Prospective Study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;71(5):1402–7.
18. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:367–372.
19. Bradley J, Paulus R, Komaki R, Masters G, Forster K, Schild S, Bogart J, Garces Y, Narayan S, Choy H. A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-dose (74 Gy) Conformal Chemoradiotherapy +/- Cetuximab for Stage IIIA/IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: Preliminary Findings on Radiation Dose in RTOG 0617 [late-breaking abstract]. *Amer Soc Thera Rad Onc (ASTRO)*; October 2-6, 2011; Miami Beach, FL. 201
20. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters GA, Forster K, Schild SE, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):7501.
21. Wijsman R, Kaanders JH, Oyen WJ, Bussink J. Hypoxia and tumor metabolism in radiation oncology: targets visualized by positron emission tomography. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;57(3):244–56.
22. Kaira K, Serizawa M, Koh Y, Takahashi T, Yamaguchi A, Hanaoka H, et al. Biological significance of 18F-FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Feb;83(2):197–204.
23. Lopez-Lazaro M. The Warburg Effect: Why and How Do Cancer Cells Activate Glycolysis in the Presence of Oxygen? *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry- Anti-Cancer Agents*. 2008 Apr 1;8(3):305–12.
24. Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*. 2009 May 22;324(5930):1029–33.
25. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004 Nov;4(11):891–9.
26. Seagroves TN, Ryan HE, Lu H, Wouters BG, Knapp M, Thibault P, et al. Transcription Factor HIF-1 Is a Necessary Mediator of the Pasteur Effect in Mammalian Cells. *Mol Cell Biol*. 2001 May 15;21(10):3436–44.
27. Mees G, Dierckx R, Vangestel C, Laukens D, Van Damme N, Van de Wiele C. Pharmacologic activation of tumor hypoxia: a means to increase tumor 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake? *Mol Imaging*. 2013 Jan-Feb;12(1):49-58
28. Van Baardwijk A, Dooms C, van Suylen RJ, Verbeken E, Hochstenbag M, Dehing-Oberije C, et al. The maximum uptake of 18F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 α and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2007 Jun;43(9):1392–8.
29. Fowler JF, Tome WA, Fenwick JD, Mehta MP. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;60:1241–56.

ETUDE 2

AREAS WITH HIGH FDG UPTAKE ON PRE-RADIOTHERAPY PET/CT IDENTIFY PREFERENTIAL SITES OF LOCAL RECURRENCE AFTER CHEMO-RADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED OESOPHAGEAL CANCER

Dans cet article, les légendes des figures et tableaux comportent 2 numéros : le premier correspondant à la référence dans le texte, le second correspondant à la référence de la table des matières et illustrations.

TITLE PAGE

Title:

Areas with high FDG uptake on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local recurrence after chemo-radiotherapy for locally advanced oesophageal cancer

Authors:

Jérémie Calais^{1,2} MD, Bernard Dubray^{3,2} MD PhD, Lamyaa Nkhali^{1,3,2} MD, Sebastien Thureau^{1,3,2}, Charles Lemarignier^{1,2} MD, MD, Romain Modzelewski^{1,3,2} PhD, Isabelle Gardin^{1,3,2} PhD, Frederic Di Fiore^{4,5} MD, PhD, Pierre Michel⁵ MD, PhD, Pierre Vera^{1,2} MD PhD

Affiliations:

¹Nuclear Medicine Department, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, Rouen, France.

²QuantIF–LITIS (EA[Equipe d'Accueil] 4108-FR CNRS 3638), Faculty of Medicine, University of Rouen, Rouen, France.

³Department of Radiotherapy and Medical Physics, Centre Henri Becquerel and Rouen University Hospital, Rouen, France.

⁴Department of Gastro-Enterology, Rouen University Hospital, Rouen, France.

⁵Department of Oncology, Henri Becquerel Cancer Center, IRON, Rouen University Hospital, Rouen, France.

Corresponding author:

Pierre Vera, MD PhD.

Address: Department of Nuclear Medicine,
Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France.

Phone: 0033 2 32 08 22 58

Fax: 0033 2 32 08 25 50

E-mail: pierre.vera@chb.unicancer.fr

First author:

Jérémie Calais, MD.

Address: Department of Nuclear Medicine,
Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France.

Phone: 0033 2 32 08 22 58

Fax: 0033 2 32 08 25 50

E-mail: jeremie.calais@gmail.com

ABSTRACT

Purpose:

The high rate of failure in the radiotherapy (RT) target volume suggests that patients with locally advanced oesophagus cancer (LAOC) should receive an increased total RT dose. Areas with high Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake (hotspot) on pre-radiotherapy FDG-PET/CT (positron emission tomography / computed tomography) have been reported to identify intra-tumour sites with a high risk of relapse after RT in non-small cell lung cancer and in rectal cancer. Our aim was to confirm these observations on patients with LAOC and to investigate the SUVmax threshold that identifies tumour areas that are at high risk of relapse, assuming that a smaller target volume would facilitate RT dose escalation without impaired tolerance.

Methods:

98 consecutive patients with LAOC treated by radio-chemotherapy (CRT) were included. All patients underwent FDG PET/CT at initial staging and during systematic follow-up in a single institution. FDG-PET/CT acquisitions were co-registered on the initial scan. Various sub-volumes in the initial tumour (30,40,50,60,70,80 and 90% SUVmax thresholds) and in the subsequent local recurrence (40% and 90% SUVmax thresholds) were pasted on the initial scan and compared (Dice, Jaccard, overlap fraction (OF), common volume/baseline volume, common volume/recurrent volume).

Results:

Thirty-five patients had a local recurrence (LR). The initial metabolic tumour volume was significantly higher in LR tumours than in the locally controlled tumours (mean: 25.4 cc vs. 14.2; $p = 0.002$). The sub-volumes delineated on initial PET/CT with a 30 to 60% of SUVmax threshold were in good agreement with the recurrent volume at 40% SUVmax (OF = 0.60 to 0.80). The sub-volumes delineated on initial PET/CT with a 30 to 60% of SUVmax threshold were in good to excellent agreement with the core volume of the relapse (90% SUVmax) (common volume/recurrent volume and OF indices 0.61 to 0.89).

Conclusions:

High FDG uptake on pre-treatment PET/CT can identify tumour sub-volumes that are at greater risk of recurrence in patients with LAOC treated by concomitant chemo-radiation. We propose a 60% SUVmax threshold to delineate high FDG uptake areas on initial PET/CT as reduced target volumes for potential RT dose escalation.

Keywords:

FDG PET/CT; oesophageal cancer; radiotherapy; target volume; high FDG uptake; local relapse

INTRODUCTION

Definitive chemo-radiotherapy (CRT) has become a first-line therapeutic option in patients with locally advanced or inoperable oesophageal cancer [1–3]. Nevertheless, the five-year survival probability remains low at 20-30% [4]. Along with frequent distant metastases, approximately half of patients experience a local recurrence [5–7] in the radiotherapy (RT) target volume, which suggests an insufficient RT total dose. The surrounding organs that are at risk (lungs, vessels, heart and spinal cord) limit the RT dose that can be safely delivered; therefore, a reduction in target volumes is expected to allow dose escalation without impaired tolerance.

In a study of 10 patients, Welsh et al. [8] showed that 66.4Gy could be delivered with simultaneous integrated boost (SIB) intensity-modulated radiation therapy (IMRT) while reducing the dose to the normal heart, lung, and liver when compared to 50.4Gy with a 2D-CRT plan.

On-going efforts with new IMRT [8–13], IMRT with protons [14], along with the recent launched French trial CONCORDE (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01348217) ensuing from functional imaging and RT techniques progress, demonstrate that dose escalation in oesophageal cancer is a domain of active clinical research.

FDG PET is already well established for the initial staging of oesophageal cancer with high performances for the detection of distant metastases [15,16]. FDG-PET/CT is also superior to CT to identify tumour length and volume in oesophageal cancer, hence sharpening the delineation of RT target volumes [17,18].

Areas with high Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake (hotspot) on pre-radiotherapy FDG-PET/CT (positron emission tomography / computed tomography) have been reported to identify intra-tumour sites with high risk of relapse after radiotherapy (RT) in non-small cell lung cancer (NSCLCC) and in rectal cancer [19–21].

To the best of our knowledge, our study is one of the first studies aiming to demonstrate that high FDG uptake areas on initial FDG-PET/CT can identify tumour areas at high risk for relapse in oesophageal cancer, assuming that this smaller target volume, which may be more representative of the core of the tumour, would facilitate RT dose escalation.

PATIENT AND METHODS

Patient population

We selected consecutive patients with a histologically proven LAOC treated by radio-chemotherapy (CRT) who underwent FDG PET/CT in the same centre (Henri Becquerel cancer centre, Rouen, France). We included 98 patients who underwent FDG PET/CT before treatment at initial staging and after treatment between 2005 and 2013 during systematic follow-up (at 3 months and 1 year) or in cases of clinically suspected recurrence.

All patients were treated with CRT according to the Herskovic scheme. This approach included uninterrupted radiotherapy in the form of external radiotherapy delivered by a two-field technique at 2 Gy per fraction per day, five sessions per week for a total of 50 Gy over 5 weeks, as well as chemotherapy that included platinum and 5-fluorouracil [22].

The initial tumour staging and location was based on an oesophagoscopy with biopsies, chest and abdominal CT with contrast, endoscopic ultrasonography and FDG PET/CT. Relapse was diagnosed on the entire set of clinical, endoscopic, histological, and imaging (CT and FDG PET/CT) data from the follow up. The clinical and biological information were obtained for each patient: age, sex, tumour stage, tumour location, histology, length, weight lost, albumin, RT dose, and RT duration.

FDG-PET/CT Imaging

The FDG-PET/CT data were acquired on a Biograph® Sensation 16 Hi-Rez device (Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, USA). The patients were required to fast overnight or for at least 6 hours before imaging to ensure that the serum glucose and endogenous serum insulin levels were low at the time of FDG administration. A total of 5 MBq/kg of FDG was injected after 20 min of rest. Sixty minutes later (± 10 min), the acquisition began with non-injected CT in the cranio-caudal direction. The CT parameters were set to 120 kV and 100-150 mAs (depending on the patient's weight) using dose reduction software (CareDose®, Siemens Medical Solutions). The images were acquired with the patient's arms positioned over the head while they were breathing freely. The CT scan data were used for attenuation correction and anatomic localisation. The PET data were then acquired in the caudo-cranial direction using a whole-body protocol (3 min per bed position). The acquisition time was adapted as a function of the injected activity (regarding the standard 5 MBq/kg) and the delay between the injection and acquisition (standardised to 60 min) to obtain a normalised count rate for all patients. Six to eight bed positions per patient were acquired, and the axial field of view for one bed position was 162 mm with a bed overlap of 25% (plane spacing: 2 mm). The FDG-PET images were fused with CT scan images. The PET images were reconstructed using Fourier Rebinning (FORE) and attenuation-weighted ordered subset expectation maximisation (AWOSEM) with clinical software. The images were corrected for random coincidences, scatter and attenuation using the CT scan data. Finally, the FDG-PET images were smoothed with a Gaussian filter (full width at half maximum = 5 mm).

The first FDG-PET/CT (PET_A) was performed at initial staging. The second FDG-PET/CT was performed during systematic follow-up (3 month and 1 year) or in case of relapse suspicion (PET_R).

FDG-PET/CT analysis

Two senior physicians, one nuclear medicine specialist and one radiation specialist, analysed the FDG-PET/CT data in consensus on an Onco Planet workstation (Planet Onco v2.0, DOSISoft, Cachan, France).

The following parameters were collected: the SUVmax (maximum Standard Uptake Value), the SUVmean (mean Standard Uptake Value), the Metabolic Tumour Volume (MTV) and the Total Lesion Glycolysis (TLG = SUVmean × MTV). The MTV was defined with a threshold at 40% of tumour SUVmax; this values is widely used to delineate volumes with significant FDG uptake [23] and was previously used in FDG-PET/CT for oesophageal cancer [24–26].

For each local relapse patient (LR), all FDG-PET/CT acquisitions were co-registered on the initial CT scan while focusing on the tumour with a rigid registration method (Block Matching rigid registration method [Ourselin, 2000] [27]). The physicians could manually adjust the registration in case of obvious mis-registration (pulmonary retraction, tumour volume decrease, respiration motion, change in diaphragm, stomach, rachis or patient position). The baseline FDG-PET/CT (PET_A) was systematically used as reference.

Seven volumes of interest (VOIs) on PET_A (staging PET) and 2 VOIs on PET_R (metabolic active residual disease) were defined. On PET_A, the baseline sub-volumes were delineated using a relative threshold method (30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% and 90% of primary tumour SUVmax, and the corresponding volumes were referred to as A₃₀, A₄₀, A₅₀, A₆₀, A₇₀, A₈₀ and A₉₀, respectively). On PET_R, thresholds at 40 and 90% of SUVmax were used to delineate the R₄₀ and R₉₀ sub-volumes. The baseline sub-volumes were reported on PET_R, and recurrence volumes were reported on PET_A, and these data were used to estimate the overlap.

Overlap estimation

Our main objective was to find the highest threshold (as a percentage of SUVmax) identifying the smallest tumour sub-volume on baseline PET with the highest overlap index compared to the relapse volumes. Five different overlap indexes were used.

We investigated all potential overlaps between the above-defined VOIs: baseline tumour (A₃₀ to A₉₀) versus relapse (R₄₀ and R₉₀) sub-volumes. The R₄₀ and R₉₀ sub-volumes were only calculated in patients with local relapse.

The following 5 indexes were used:

- Dice Index ($D = 2 * \frac{A_x \cap R_x}{A_x + R_x}$),
- Jaccard Index ($J = \frac{A_x \cap R_x}{A_x \cup R_x}$),
- Overlap Fraction ($OF = \frac{A_x \cap R_x}{\min(A_x, R_x)}$),
- Common volume divided by A_x ($\frac{A_x \cap R_x}{A_x}$),
- Common volume divided by R_x ($\frac{A_x \cap R_x}{R_x}$).

The Dice, Jaccard and overlap indices are widely used to compare delineated volumes obtained with different methods or by multiple investigators. Their values vary between 0 if the volumes are completely disjoint and 1 if the volumes match perfectly in size, shape and location. They can be misleading when the sizes of the delineated volumes differ. For example, if the volume of A is 100 and that of B is 1, and B is completely included in A, the values of the Dice and Jaccard indices would be 0.02 and 0.01, respectively, which indicates very poor agreement, while the overlap factor would be 1, which would indicate the opposite conclusion between the delineated volumes.

The $A_x \cap R_{40} / A_x$ index can be viewed as the smallest volume on PET_A that includes the entire recurrent tumour. The SUVmax threshold in the baseline tumour is decreased to a value for which the delineated sub-volume has a sufficient common volume (i.e., $A_x \cap R_{40} / A_x$ close to 1) with the recurrent metabolic volume (R_{40}). The objective was to reduce the target volume for the radiotherapy dose increase to limit the irradiation of areas with a low risk of relapse, thereby reducing normal tissue toxicity. The $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ index was calculated by increasing the SUVmax threshold on the baseline tumour to the value at which the delineated sub-volume has a sufficient common volume (i.e., $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ close to 1) with the hotspot in the recurrent volume (R_{40}). The aim was to avoid excluding any area with a high risk of relapse from the target volume.

These two last indexes are illustrated in Figure 1 with a comparison of PET_A and PET_R sub-volumes. Ideally, similar thresholds should be derived from maximising the two common volumes described above. The corresponding volumes should then have high overlap factors, i.e. the smallest volume is largely included in the largest one. A schematic example of the interpretation of overlap indexes is represented in figure 2.

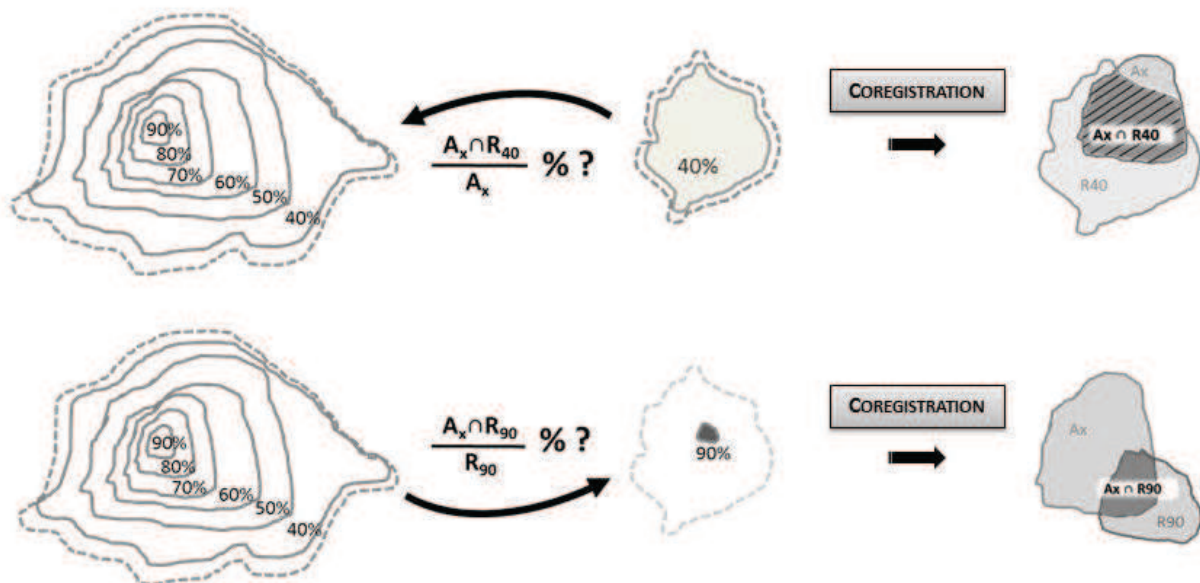


Figure 1 [Figure 7]: Example of PET_A and PET_R sub-volumes comparison with indexes of common volume ($A \cap R$) reported as A (baseline PET) or R (PET at relapse)

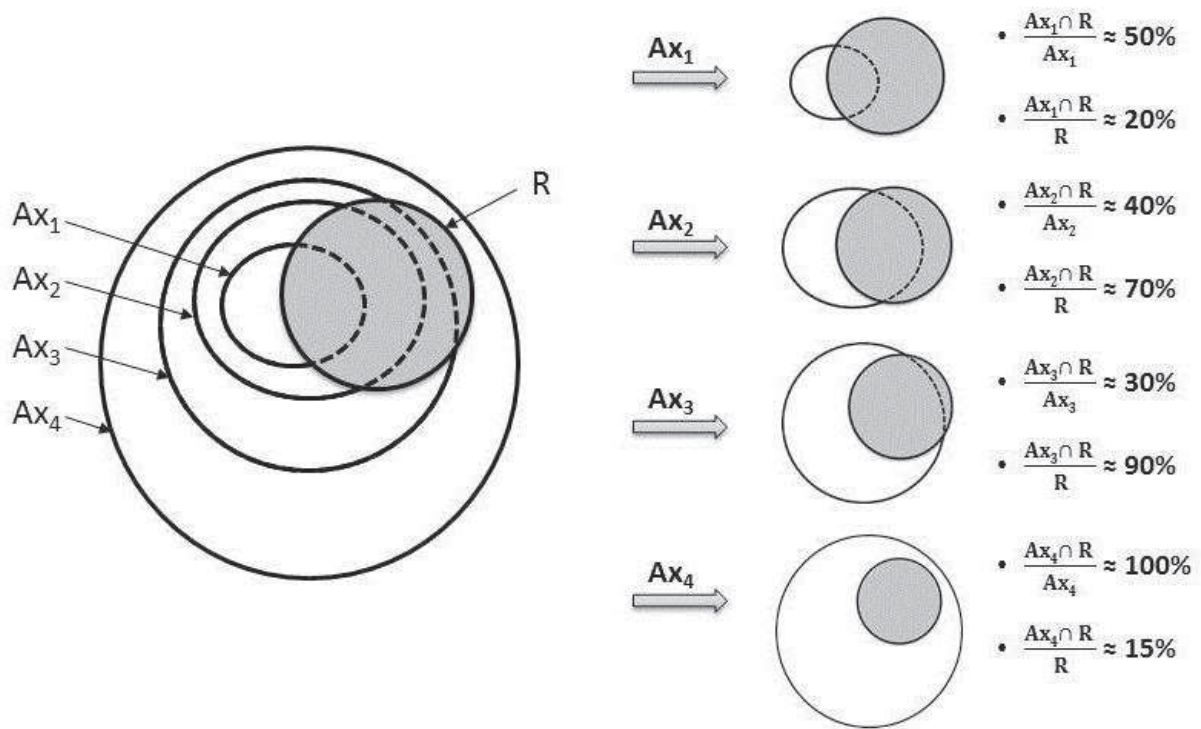


Figure 2 [Figure 8]: Different example scenario of PET_A and PET_R sub-volume comparisons with indexes of common volume ($A \cap R$) reported to A (baseline PET) or R (PET at relapse).

Statistics

To classify the quality of overlap, we referred to the methodology used with the Cohen k-test for agreement between investigators as follows: 0-0.2, poor agreement; 0.21-0.40, fair agreement; 0.41-0.60, moderate agreement; 0.61-0.80, good agreement; and 0.81-1.00, very good agreement [28].

The mean and standard deviations were used for descriptive statistics. The statistical associations between FDG-PET/CT and clinical parameters were tested using a repeated measures analysis of variances (ANOVA) and the chi-2 squared test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant (bilateral test). All analyses were performed using the MedCalc Statistical Software version 12.7.2 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013).

RESULTS

Patients Characteristics

Ninety-eight patients were included in the study (demographics and characteristics table 1).

Initial Clinical and RT Characteristics									
		Total (n=98)		CR (n=44)		DR (n=19)		LR (n=35)	
Age		63 ± 11		63 ± 12		64 ± 9		63 ± 12	
Gender									
	Male	81	(83%)	33	(75%)	16	(84%)	32	(91%)
	Female	17	(17%)	11	(25%)	3	(16%)	3	(9%)
Histology									
	SCC	76	(78%)	35	(80%)	14	(74%)	27	(77%)
	ADC	22	(22%)	9	(20%)	5	(26%)	8	(23%)
Tumour Location									
	Superior	20	(20%)	5	(11%)	3	(16%)	12	(34%)
	Middle	43	(44%)	21	(48%)	10	(53%)	12	(34%)
	Inferior	43	(44%)	20	(45%)	9	(47%)	14	(40%)
Tumour Stage									
	II	25	(26%)	12	(27%)	5	(26%)	8	(23%)
	III	56	(57%)	24	(55%)	10	(53%)	22	(63%)
	IV	17	(17%)	8	(18%)	4	(21%)	5	(14%)
Endoscopic Tumour Length (cm)		5.1 ± 2.9		4.6 ± 1.8		4.9 ± 2.6		5.9 ± 3.9	
	>5 cm	33	(34%)	10	(23%)	7	(37%)	16	(46%)
Weight Lost (%)		9 ± 7		8 ± 7		8 ± 6		10 ± 8	
Albumin (g/L)		39.0 ± 5.2		39.0 ± 5.2		39.3 ± 5.8		38.9 ± 5.1	
RT Duration (Days)		43 ± 12		46 ± 16		41 ± 7		42 ± 9	
RT Dose (Gy)		52 ± 4		51 ± 4		53 ± 4		51 ± 4	

Table 1 [Table 4]: Initial clinical and radiotherapy (RT) characteristics. SCC: squamous cell carcinoma, ADC: adenocarcinoma, CR: complete response, DR: distant relapse only, LR: local relapse

The mean follow up of the total studied population was 28.5 ± 19.9 months. Forty-four patients remained in complete metabolic response (CR) (mean follow up: 36.3 ± 20.7 months). Thirty-five patients experienced local relapse (LR) with or without nodal or metastatic disease (mean follow up: 18.7 ± 13.3 months). Nineteen patients showed distant dissemination (nodal or metastatic) without local residual disease (DR) (mean follow up: 28.8 ± 20.8 months). The details of the relapse locations are reported on figure 3.

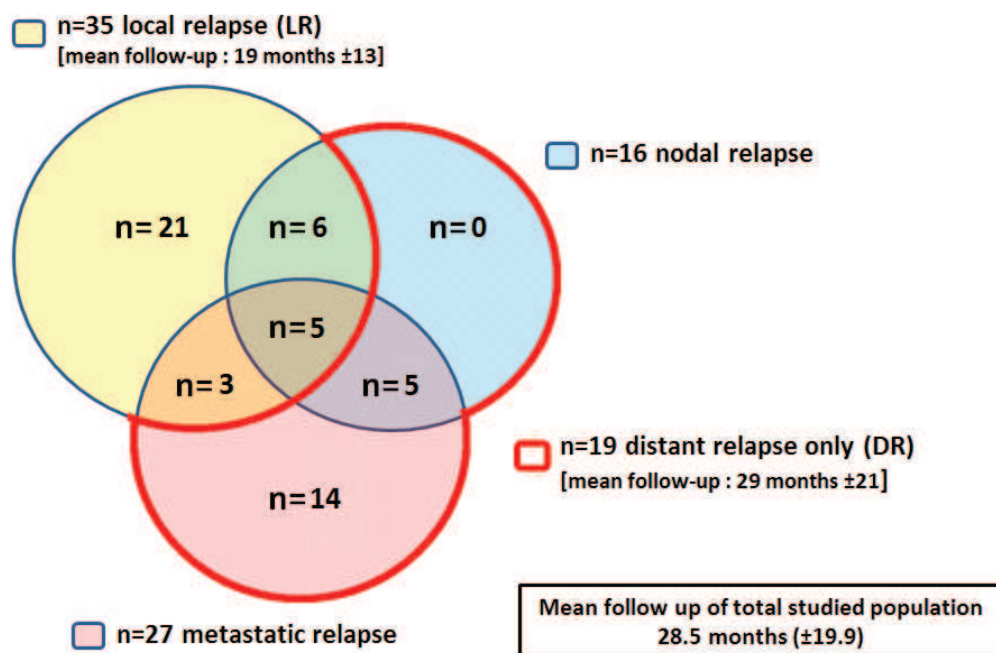


Figure 3 [Figure 9]: Patterns of relapses. LR: local relapse; DR: distant relapse.

Volume measurements and PET/CT analysis

The initial PET/CT parameters are summarised in table 4. The mean initial tumour metabolic volume (A40) was 20.4 ± 20.2 cc in the entire studied population and 25.4 ± 16.2 cc in LR patients.

Initial PET/CT Parameters					
	Total (n=98)	CR (n=44)	DR (n=19)	LR (n=35)	p
SUVmax	12.0 ± 5.2	12.1 ± 5.0	10.9 ± 5.6	12.3 ± 5.3	0.619
SUVmean	7.2 ± 3.3	7.3 ± 3.4	6.3 ± 2.8	7.4 ± 3.5	0.497
MTV (cc)	20.4 ± 20.2	14.2 ± 13.9	$26.0 \pm 32.8^*$	$25.4 \pm 16.2^{**}$	0.024
TLG	162.2 ± 208.2	123.2 ± 185.8	193.5 ± 301.7	194.1 ± 167.9	0.249

Table 4 [Table 5]: Initial PET/CT parameters. * significantly different from CR (p=0.05); ** significantly different from CR (p=0.002)

The volume measurements of LR patients are summarised in table 5.

	Vol 30 (cc)	Vol 40 (cc)	Vol 50 (cc)	Vol 60 (cc)	Vol 70 (cc)	Vol 80 (cc)	Vol 90 (cc)	SUVmax
A	37.2 ± 23.3	25.4 ± 16.2	16.9 ± 11.3	10.9 ± 7.4	6.5 ± 4.8	3.0 ± 2.51	0.79 ± 0.68	12.5 ± 5.3
R	-	13.6 ± 11.3	-	-	-	-	0.27 ± 0.22	7.95 ± 3.8

Table 5 [Table 6]: Mean volumes (cc) delineated with various SUVmax thresholds on PET_A baseline) and PET_R at relapse) in LR patients.

Univariate analysis

When comparing CR (n=44), DR (n=19) and LR (n=35) patients, the differences in age, sex, tumour stage, tumour location, histology, length, weight lost, albumin, RT dose, RT duration, baseline SUVmax, SUVmean, and TLG were not statistically significant.

The MTV (40% of SUVmax) on baseline PET was significantly higher (ANOVA) in all relapse patients than in remission patients mean: 25.3 ± 23.1 cc vs. 14.2 ± 13.9 cc ($p = 0.006$; F-ratio=7.844); in DR patients ($p=0.05$; F-Ratio=4.009); and in LR patients ($p=0.002$; F-ratio=10.32) (table 4).

Overlap Comparisons

We compared the overlap indexes in LR patients (n=35). Two patients had a histologically proven local relapse but with an oesophageal prosthesis on the relapse PET/CT for which a tumour volume in the FDG-PET/CT could not be defined. One patient had a histologically proven local relapse but no oesophageal FDG uptake on both PET/CT. Therefore, we studied the overlap index analyses in 32 patients.

We obtained 2240 overlap indexes corresponding to 448 potential overlaps between the baseline PET_A VOIs and relapse PET_R VOIs of interpretable LR patients (n=32), namely 224 VOIs on 64 PET/CT. Figure 4 shows an example.

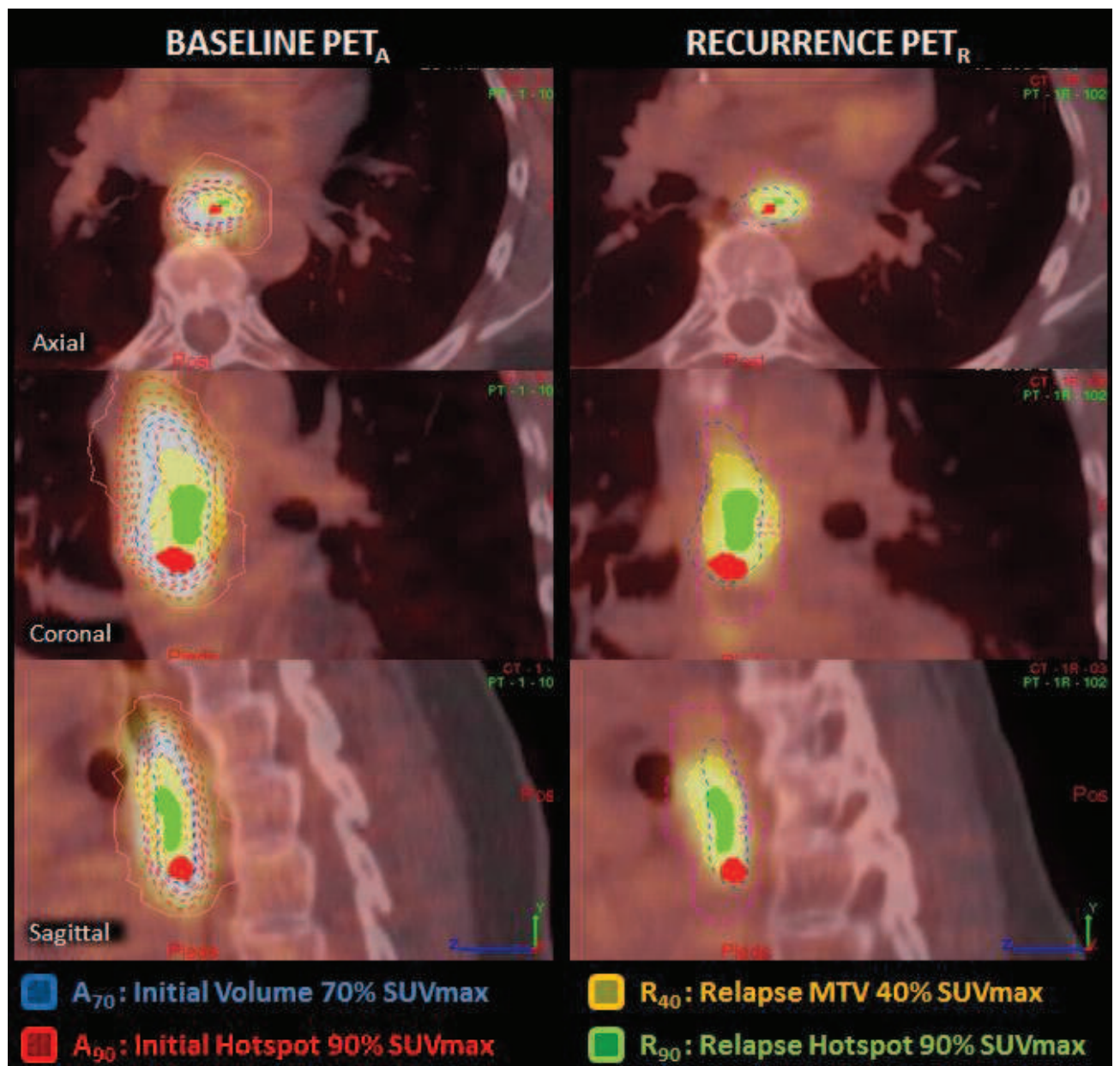


Figure 4 [Figure 10]: Example of a squamous cell carcinoma in a 59-year-old woman. After the report of the A_{70} and A_{90} sub-volumes on PET_R and the R_{40} and R_{90} sub-volumes on PET_A , the overlap fraction between A_{70} and R_{40} was calculated at 0.69, meaning that two thirds of R_{40} was included in A_{70} . The $A_{70} \cap R_{90} / R_{90}$ index was calculated at 0.96, meaning that R_{90} was almost totally included in A_{70} .

The mean overlap index values are reported in table 6 and figure 5.

	R_{40}							R_{90}						
	A_{30}	A_{40}	A_{50}	A_{60}	A_{70}	A_{80}	A_{90}	A_{30}	A_{40}	A_{50}	A_{60}	A_{70}	A_{80}	A_{90}
Dice	0.40	0.43	0.43	0.39	0.32	0.23	0.13	0.05	0.06	0.07	0.10	0.10	0.10	0.08
Jaccard	0.27	0.29	0.28	0.25	0.20	0.14	0.07	0.03	0.03	0.04	0.05	0.06	0.05	0.05
OF	0.77	0.70	0.63	0.60	0.57	0.56	0.57	0.89	0.83	0.75	0.61	0.48	0.29	0.15
$A \cap R / A$	0.32	0.37	0.43	0.48	0.50	0.51	0.53	0.03	0.04	0.04	0.06	0.06	0.06	0.07
$A \cap R / R$	0.75	0.66	0.55	0.42	0.32	0.21	0.12	0.89	0.83	0.75	0.61	0.48	0.29	0.15

Table 6 [Table 7]: mean values of overlap indices for various SUVmax thresholds to delineate volumes on PET_A baseline (A_x) and PET_R at relapse (R_{40} and R_{90}). See the text for a description of the indices.

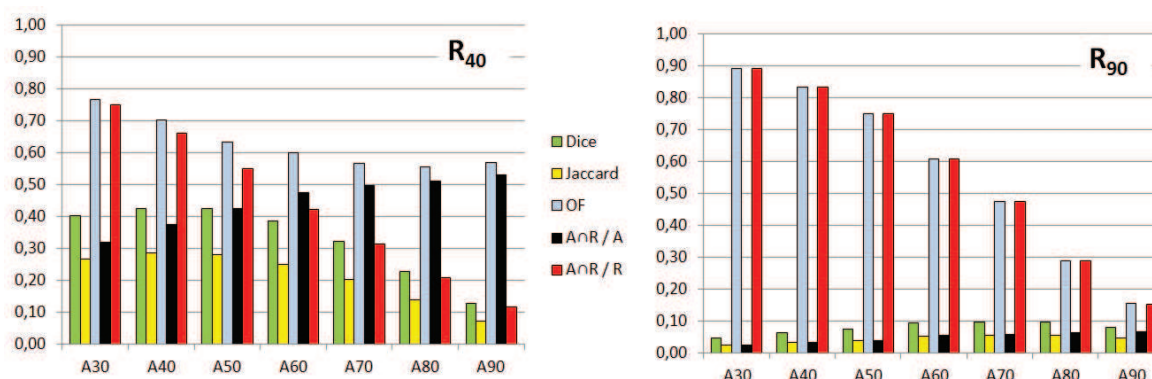


Figure 5 [Figure 11]: Histogram of the mean values of overlap indices for various SUVmax thresholds to delineate the volumes on PET_A (baseline, A_x) and PET_R at relapse, (R_{40} and R_{90}). See the text for a description of the indices. The data are the same as those in Table 6.

A_x versus R_{40} , comparisons (Figure 5 left)

We aimed to identify a SUVmax threshold on initial PET_A that would consistently delineate a volume that included areas with significant FDG uptake (40% of SUVmax) on the subsequent PET_R acquisitions.

The overlap fractions (OF) between the initial PET_A and PET_R at relapse were consistent with good agreement values (between 0.60 and 0.80) for SUVmax thresholds of 30 to 60%. Although the $A_x \cap R_{40} / A_x$ index never exceeded 0.60, the curve plateau (black columns on figure 5), whose values exceeded 0.50 for A_{70} to A_{90} , showed that the A_{70} , A_{80} and A_{90} initial sub-volumes had an acceptable chance to be included in the entire recurrence volume. The $A_x \cap R_{40} / R_{40}$ index was good only for 30% and 40% of SUVmax. The Dice and Jaccard indices showed poor to moderate agreement.

A_x versus R_{90} comparisons (Figure 5 right)

We then investigated whether the area with a high FDG uptake, i.e., the “hotspot” (with a 90% SUVmax threshold), on PET_R could be identified on the initial PET_A .

Good to excellent (0.61 to 0.89) overlap fractions were obtained for baseline SUVmax thresholds between 30 and 60%. Similarly, high values of the $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ index were obtained with the same thresholds on PET_A , which indicates that the relapse hotspots were consistently included in the contours drawn on PET_A . The Dice, Jaccard and $A_x \cap R_{90} / A_x$ indexes were very low, mostly below 0.10, irrespective of the thresholds used on PET_A .

DISCUSSION

We confirm that the volumes with elevated FDG uptake delineated on pre-treatment PET/CT identify areas at high risk for recurrence in patients with LAOC who are candidates for curative-intent concomitant chemo-radiation. This result was obtained in 98 patients (35 local relapses) in a single institution. Thus, we provide further justification to clinically investigate radiotherapy dose escalation in relatively small target volumes delineated on initial FDG-PET/CT.

To the best of our knowledge, our current study is the second study that aimed to prove that FDG “hotspots” on initial FDG-PET/CT can identify tumour areas at high risk for relapse in oesophageal cancer.

We only found one abstract for a similar study which, presented at the American Society for Radiation Oncology 54th Annual Meeting (2012) by W. Lu et al. [29]. They only used 2 indices (OF and centroid distance) to compare the location of residual metabolically active areas with high initial FDG uptake areas in only 6 patients. They found that areas of higher FDG uptake pre-CRT had lower overlap (<60%) and a larger distance (>8.6mm) to the residual areas post-CRT and concluded that pre-CRT PET/CT cannot reliably identify the residual metabolically active areas in patients with locally advanced oesophageal cancer.

Our present work relies on five different overlap indices and 35 local relapse and/or local residual metabolically active cases, which constitutes an extensive investigation.

The disappointing values of the Dice and Jaccard indexes can be attributed to very different absolute volumes (a ratio of more than 10 between A_{70} and R_{90}), whereas these indices depend directly on the size of the two compared volumes (cf Material and Methods): 2 volumes with a good superimposition but a large difference in size will yield low Dice and Jaccard indices. Given the low resolution of FDG-PET images and the uncertainties in registration, A_{90} and R_{90} (same range of absolute volumes) were not likely to perfectly match.

We have investigated the ability of the $A_x \cap R_{40} / A_x$ and $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ index to better estimate the overlapping of potential target volumes for RT dose escalation with recurrence volumes. Good to excellent (0.61 to 0.89) $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ indexes were obtained for baseline SUVmax thresholds between 30 and 60%, which indicates that the relapse hotspots were consistently included in the contours drawn on PET_A with these thresholds. The curve plateau of the $A_x \cap R_{40} / A_x$ index showed that a significant fraction of A_x (x between 70 and 90% of SUVmax) corresponded to the subsequent relapse, although a much lower threshold (30% of SUVmax) would be required to delineate most of the relapse volume. In addition, a volume larger than the initial GTV (commonly defined by a 40% SUVmax threshold[23]) would be considered the target. A contour drawn on the initial PET_A using a 60% SUVmax threshold would contain the relapse hotspot ($A_{60} \cap R_{90} / R_{90} = 0.61$), and its size, which was smaller than that of the initial GTV, was more likely to allow dose escalation.

The interpretation of the OF could be misleading because its denominator is the smallest of the two volumes of interest (cf Patients and Methods and figure 2), and considering the entire patient’s body as a target volume despite an OF=1 would be meaningless. However, this interpretation sums up both the $A_x \cap R_{40} / A_x$ and $A_x \cap R_{90} / R_{90}$ indexes and allows the overlapping of volumes with a large size difference to be estimated, which is difficult. The OF values between the initial PET_A sub-volumes and the whole metabolic volume of recurrence R_{40} and between the initial PET_A sub-volumes and the hotspot of the recurrence R_{90} were consistent with good to excellent agreement (between 0.60 and 0.89) for SUVmax thresholds of 30 to 60%.

Therefore, the baseline PET sub-volume defined with the 60% of SUVmax threshold is an acceptable choice for dose escalation to avoid missing the nidus of recurrence (as shown by $A_x \cap R_{90}/R_{90}$ index and OF) and limit the irradiation of areas with a low risk of relapse (as shown by $A_x \cap R_{40}/A_x$ index). Aerts et al. and Van den Boogard et al. found similar results with the 50% of SUVmax threshold in lung cancer and rectal cancer, respectively [19–21].

The underlying hypothesis is that tumour areas with increased FDG uptake might be resistant to radiation therapy [30]. The many pathways involved in radio-resistance, such as glucose metabolism, hypoxia, angiogenesis and the mTOR signalling pathway [31], influence the FDG uptake in the tumour. Malignant cells predominantly generate adenosine triphosphate (ATP) via aerobic glycolysis (Warburg effect) in the presence of oxygen [32,33]. Anaerobic glycolysis (Pasteur effect) is active under hypoxic conditions [34,35]. As a consequence, FDG accumulation may reflect both mechanisms. Tumour hypoxia and glucose metabolism are linked by the activation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which then activates the Glucose transporter 1 (GLUT1) protein [36]. The maximum uptake of FDG has been demonstrated to correlate with GLUT-1 and hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a) in non-small cell lung cancer [37]. As a consequence, targeting tumour areas with an increased FDG uptake might be beneficial for tumour control.

In our study, 36% of our patients had local tumoural evolutivity, 34% had distant tumoural evolutivity and 44% displayed a complete metabolic response (mean follow up of total studied population: 28.5 ± 19.9 months). Our study identified a lower rate of recurrence than those that have previously been published (approximately 50%) [5–7]. For example, Welsh et al. found a 50% rate of local failure, 48% rate of distant failure and 31% rate of no evidence of failure in 239 patients (median follow-up time of 52.6 months) [7]. Our short follow up can explain this difference. Furthermore, we observed 12 patients with a second cancer (head and neck, lung) that we classified in complete metabolic response considering only the oesophageal cancer. In accordance with others and our previous series [7,25,26,38,39], the initial metabolic tumour volume on baseline PET was significantly higher in relapse patients than in remission patients and appeared to be a major prognostic factor. This difference could be helpful to select high-risk patients for alternative treatment strategies, such as local dose increase.

Indeed, previous studies demonstrated that a minimum of 65-70 Gy would be needed to control solid tumours [40]. The classic actual dose (50.4 Gy in 28 fractions) is inadequate to achieve a high probability of local control. Welsh et al. recently showed that a simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy IMRT technique could increase the dose to the primary gross tumour by 28% while simultaneously achieving substantial reductions in cardiac and pulmonary doses secondary to improved treatment planning techniques [8].

Hence, new IMRT techniques [8–13] facilitate a reduction in target volumes to allow dose escalation without impaired tolerance. The sub-volume defined with the 60% of SUVmax threshold (mean volume $11 \text{ cc} \pm 7$), which is less than half of the MTV in our study, could define such a smaller target volume that may be more representative of the core of the tumour and would facilitate RT dose escalation.

Limitations of the study

Our study was a retrospective, single-institution clinical trial with 32 interpretable local relapses. Therefore, multi-centre prospective trials with a larger number of patients are needed.

The main limitation of the present approach is its reliance on a careful co-registration of the sequential FDG-PET/CT images. We have restricted our study to patients treated at a single institution with images acquired under similar conditions and analysed by two experienced physicians. We performed the 32 registrations with a previously used and validated registration method [41,42]. Difficulties occurred due to post-treatment alterations in morphology. Manual adjustment was allowed in cases of obvious mis-registration (see Patients and Methods section) until a consensus was obtained. In accordance with the results reported by Hawkins [43], the carina landmark was very useful in many cases.

We did not observe isolated nodal tumoural evolutivity; metabolic active nodes were always associated with local failure (n=11) or metastasis (n=10)(Fig. 3). Therefore, we only focused on recurrence in the primary tumour GTV without including the eventual nodal GTV in the SUVmax threshold sub-volume segmentation. Further studies could explore the interest and feasibility of nodal selected dose increases.

Another limitation of the study is the histology heterogeneity in our population with both SCC and ADK. However, the differences in the overlap indexes or rates of relapse patterns between SCC and ADK did not reach statistical significance, which agrees with previous reports [44]; therefore, these patients were pooled for the analyses.

CONCLUSIONS

Areas with high FDG uptake on pre-treatment PET/CT identify tumour sub-volumes that are at greater risk for recurrence in patients with NSCLC treated by concomitant chemo-radiation. This result was obtained in 98 patients (35 local relapses) at a single institution. We provide further justification for the clinical investigation of radiotherapy dose escalation in small target sub-volumes delineated on initial FDG-PET/CT (60% SUVmax threshold).

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the “Ligue contre le cancer de Haute Normandie” and The North Ouest Canceropole (National Cancer Institute, INCa).

We are grateful to Mr. S. Vauclin from Dosisoft for his excellent collaboration

Conflict of interest

All authors have reviewed and approved the manuscript.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381:400–12.
2. Pöttgen C, Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer--a meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat. Rev.* 2012;38:599–604.
3. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007;25:1160–8.
4. Herskovic A, Russell W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review. *Ann. Oncol.* 2012;23:1095–103.
5. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002;20:1167–74.
6. Michel P, Adenis A, Fiore FD, Boucher E, Galais MP, Dahan L, et al. Induction cisplatin–irinotecan followed by concurrent cisplatin–irinotecan and radiotherapy without surgery in oesophageal cancer: multicenter phase II FFCD trial. *Br. J. Cancer.* 2006;95:705–9.
7. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation: Failure After Esophageal Chemoradiation. *Cancer.* 2012;118:2632–40.
8. Welsh J, Palmer MB, Ajani JA, Liao Z, Swisher SG, Hofstetter WL, et al. Esophageal Cancer Dose Escalation Using a Simultaneous Integrated Boost Technique. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2012;82:468–74.
9. Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, Tucker SL, Liao Z, Wang X, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2005;77:247–53.
10. Fu W-H, Wang L-H, Zhou Z-M, Dai J-R, Hu Y-M, Zhao L-J. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J. Gastroenterol. WJG.* 2004;10:1098–102.
11. Kole TP, Aghayere O, Kwah J, Yorke ED, Goodman KA. Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83:1580–6.
12. Martin S, Chen JZ, Rashid Dar A, Yartsev S. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2011;101:431–7.
13. Wu VWC, Sham JST, Kwong DLW. Inverse planning in three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy of mid-thoracic oesophageal cancer. *Br. J. Radiol.* 2004;77:568–72.
14. Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, et al. Intensity-modulated proton therapy further reduces normal tissue exposure during definitive therapy for locally advanced distal esophageal tumors: a dosimetric study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81:1336–42.
15. Barber TW, Duong CP, Leong T, Bressel M, Drummond EG, Hicks RJ. 18F-FDG PET/CT Has a High Impact on Patient Management and Provides Powerful Prognostic Stratification in the Primary Staging of Esophageal Cancer: A Prospective Study with Mature Survival Data. *J. Nucl. Med.* 2012;53:864–71.
16. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PMM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanschot JJB, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004;22:3805–12.

17. Lambrecht M, Haustermans K. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in gastro-intestinal tumors. *Radiother. Oncol.* 2010;96:339–46.
18. Yu W, Fu X-L, Zhang Y-J, Xiang J-Q, Shen L, Jiang G-L, et al. GTV spatial conformity between different delineation methods by 18FDG PET/CT and pathology in esophageal cancer. *Radiother. Oncol.* 2009;93:441–6.
19. Aerts HJWL, van Baardwijk AAW, Petit SF, Offermann C, Loon J van, Houben R, et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy 18Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. *Radiother. Oncol.* 2009;91:386–92.
20. Aerts HJ, Bussink J, Oyen WJ, van Elmpt W, Folgering AM, Emans D, et al. Identification of residual metabolic-active areas within NSCLC tumours using a pre-radiotherapy FDG-PET-CT scan: A prospective validation. *Lung Cancer.* 2012;75:73–6.
21. Van den Bogaard J, Janssen MHM, Janssens G, Buijsen J, Reniers B, Lambin P, et al. Residual metabolic tumor activity after chemo-radiotherapy is mainly located in initially high FDG uptake areas in rectal cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2011;99:137–41.
22. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N. Engl. J. Med.* 1992;326:1593–8.
23. Paidpally V, Mercier G, Shah BA, Senthamizhchelvan S, Subramaniam RM. Interreader Agreement and Variability of FDG PET Volumetric Parameters in Human Solid Tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2014;202:406–12.
24. Di Fiore F, Blondin V, Hitzel A, Edet-Sanson A, Benyoucef A, Huet E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after definitive chemoradiotherapy in patients with oesophageal carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2012;44:875–9.
25. Palie O, Michel P, Ménard J-F, Rousseau C, Rio E, Bridji B, et al. The predictive value of treatment response using FDG PET performed on day 21 of chemoradiotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. A prospective, multicentre study (RTEP3). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40:1345–55.
26. Lemarignier C, Di Fiore F, Marre C, Hapdey S, Modzelewski R, Gouel P, et al. Pretreatment metabolic tumour volume is predictive of disease-free survival and overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging [Internet].* 2014 [cited 2014 Aug 15]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2839-y>
27. Ourselin S, Roche A, Prima S, Ayache N. Block Matching: A General Framework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images. In: Delp SL, DiGoia AM, Jaramaz B, editors. *Med. Image Comput. Comput.-Assist. Interv. – MICCAI 2000 [Internet].* Springer Berlin Heidelberg; 2000 [cited 2014 Aug 2]. p. 557–66. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-40899-4_57
28. Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Fernandez P, Tessonnier L, Vervueren L, et al. Interobserver Agreement of Qualitative Analysis and Tumor Delineation of 18F-Fluoromisonidazole and 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET Images in Lung Cancer. *J. Nucl. Med.* 2013;54:1543–50.
29. Lu W, Tan S, Kim G, Feigenberg S, Zhang H, Kligerman S, et al. Pre-Chemoradiation Therapy FDG PET/CT Cannot Identify Residual Metabolically Active Areas in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84:S312.
30. Wijsman R, Kaanders JH, Oyen WJ, Bussink J. Hypoxia and tumor metabolism in radiation oncology: targets visualized by positron emission tomography. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. AIMN Int. Assoc. Radiopharmacol. IAR Sect. Soc. Radiopharm. Chem. Biol.* 2013;57:244–56.
31. Kaira K, Serizawa M, Koh Y, Takahashi T, Yamaguchi A, Hanaoka H, et al. Biological significance of 18F-FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;83:197–204.

32. Lopez-Lazaro M. The Warburg Effect: Why and How Do Cancer Cells Activate Glycolysis in the Presence of Oxygen? *Anti-Cancer Agents Med. Chem.- Anti-Cancer Agents*. 2008;8:305–12.
33. Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*. 2009;324:1029–33.
34. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4:891–9.
35. Seagroves TN, Ryan HE, Lu H, Wouters BG, Knapp M, Thibault P, et al. Transcription Factor HIF-1 Is a Necessary Mediator of the Pasteur Effect in Mammalian Cells. *Mol. Cell. Biol.* 2001;21:3436–44.
36. Mees G, Dierckx R, Vangestel C, Laukens D, Van Damme N, Van de Wiele C. Pharmacologic activation of tumor hypoxia: a means to increase tumor 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake? *Mol. Imaging*. 2013;12:49–58.
37. Van Baardwijk A, Doms C, van Suylen RJ, Verbeken E, Hochstenbag M, Dehing-Oberije C, et al. The maximum uptake of 18F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 α and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*. 2007;43:1392–8.
38. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Rest CC. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011;38:1595–606.
39. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume Measured by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Esophageal Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2010;17:115–22.
40. Shukovsky LJ, Fletcher GH. Time-dose and tumor volume relationships in the irradiation of squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. *Radiology*. 1973;107:621–6.
41. Vera P, Dubray B, Palie O, Buvat I, Hapdey S, Modzelewski R, et al. Monitoring tumour response during chemoradiotherapy: a parametric method using FDG-PET/CT images in patients with oesophageal cancer. *EJNMMI Res*. 2014;4:12.
42. Necib H, Garcia C, Wagner A, Vanderlinden B, Emonts P, Hendlisz A, et al. Detection and Characterization of Tumor Changes in 18F-FDG PET Patient Monitoring Using Parametric Imaging. *J. Nucl. Med.* 2011;52:354–61.
43. Hawkins MA, Aitken A, Hansen VN, McNair HA, Tait DM. Cone beam CT verification for oesophageal cancer – impact of volume selected for image registration. *Acta Oncol.* 2011;50:1183–90.
44. Menzel C, Döbert N, Rieker O, Kneist W, Mose S, Teising A, et al. [18F-Deoxyglucose PET for the staging of oesophageal cancer: influence of histopathological subtype and tumour grading]. *Nukl. Nucl. Med.* 2003;42:90–3.

CONCLUSION

Les sous-volumes intra-tumoraux les plus hypermétaboliques sur la TEP/TDM-FDG initiale sont à haut risque de récurrence locale après radio-chimiothérapie dans les CBPNC et les COLA.

Les seuils de 70 et 60% du SUVmax apparaissent respectivement satisfaisants pour délimiter sur la TEP-FDG initiale des sous-volumes cibles permettant une escalade de dose localisée, bons compromis entre la probabilité de ne pas sur-doser inutilement une zone non à risque, et la probabilité de ne pas cibler une zone à haut risque de récurrence.

Nos résultats pourraient ouvrir la voie à des essais d'augmentation de dose limitée aux sous-volumes « hotspot ». Une étude dosimétrique est actuellement en cours.

PUBLICATIONS

Articles

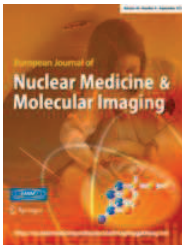


➤ **The Journal of Nuclear Medicine (JNM)**

J. Calais, S.Thureau, B.Dubray, R.Modzelewski, L.Thiberville, I.Gardin, P.Vera
Areas with high FDG uptake on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local recurrence after chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer

Article soumis en juin 2014, révision soumise en octobre 2014.

ID#: JNUMED/2014/144253



➤ **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI)**

J. Calais, B. Dubray, L. Nkhali, S. Thureau, C. Lemarignier, R. Modzelewski, I. Gardin, F. Di Fiore, P. Michel, P. Vera

Areas with high FDG uptake on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local recurrence after chemo-radiotherapy for locally advanced oesophageal cancer

Article soumis en octobre 2014

Communications Orales



➤ **EANM Lyon 2013** - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

J. Calais, S.Thureau, B.Dubray, R.Modzelewski, I.Gardin, P.Vera

High FDG uptake areas on pre-radiotherapy PET/CT identifies preferential sites of local recurrence in non-small cell lung cancer patients

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40 (Suppl 2):S89–S567



➤ **AFRINN 2014** - Association Francophone Régionale d'Imagerie Nucléaire du Nord

J. Calais, S. Thureau, B. Dubray, R. Modzelewski, L.Thiberville, I. Gardin, P. Vera

High FDG uptake areas on pre-radiotherapy PET/CT identifies preferential sites of local recurrence in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients

J. Calais, S. Thureau, R. Modzelewski, I. Gardin, B. Dubray, P. Vera

The 70% of SUVmax threshold on pre-radiotherapy PET/CT identifies the site of local recurrence in lung cancer

Radiother Oncol. 2014;111(Supplement 1) p 146-147

THE HIGH FDG UPTAKE AREA DETERMINED BY THE 70% OF SUVMAX THRESHOLD ON PRE-RADIO THERAPY PET/CT IDENTIFIES PREFERENTIAL SITES OF LOCAL RECURRENCE IN NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS

J. Calais, S. Thureau, R. Modzelewski, I. Gardin, B. Dubray, P. Vera

Radiotherapy and Nuclear Medicine Departments - Henri Becquerel Center - Rouen University QuantIF (Litis EA4108) – Rouen - France

Is it possible to determine, at baseline, a tumoral sub-volume with high risk of relapse?

INTRODUCTION

- Patients with a non-small cell lung cancer (NSCLC) stage II-III, treated by curative Intent radio-chemotherapy (RCT) has bad prognostic with a 5-years survival rate of 20%. In many cases the recurrence is local, due to the surrounding tissues (lungs, vessels, heart and spinal cord) which limit the dose that can be safely administered.
- The areas with high FDG uptake (hotspot) on pre-radiotherapy FDG-PET/CT have been reported to identify intra-tumor sites with high risk of relapse after radiotherapy (RT) [1,2,3,4]. Localized dose increase on selected tumor volumes studies has already started [5,6].
- Our present study aimed at confirming those earlier reports on the capacity of FDG-PET/CT to determine high risk tumor sub-volume responsible for local failure.

METHOD

B ∩ R = Common Volume

PATIENTS

3 PROSPECTIVE STUDIES
ClinicalTrials.gov Identifier
NCT01261585
NCT01261588
REC0645

RTEP 1 n=10 RTEP 2 n=52 RTEP 4 n=5

n=67 screened patients

all PET/CT and complete clinical data available on site (Rouen, France)

n=39

complete remission n=11

local recurrence n=20
unique local recurrence n=4
local recurrence & N+ n=7
local recurrence & N+M+ n=6
local recurrence & M+ n=3

Other lobe recurrence n=1 (M+)

Contralateral recurrence n=3 (2 N+M+)

N+ recurrence n=3 (1 M+)

M+ recurrence n=1

Distant Recurrence n= 8

Characteristic	Mean Age [years]	58	range [39-77]
Gender	Male	81 (79%)	
	Female	8 (21%)	
Histology	SCC	21 (54%)	
	ADC	10 (26%)	
	LCUC	8 (20%)	
TMM Stage	Ia	3 (8%)	
	Ib	2 (5%)	
	Iia	15 (38%)	
	Iib	19 (49%)	
Tumor Location	RSL	19 (39%)	
	RML	3 (8%)	
	RL	3 (8%)	
	LSL	11 (28%)	
	LA	4 (10%)	
Induction Chemotherapy	Yes	33 (85%)	
	No	6 (15%)	
Dose [Gy]	Per RT	44	range [42-48]
	Total	67	range [60-70]
Time of Follow up [months]		30	range [6-76]
	RT Duration [days]	48	range [39-66]

RESULTS

The overlap indexes were not significantly different between patients who do not need manual adjustment coregistration (n=8) and patients with manual adjustment (n=12). Therefore, those 2 groups of patients were pooled for further analysis.

SUVmax on PET during RT was significantly higher in local recurrence patients than the others : 6,8 vs 4,6 (p = 0,016).

ROC curve (AUC) = 0,78 (IC 95% [0,62;0,89])
Threshold = 5,78 (p= 0,0007)
Se = 70,59 (IC 95% [44,0 - 89,7])
Spe = 80,95 (IC 95% [58,1 - 94,6])

	B30	B40	B50	B60	B70	B80	B90	R30	R40	R50	R60	R70	R80	R90
B ∩ R	0,36 + 0,07	0,42 + 0,06	0,48 + 0,06	0,56 + 0,07	0,64 + 0,07	0,67 + 0,08	0,67 + 0,09	0,02 + 0,00	0,02 + 0,01	0,03 + 0,01	0,04 + 0,01	0,05 + 0,01	0,05 + 0,01	0,05 + 0,02
B ∩ R	0,62 + 0,07	0,53 + 0,06	0,44 + 0,06	0,33 + 0,05	0,21 + 0,04	0,11 + 0,03	0,05 + 0,01	0,84 + 0,07	0,81 + 0,08	0,75 + 0,08	0,68 + 0,08	0,56 + 0,08	0,27 + 0,08	0,15 + 0,02

The 70% SUVmax sub-volume of the initial tumor (B70) had 64% ± 7 of common volume with the metabolic volume of the recurrence (R40)

The hotspots sub-volume in the recurrence (R90) had 56% ± 8 of common volume with the 70% SUVmax sub-volume of the initial tumor (B70)

EXAMPLE

Men of 74 years old, Right superior lobe squamous cell carcinoma (SCC) T3N3M0

B70 ∩ R40 / B70 = 0,68
B70 ∩ R90 / R90 = 1,00

DISCUSSION

Local recurrence occurred in half of total studied population
How to select elective patients to boost?
Patient with SUVmax > 6 on PET during RT?

LIMIT OF THE STUDY : COREGISTRATION +++
Pleural effusion, pulmonary retraction, radiation induced pneumonitis, volume tumor decreasing, respiration motion, patient position

In conclusion, we found that 70% of SUV max defines a baseline tumoral PET sub volume with an acceptable agreement with local recurrence. A boost in this sub-volume, representing in average 15 to 20 % of the initial tumoral PET volume, may be benefit to patients with high risk of recurrence.

1. Klopp AH & Al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1409-16. 3. Aerts HJ & Al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1402-1407. 5. Maillet DS & Al. Acta Oncol 2011;50:883-8.

2. Abramnyk A & Al. Radiother Oncol 2009;91:399-404. 4. Aerts HJ & Al. Lung Cancer 2012;75:73-76. 6. van Elmpt W & Al. Radiother Oncol 2012;104:67-71.

S. Thureau, J. Calais, R. Modzelewski, I. Gardin, B. Dubray, P. Vera
 Détermination des sites de récurrences locales par TEP-scanographie dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.
Cancer/Radiothérapie. 2013 Oct;17(5-6):609.

DÉTERMINATION DES SITES DE RÉCIDIVES LOCALES PAR TEP/TDM AU ¹⁸F-FDG

DANS LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES NON À PETITES CELLULES STADE II-III TRAITÉS PAR RADIOTHÉRAPIE CURATIVE

J. Calais, S. Thureau, R. Modzelewski, I. Gardin, B. Dubray, P. Vera

Centre Henri Becquerel - Université de Rouen Quantif (Litis EA4108), Département de Radiothérapie et de Médecine Nucléaire, Rouen, France

INTRODUCTION

La radiothérapie des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC) localement avancés reste associée à un taux élevé de récurrence locale. L'une des voies d'amélioration est l'augmentation de la dose sur les zones à risque important de récurrence. Les zones d'hypermétabolisme les plus intenses (hotspot) sur la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG avant radiothérapie semblent correspondre aux zones privilégiées de récurrence [1,2,3,4].
 Le but de cette étude est de trouver le seuil relatif de la SUVmax de la tumeur initiale déterminant le sous-volume prédictif de la localisation du foyer de récurrence locale.

MATÉRIEL & MÉTHODES

- 17 patients suivis pour CBPNPC stade II-III opérables traités par radiothérapie (60-70Gy)
- 4 TEP/TDM ¹⁸F-FDG: bilan initial, pré-radiothérapie, per-radiothérapie (42Gy), et suivi (à 3 mois et à 1 an)
- Analyse par 2 médecins spécialistes (1 médecin nucléaire et 1 radiothérapeute)
- Recalage de toutes les acquisitions TEP/TDM sur l'examen initial (Oncoplanet, DosiSoft, France, v 2.0) par méthode affine et rigide avec ajustement manuel si besoin (n=12)
- Calcul des sous-volumes (cc) intra-tumoraux par seuillage de l'intensité de la capture du ¹⁸F-FDG en % du SUVmax :
 - 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% du SUVmax de la tumeur initiale (Baseline=B; B30, B40, B50, B60, B70, B80, B90)
 - 40%, 90% du SUVmax de la récurrence (Recurrence=R; R40, R90)
- Report des sous-volumes sur chaque temps d'examen
- Estimation de la superposition des sous-volumes par des indices de similarité (%)

RÉSULTATS

- 17 patients ayant récidivé localement, 15 hommes, 2 femmes, âge moyen : 59 ans ± 10 [39-77]
- Durée de suivi moyenne : 29 mois ± 20 [6;76]
- le volume 70% SUVmax de la tumeur initiale avait 64% ± 7 de volume commun avec le volume métabolique de la récurrence (R40) (fig. A)
- le foyer hypermétabolique de la récurrence (R90) avait 56% ± 8 de volume commun avec le volume 70% SUVmax de la tumeur initiale (B70) (fig. B)
- Le volume métabolique de la tumeur initiale (B40) était en moyenne de 57cc ± 48 [2,41; 176,32]
- Le volume du seuil 70% SUVmax (B70) de la tumeur initiale était en moyenne de 12cc ± 11 [0,56; 50,87] et représente en moyenne 21% ± 11 [6,49] du volume métabolique de la tumeur initiale (B40)

MATÉRIEL & MÉTHODES

INDICES DE SIMILARITÉ ESTIMANT LA SUPERPOSITION DES VOLUMES (« OVERLAPPING »)

Indice de DICE = $\frac{2 \cdot |B \cap R|}{|B| + |R|}$ Overlap Fraction (OF) = $\frac{R \cap B}{\min(R, B)}$ = $\frac{\text{volume commun}}{\text{volume le plus petit des 2}}$

Indice de Jaccard = $\frac{|R \cap B|}{|A \cup B|}$ $\frac{R \cap B}{R}$ = $\frac{\text{volume commun}}{\text{volume tumoral résiduel}}$ $\frac{R \cap B}{B}$ = $\frac{\text{volume commun}}{\text{volume tumoral initial}}$

RÉSULTATS

CONCLUSION

LE SOUS-VOLUME MÉTABOLIQUE DÉTERMINÉ PAR LE SEUILLAGE À 70% DU SUVMAX DE LA TUMEUR INITIALE A PLUS DE 2/3 DE VOLUME COMMUN AVEC LE VOLUME MÉTABOLIQUE DE LA RÉCIDIVE LOCALE. CES RÉSULTATS OUVRENT LA VOIE À DES ESSAIS D'AUGMENTATION DE DOSE LIMITÉE À CE SOUS-VOLUME, REPRÉSENTANT EN MOYENNE 1/5 DU VOLUME MÉTABOLIQUE INITIAL.

RÉFÉRENCES

1. Aerts HJ, Bosmans G, van Baardwijk AA, Dekker AL, Oellers MC, Lambin P, et al. Stability of ¹⁸F-Deoxyglucose Uptake Locations Within Tumor During Radiotherapy for NSCLC: A Prospective Study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2008;71(5):1402-7.
 2. Alranyik A, Tokalov S, Zipsel K, Koch A, Salihu Laanyu K, Gillman C, et al. Is pre-therapeutic FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor subvolumes responsible for local failure in non-small cell lung cancer? Radiotherapy and Oncology. 2009 Jun;91(3):399-404.
 3. Van den Brogaard J, Janssen MHM, Janssens G, Buljens J, Reniers B, Lambin P, et al. Residual metabolic tumor activity after chemo-radiotherapy is mainly located in initially high FDG uptake areas in rectal cancer. Radiother Oncol. 2011 May;99(2):137-41.
 4. Aerts HJ, Bussink I, Oyen WJ, van Erft W, Folgering AM, Emans D, et al. Identification of residual metabolic-active areas within NSCLC tumours using a pre-radiotherapy FDG-PET-CT scan: A prospective validation. Lung Cancer. 2012;75(1):73-8.

Homme de 74 ans, carcinome épidermoïde du lobe sup. droit T3N3M0; $B_{70} \cap R_{40} / B_{70} = 0,68$; $B_{70} \cap R_{90} / R_{90} = 1,00$

Homme de 66 ans, carcinome épidermoïde du lobe inf. gauche T4N2M0; $B_{70} \cap R_{40} / B_{70} = 0,96$; $B_{70} \cap R_{90} / R_{90} =$

Femme de 55 ans, carcinome épidermoïde du lobe moyen T2N2M0; $B_{70} \cap R_{40} / B_{70} = 0,52$; $B_{70} \cap R_{90} / R_{90} = 0,75$

Homme de 52 ans, carcinome épidermoïde du lobe sup. gauche T2N1M0; $B_{70} \cap R_{40} / B_{70} = 0,35$; $B_{70} \cap R_{90} / R_{90} = 0,47$

REMERCIEMENTS, DEDICACES ET CLINS D'OEIL

En 2003, je commençais ma première année de médecine, j'avais 18 ans.

En 2014, je finis mon internat et je soutiens ma thèse, j'ai 29 ans.

La thèse est donc l'aboutissement de ces onze années de formation médicale.

Ce n'est bien sûr qu'un nouveau point de départ vers bien d'autres horizons infinis de connaissances, de savoirs et d'expériences.

Mais quand même !

Plus d'une décennie !

Plus d'une décennie pour devenir Docteur en Médecine.

Plus d'une décennie pour terminer la première entreprise de ma vie.

Plus d'une décennie pour devenir un homme, avec son histoire, ses choix et ses rencontres.

Au-delà de valider un diplôme ou d'acquérir un métier, cette soutenance de thèse est un moment pour se projeter vers l'avenir, plein d'ambitions, mais c'est aussi et surtout l'occasion de prendre le temps de graver dans le marbre et de mettre en lumière toute la reconnaissance et la gratitude que je peux avoir pour les personnes qui m'entourent et me guident de près ou de loin.

L'équilibre de vie que j'ai essayé de garder tout au long de cette formation, aussi passionnante que chronophage, aura été ma recette pour arriver à en franchir les épreuves. Cet équilibre, je n'ai pu l'avoir que grâce aux gens que j'ai rencontré tout au long de ma vie, qui m'inspirent et que j'aime.

Il est temps pour moi de les remercier, de leur témoigner toute ma gratitude, mon estime, mon affection et ma fierté de les connaître.

Grâce à eux, je suis l'homme que je suis.

Et je suis désormais médecin. Qui l'eut cru ?

AU CENTRE HENRI BECQUEREL :

Au **Pr Pierre Vera**, directeur de thèse et responsable de mon diplôme d'études spécialisées en médecine nucléaire. Pour m'avoir guidé tout au long de mon internat. Pour la thématique Hotspot, moteur de mes travaux de recherche durant les 2 dernières années, mes 2 inter-CHU et mon poste d'AHU à l'hôpital Bichat. Mais aussi pour les bonnes adresses, Bill Viola, les lapins mangeurs de loup et les foulées du Tertre.

Au **Pr Bernard Dubray**, responsable de mon diplôme d'études spécialisées complémentaires en Cancérologie, toujours disponible, pour m'avoir accompagné dans toute l'écriture de Hotspot Poumon, et m'avoir introduit, en tant que chairman, à ma première communication orale à l'EANM.

Au **Dr Joseph Le Cloirec**, véritable encyclopédie vivante, dont j'ai l'honneur d'avoir été l'élève. Pour m'avoir formé en scintigraphie. L'ampleur des passionnantes connaissances qui nous séparent encore me montre l'exemple à suivre

Au **Dr Mathieu Chastan**, pour la rigueur que tu m'as transmise. Pour m'avoir formé en scintigraphie, en TEP et en échographie cervicale. Pour notre case report chez une femme enceinte et COPEDI, ma première communication orale. Pour ton gout du voyage, ton sens de l'humour singulier et personnel, et tes précieux conseils d'ainé.

Au **Dr Agathe Edet-Sanson**, pour nos vacances dans la bonne humeur. Pour m'avoir formé en scintigraphie, en TEP et en échographie cervicale. Pour la culture coréenne que tu vas devoir découvrir et notre livraison du flan pâtissier géant de chez Yvonne.

Au **Dr Stéphanie Becker**, pour m'avoir formé en TEP et transmis ta méticulosité. Pour la relecture du case report Choline-Bronchocèle. Et aussi, tes matchs de tennis, les matchs de foot dominicaux auxquels tu assistes et ta gentillesse.

Au **Dr Stéphane Gaucher**, toujours chaleureux. Pour les endofuites en FDG, notre poster sur l'Amylose Cardiaque, mon épreuve d'effort, la Honda CB1100 et les offres aux antiquaires. Pour m'avoir formé en cardiologie nucléaire et t'avoir eu en spectateur à un tournoi de foot.

Au **Dr Sébastien Thureau**, Pour m'avoir transmis ta culture d'oncologue radiothérapeute lors de nos sympathiques vacances de TEP. Pour toutes ces sessions nocturnes sur la station Oncoplanet, nos posters et présentations sur Hotspot.

Au **Dr Lamyaa Nkhali**, pour m'avoir aidé sur Hotspot Œsophage et nos tranquilles vacances de TEP partagées.

A L'HOPITAL CHARLES NICOLLE :

Au **Pr Jean Nicolas Dachet**, pour l'accueil sympathique dans le service de radiologie et pour m'avoir formé en imagerie cardiaque.

Au **Pr Céline Savoy-Collet**, pour l'accueil dans le service de radiologie, le DIU d'échographie cervicale et pour faire partie de mon jury de thèse.

Au **Pr Pierre Michel**, pour faire partie de mon jury de thèse.

Au **Pr Luc Thiberville**, pour être président de mon jury de thèse.

A L'HOPITAL SAINT-LOUIS :

Au **Pr Pascal Merlet** pour m'avoir accueilli dans le service,

Aux **Dr Elisabeth Toubert** et **Dr Abdelak Slama** pour m'avoir formé en scintigraphie thyroïdienne.

Au **Dr Jérôme Menard**, pour ta disponibilité et notre case report Choline-Bronchocèle.

Au **Dr David Lussato**, pour m'avoir formé en TEP et le case report Choline-Bronchocèle.

Au **Dr Frederic Paycha**, pour tes connaissances, ta pédagogie, notre case report sur le lymphome osseux et pour m'avoir formé en scintigraphie osseuse.

Au **Dr Laetitia Vercellino** pour ta gentillesse et nos meetings en province. Pour m'avoir formé en TEP et transmis l'approche « Sherlock Holmes », et donc passionnante, de la médecine nucléaire.

Au **Dr Jessica Ohnona**, pour nos vacances de TEP formatrices et agréables. Nos échanges m'ont beaucoup apporté.

Au **Dr Laurence Mabille**, pour m'avoir formé en TEP et fait partager ton expérience. Pour le case report Priapisme-FDG, Sarcelles et tes nombreux conseils.

Au **Dr Estelle Blanc**, best-chief-ever, pour m'avoir formé en TEP lors de nos vacances-debriefs si cools, le case report Priapisme-FDG, ton humour et ton art de vivre parisien.

Au **Dr Jean-Emmanuel Filmont**, a.k.a. **JEF**, véritable guide initiatique, pour tous les conseils d'orientation, l'écoute, le temps et la considération que tu m'as accordés, notamment au début de mon internat. Pour nos posters sur la Choline, nos déjeuners, nos diners, nos pintes de blonde, notamment celle sous ¹⁸F-Choline, notre niveau de tennis international et ton arrivée en soirée en début d'after. Et pour tout le respect que j'ai quant à ton parcours.

A L'HOPITAL DE LA PITIE-SALPETRIERE :

Au **Pr Jean-Jacques Mazon**, pour m'avoir accueilli dans le service de Radiothérapie,

Aux **Dr Loic Feuvret, Dr Jean-Marc Simon et Dr Xavier Cuenca**, pour m'avoir formé en radiothérapie et fait revivre les rites de salle de garde parisienne.

Aux **Dr Bacem Belgith, Dr Naila Taright et Dr Kadija Kalai**, pour m'avoir formé en oncologie-radiothérapie, chacun à votre manière : patience, humour et douceur.

A L'HOPITAL D'EVREUX :

Au **Dr Slim Jouini**, pour m'avoir accueilli dans le service de Radiologie et m'avoir formé en radiographie standard, en échographie et en scanner. Pour le case report sur le syndrome de Pierre-Marie et mon poster aux JFR sur le scanner de perfusion.

Aux **Dr Nacer Hmida et Dr Moez Missaoui**, pour m'avoir formé en radiographie standard, en échographie et en scanner. Pour m'avoir hébergé à Evreux lorsqu'il n'y avait plus de train et pour toutes ces pauses si sympathiques.

Aux **Dr Cornelu Mocanu, Dr Heba Dawood, Dr Marie Thérèse Hili, Dr Isabelle Tournet**, pour mon premier semestre, en oncologie médicale.

LORS DE MON EXTERNAT :

Aux médecins du service de Médecine Interne de l'hôpital Beaujon et du SMUR de Lariboisière.

Au **Dr Jérôme Jeudy** pour m'avoir initié en Chirurgie Orthopédique à l'hôpital Bichat.

Au **Pr Alain Yelnik**, chef de service de MPR à l'hôpital Fernand Vidal, pour m'avoir fait repasser mon stage de DCEM1 puis transmis le goût de la médecine, formé en sémiologie et incité à poursuivre ma formation lors d'une période de choix de vie.

Et

Au **Dr Jean François Devars du Mayne** pour m'avoir orienté au début de mon internat.

A L'EQUIPE DU DEPARTEMENT DE MEDECINE NUCLEAIRE DU CENTRE HENRI BECQUEREL :

A **Romain Modzelewski**, pour m'avoir appris à me servir de la station Oncoplanet et m'avoir aidé dès que j'avais un problème informatique.

Aux radio-pharmaciens et radio-physiciens pour leur disponibilité, leur aide quotidienne, technique et sympathique:

Pierre Bohn, Alice Salles, Jean Rouvet, Sébastien Hapdey, Isabelle Gardin, Pascal Brun.

Aux manipulateurs, pour votre professionnalisme, votre bonne humeur et sans qui il n'y aurait pas d'image :

Arthur, Charlotte (avec ton soleil, tes œufs et tes chocolats), **Christelle** (et ma formation au labo' chaud), **Claire, Delphine, Francis, Max', Manu'** (supporter monégasque et coéquipier sur le terrain), **Mireille, Muriel** (et tes souris), **Pierrick** (pour notre M1 et les tacles au foot' que l'on ne se sera jamais fait), **Raph'** (avec tes blagues et ton bon p'tit son), **Romain** (et nos pauses synchro'), **Tiphanie, Thierry, Véro'...**

Aux secrétaires, si importantes, pour leur travail et leur disponibilité : **Béa', Béné', Céline, Clémence, Corinne, Emilie, Maguy, Séverine...**

A **Josiane, Françoise** et **Zorah**, pour me laisser les clés du service tard le soir et leur gentillesse quotidienne.

AUX (CO-)INTERNES RENCONTRES SUR LA ROUTE (OU DANS LE TRAIN) :

A **Charles**, et notre duo formant l'entière promotion 2010 d'internes de médecine nucléaire à Rouen. Pour m'avoir hébergé à maintes reprises, aidé sur Hotspot œsophage et avoir été mon guide Rouennais.

A **Anne-Cha'**, pour l'entraide lors des 3 semestres passés ensemble, l'aide sur le case report soumis au JTO et la traduction de Hotspot poumon. Pour m'avoir hébergé, et pour toutes ces petites pauses, apéros ou dîners chez toi toujours agrémentés de bon vin.

A **Anne-Sé**, pour ta gentillesse, ta constance et l'entraide sans faille auxquelles j'ai toujours eu droit, le doublé inter-CHU et notre DIU Imagerie du SNC avec son magnifique mémoire.

A **Greg'**, devenu ami sur la route d'Evreux à Paris. Pour toutes nos haltes salvatrices dans ta villa normande, le doublé inter-CHU et Akoya. Content de t'avoir rencontré, au moins, je ne serais pas allé à Evreux pour rien !

A **Mika' Eliezer**, de Paris VII à Rouen, en passant par Evreux et tous les Urbans de Paris, on partage un bon bout de chemin commun. Pour l'abonnement SNCF et ton retour à Paris prochain.

A **Alex L.**, pour notre semestre en Radiologie passé ensemble où tu m'auras appris tant de choses. Pour m'avoir hébergé dans ton palace rouennais et pour nos trajets Rouen-Paris.

A **Lesly**, pour nos allers Paris-Rouen aux horaires de boulanger, en duo cabine, Nike déchaussées.

A **Odré**, pour l'aide et les précieux conseils que tu as donnés à ton jeune padawan.

A **Julien G.**, de la même filière nucléariste rouennaise issue de Paris VII que moi.

A **Asma**, pour notre duo performant et sans souci à l'hôpital Saint-Louis.

A **Thierry C.** et notre travail en continuité sur Hotspot. Rien de mieux que faire une thèse sur le Cancer du Poumon avec quelques pauses enfumées....

A mes co-internes de Radiothérapie de la Pitié, dont l'aide précieuse pour me faciliter le planning de mon dernier semestre chargé n'a pas de prix : **Aurore**, économiette énergique voyageuse, **Elika**, oncologue détendue à la fibre artistique, **Nadia**, anxieuse mais si efficace car entourée de petits chats, et **Ronan**, brillant économiste rennais.

AUX CONFRES RENCONTRES A L'INSTN DE SACLAY :

A **Soraya**, drôle et talentueuse. Pour nos révisions, notre entraide, nos debriefs et nos projets. Pour tes 100s, les libanais, ton phrasé et ton humour. Et surtout pour notre amitié.

A **Aurélien**, et tes allers-retours Lyon-StEtienne, transposition de mes trajets francilio-normands. Pour ton accueil à Lyon, le Mansard, la SaclayCup et les fidèles pintes de blonde.

Au **Dr Farid Achaibou**, inspirant et charismatique, pour nos révisions dans les bureaux d'Achaibou la Santé à Domicile. Pour m'avoir montré que d'autres chemins sont possibles.

A **Fanny**, et au respect que j'ai pour ton art de vivre, équilibre de passions.

A **Thibaut**, malin exilé des îles. Pour nos révisions, notre entraide et nos trajets en moto sur la N118.

A **Blanche**, pour ta bonne humeur et ton show de PomPom Girl à l'Hippofoot.

A **Clémence**, pour ton humour, tes histoires et notre virée à Nancy (et toutes les autres).

A **Vincent F**, et notre virée au cours de DESC à Limoges.

AUX CONFRES COMPAGNONS DE LA PREPARATION DU PCEM1 ET DES ECN :

A ceux que j'ai initialement rencontrés lors d'un match de foot' dans la cour de la faculté de médecine de Bichat en PCEM1, et que j'ai ensuite suivi sur tous les terrains de foot ou jouait le FCB, mais aussi à Montigny, Grenoble, Montpellier, Toulouse, Rennes, sans oublier Beaubourg, Médisup, Vichy, KFC, le Koudou et le Carillon, ceux que j'ai toujours fidèlement suivi avec affection et profond respect pour leurs charismatiques personnalités ou histoires de vie : **Ali H, Karim B, Navid N, Walid L** et **Yassin G**.

A **Victor H**, pour nos sessions fondatrices à la Pitié, à Beaubourg ou à Edmond Rostand. Pour tous les Urbans, ton sens de l'humour et surtout ta fidèle amitié.

A **Simon**, a.k.a. **Didier**, que j'ai vu débarquer, travailler, réussir et que j'admire pour ton parcours. A nos sessions Beaubourg et nos foots du mercredi midi bâtisseurs. Et à ton retour à Bichat synchronisé.

A **Hélène**, à côté de moi à tous les examens du PCEM2 au DCEM4 et notre fratrie à la fibre coréenne.

A **Pauline**, pour l'accompagnement et l'entraide réguliers en conf' Khalifa du DCEM4.

Aux membres du Bureau des Sports, **Benoit B, Raph A, Alan B, Phillipe M, Zaven T** et **Seb T**.

AUX CONFRES PARISIENS COEQUIPIERS DE L'HIPPOFOOT :

A **Norbert Z, Guillaume A, Frank E, Chris' T, Julien C, Dom' C, Charles K, Manu E**.

On représente la médecine Parisienne sur les terrains de foot' à 7 français !

AUX FRERES D'AME, FIDELES ET ANCIENS, SANS QUI RIEN NE SERAIT POSSIBLE,

ET A TOUS CEUX RENCONTRES SUR LA ROUTE, QUI ONT COMPTES DANS MA VIE ET MES CHOIX :

A **Antoine**, à notre amitié si chère et précieuse. Du stade de la porte d'Asnières à Capetown, du collège à la thèse, à 10000 km ou à la même table, tu as toujours été là, présent à toutes les étapes. A tous nos duos, tous les matchs de tous nos jeux, tous nos voyages, toutes nos soirées, tous nos mails, toutes nos discussions et surtout, toutes les heures et moments passés ensemble qui m'ont construit, âge après âge. Ta réussite, ton écoute, ta fidélité et ton amitié me guident. Encore et toujours.

A **Fleur**, à ton énergie, ta détermination, à ton retour d'Espagne fondateur, à nos Gascons constructeurs, aux Nuits Zébrées, à 24H chrono, aux menottes du commissariat du 17^{ème}, au resto-basket chez Paul, à la moto du Delaville, à nos virées en Fiat 500 rouge, à tes réceptions ambassadrices, à mon témoignage vichyssois, à ton écoute, à ta présence fidèle, à tes conseils, à ton univers, à tout ton clan. Bref, à tout ce que tu as pu me donner comme force de vivre.

A **Fabian**, tu m'auras vu préparer toutes ces étapes au plus près, depuis la chambre de bonne, lors de nos sessions nocturnes rythmées par Nova ou les dernières trouvailles d'électro'. Merci au footballeur que j'admire, d'avoir toujours été là jusqu'aux heures tardives, pour m'avoir permis de m'évader, en m'offrant un une-deux, un échange, une écoute, un nouveau son ou une virée nocturne. A la Corse, à Rio, au Rex, au Bus, à nos brésiliennes, nos duels, nos duos, à ton flegme, ta fougue talentueuse et ta fidèle amitié.

A **Paul**, l'esthète. A travers tous ces diners, ces terrasses, ces projections ambitieuses, ces conversations philanthropiques, ces séjours à Lumio ou sur Less83 et surtout tout le temps passé en ta présence et à côtoyer ton univers, tu as changé mon regard. A notre charrette insomniaque en audioconférence un premier de l'an, toutes nos aventures américaines ou de Balagne, celles à 2 roues ou à table. A Baba aussi. A ta verve, ta passion, ta sensibilité et ton amitié fidèle.

A **Sacha**, d'abord comme camarade, puis comme footballeur, et aussi comme acolyte des 400 coups, initiateur cinéophile, aventurier Bachelier, philosophe, compagnon de route, de rêve et de vie . Aux foots constructeurs carnotins, nocturnes et stadistes. A Cassavetes, Zidane et Bob Marley. A notre Grèce. A ton charisme, ta créativité et ta générosité. Fier et heureux de t'avoir comme ami depuis si longtemps.

A **John'**, dont la force de conviction et la robustesse forcent le respect et l'admiration. Fidèle partenaire sur la neige, sur l'herbe, dans la forêt, sous l'eau ou à 2 roues, tu as aussi été celui qui m'a ouvert la voie de la médecine. Après le Bac, la P1, l'ECN, le DIU d'Imagerie ORL, encore je te rejoins dans ces épreuves ! A l'essence brûlée inutilement pour aller à St-Etienne, aux étapes doublées du GR20, aux poissons décédés sous nos harpons et à nos futurs patients respectivement adressés.

A **Fayçal**, a.k.a **Ficel**. Merci pour la préparation au concours de P1, réussi grâce aux Couscous-Manga salvateurs, à l'épopée de Monaco suivie chez toi et au plaisir facile de l'obtention du brevet Ficel PES. A nos sessions d'entraînement Porte Montmartre, aux Nuits Zébrées, au Camp Nou, à Denver, à ton traineau à Tignes. Mais surtout à ton art de penser, ta tolérance, ta bonne humeur, ta force tranquille et surtout ta constance qui m'ont toujours apaisé.

A **Martin**, a.k.a. le **Tinmar'**. Pour ta fidèle amitié et ta philosophie de vie. A notre DCEM2, nos sessions bibliothèque, nos aventures nombreuses, notre connexion du 18, la Fourmi, le SMUR de Larib', notre trajet Paris-Villepinte, ta place sous le bureau en colocation et notre épique road trip aux US, si fou. Et surtout, a toutes ces conversations pleines d'ambitions et de questionnements, nos approches et expériences communes de la médecine. Heureux d'avoir récupéré sur la route un fidèle poulet dans mon univers.

A **Fred'**, pour ta détermination sans faille toujours couronnée de réussite. Pour nos années 100% football au Levallois SC et au FCB, nos mails bâtisseurs parisiano-mancuniens, ce compteur où tu as très largement pris la tête, nos conf' Hermès de DCEM3 Oréo-isées, notre stage de préparation tignard au Croisic, notre camp de base à Camps Bay, notre road trip au Lesotho, au Swaziland, notre banane au Dr Wisser, notre premier semestre nocturne, le sapin qui t'as sauvé la vie et l'hippofoot qu'on a jamais gagné. Et surtout pour la fiabilité et la fidélité dont tu as toujours fait preuve à mon égard.

A **Antoine L.**, a.k.a. **Toon**, voyageur solo épris de liberté. Pour notre tournage privé de la vidéo du Paluche, nos sessions où l'on fait de l'urbain et tes aller-retours en Normandie dont je me sens solidaire. Merci au skieur que j'admire de m'avoir donné les reprises d'oxygène permettant de garder le rythme parisien. Pour le Sarret, La Grave, Nareyroux, Vallorcine, Crochu-Bérard et l'inspiration finale corse de cette thèse, à Vallu Di Luce. Chanceux de t'avoir eu d'abord comme compagnon de chambre rouge, puis comme guide de freeride et enfin, comme ami.

A **Julien D**, a.k.a **Paluche**. Pour la bonne humeur, la détente et la facilité que tu dégages. A nos descentes olympiques à Risoul, tes hors-pistes à Méribel et à ton Van-Van. A notre congrès de médecine nucléaire à Lyon. A tout le vocabulaire, toutes les citations et les histoires que ta personne si singulière génère. Depuis le PCEM1, ton regard enjoué et ta soif de liberté égaient nos rencontres.

A **Jérôme**, mon plus vieil ami. A nos années collégiennes (pleines de conquêtes, au top de notre physique !). A nos entrevues espacées mais si régulières. A ton honnêteté et ta fidélité. Heureux de t'avoir encore, toi et ton clan, dans mon entourage.

A **Hélo'**, libre, impulsive et sensible. Pour toutes les rencontres inhérentes à notre univers commun, nos parentés analystes, tes choix de vie qui forcent le respect, le ski club, la Corse et toutes ces heures passées ensemble à la bibliothèque St-Geneviève ou en soirée. A toutes ces étapes de la vie que l'on s'est vu franchir.

Et à **Perrine**, chaleureuse et attentionnée, pour votre trio de coloc', Beauquiniès et ton style.

A **Léo**, savant mélange de soif de vie, de détente et d'endurance. Pour ta régularité en after, notre lettre à JP Pochon, initiatrice de l'épopée stadiste, pour les têtes au deuxième poteau et tous les récits de soirées que tu as en toi. Tu auras vu mon choix de spécialité en direct à Lognes, après un after-road-trip épique, tu me vois désormais le valider. A notre amitié, co-capitaine.

A **Mika D.**, pour ton indépendance tout en détente, notre husain Bolt, nos brésiliennes, nos prépa' estivales à Monceau ou au Croisic, nos déplacements dans tout le 92 en mini-dandjo', tes extérieurs du gauche, ton phrasé et ta personnalité déterminée.

A **Nico D.**, humaniste ambitieux. Pour la porte d'Asnières, ton come-back, le capitanat, nos primes de match à Levallois et les piscines Bourguignonnes, un peu les nôtres... Pour ton Humour, ton esprit d'entreprise et ta générosité.

A **Olivier**, a.k.a. **Olo'**, le malin, à nos entrainements du mercredi matin, nos enchainements du jeudi, tes simulations, tes mimiques, tes expressions, et surtout, à ton humour et notre amitié.

A **François V.**, a.k.a. **Vince**, entier, singulier et déterminé. A notre connexion boulevard Pereire, ton univers et surtout, à notre fidèle et ancienne amitié.

A **Solomon**, pour ta sagesse ambitieuse. Tu ne t'en rappelles surement pas mais c'est lors d'une conversation projectuelle sur le bord du canal que la décision de m'inscrire en médecine fut prise (biologie + football = médecin du sport), confirmée ensuite lors de pauses inspirantes sur la terrasse de la BPI de Beaubourg.

A **Cyril C**, d'abord partenaire de descente à ski, puis coéquipier au stade et enfin ami. Ta détente, ta constance, ta simplicité et ta motivation sans faille m'inspirent.

A **Adrien Barbey**, au flegme si intelligent. A Vallorcine, Crochu Berard, Vallu Di Luce et à tout l'univers de vie barbeysque que j'ai la chance de connaître et auquel j'ai généreusement accès depuis mon externat, me donnant des reprises d'oxygène si précieuses pour réussir.

A **Flo**, pour tout le DCEM passé ensemble en bibliothèque, en conférence Hermès, sur les pistes de ski et surtout pour toutes nos soirées. Ta compagnie fut précieuse en cette phase de préparation aux ECN.

A **Pierre V**, a.k.a. **Pedro'**. Pour toute la sympathie, l'assurance et la détente que l'on ressent en ta présence. Pour ta voix singulière et l'admiration que j'ai pour ton parcours si remarquable de volonté.

A **Adrien Brunier**, le pur. Je t'ai vu commencé à Buenos aires, tu me vois finir à Rouen. A ton parcours et ton approche de la vie.

A **Sarah C**, pour nos trajets Paris-Evreux réconfortants. Et à **Arnaud L** aussi, pour nos chemins, univers et surtout choix de vie communs.

A **Cerise C.**, pour Carnot, la prépa math. Sup. Bio., les révisions hivernales normandes du PCEM1, et pour tout le temps passé ensemble.

A **Manu D.**, pour Carnot, la Salésienne, les brésiliennes et les révisions du PCEM1.

A **Max D**, pour nos années collège, la découverte du cap corse, les révisions du PCEM1 dans l'Oise et tout le bon temps passé ensemble.

A **Gary F.**, pour Carnot, la Salésienne, l'univers commun que l'on partage et les sessions de révisions intensives en bourgogne, si déterminantes.

A mes camarades de math. Sup. Bio., qui m'ont cotoyé au crépuscule de mon aventure médicale : **Xavier G**, **Mélodie**, **Anne-Lise G** et surtout **Antoine A**, vieil ami du collège avec tant de temps, d'anecdotes et d'aventures passés ensemble.

A ceux du First Ave, que je côtoie en soirée, aux diners, ou sur les terrains : **Raph'**, coéquipier sur le terrain, dont la bonne humeur, l'humour et la gestuelle égaient nos rencontres, **Antoine R.** robuste, entreprenant et du même fanclub du permis à points que moi, **Sami**, coéquipier et philosophe des temps modernes, **Victor D.**, à l'écoute intelligente, **les Jum's**, **Pierre S**, **Ben P**, **Gary S...**

A **Kamil**, pour nos entraînements au CMS de Oissel. Tu es le seul à m'avoir vu en exercice dans le service de médecine nucléaire du centre Henri Becquerel !

A **Bouyé**, pur et courageux, pour le rayon de soleil que tu m'apportes, sur le terrain et en dehors.

Et aux nombreuses autres personnes que j'ai oublié de citer, faute de temps.

A MA FAMILLE :

A mes **Parents**, à l'origine de tout,

Je vous dois tout ce que je suis.

Vous avez toujours été là, depuis le début, dans les bons moments, mais aussi et surtout, dans les moments plus difficiles. Vous m'avez toujours soutenu, vous m'avez guidé, vous m'avez supporté et vous m'avez écouté.

Vous m'avez transmis vos valeurs et votre culture, chacun les siennes, si différentes.

Maman, Force, Sensibilité, Ambition, Franchise et Générosité.

Papa, Liberté, Fiabilité, Finesse, Honnêteté et Sérénité.

A jamais, merci.

A mon **frère**, du même sang, à la fois mon double et mon opposé, dont l'existence m'a poussé à donner l'exemple et qui me donne maintenant l'exemple.

A mon **frère**, le pur, qui s'est ressourcé des tourments excessifs de la jeunesse, que j'ai vu grandir et qui m'a aussi vu grandir.

A mon **frère**, si doué, dont je suis si fier, que je ne pourrais jamais perdre. Ta seule présence sur terre m'a toujours donné et me donnera toujours de la force.

A jamais.

Et

A **Halmoni** pour ses prières pré-examens et l'amour qu'elle envoie.

A **Imo, Nouna, Angie** et **Jie-Eun** pour leur soutien, affection et gentillesse. Merci de perpétuer les traditions familiales de cousinades !

A **Bernard**, défunt maître culturel, si important dans ma construction et mon parcours.

A **Blandine** pour ton livre d'anatomie envoyé au début de mes études, dont je me suis beaucoup servi.

A MA BELLE BARONNE :

A Camille, ma belle baronne, qui me donne tant de force.

Pour m'avoir appris à utiliser Excel, écouté mes présentations orales, corrigé ma thèse mais surtout, pour m'avoir accompagné au quotidien dans le rire et la douceur pendant tout l'internat.

Tu m'as réparé quand j'étais cassé de fatigue.

Tu m'as soigné quand j'étais blessé au moral.

Tu m'as retenu quand je tombais dans l'impatience.

Tu m'as compris quand j'étais incompréhensible.

Tu m'as permis d'endurer et de réussir.

Ta réflexion, ton empathie et ton écoute sont inestimables.

Tu es mon socle intime, trésor du nid, qui me donne la force d'avancer.

Tu m'as aidé à devenir médecin. Mais tu m'as surtout aidé à devenir un homme.

A nos projets, nos voyages et nos rêves.

Je t'aime.

Et aussi ...

A **Sebastien Vauclin**, de Dosisoft, pour m'avoir aidé sur la station Oncoplanet.

A **Hugo Pupin**, de General Electric, pour m'avoir aidé à fêter la soutenance de cette présente thèse.

A **Emmanuel Bettencourt**, de Cyclopharma, pour m'avoir aidé à imprimer ce présent manuscrit de thèse.

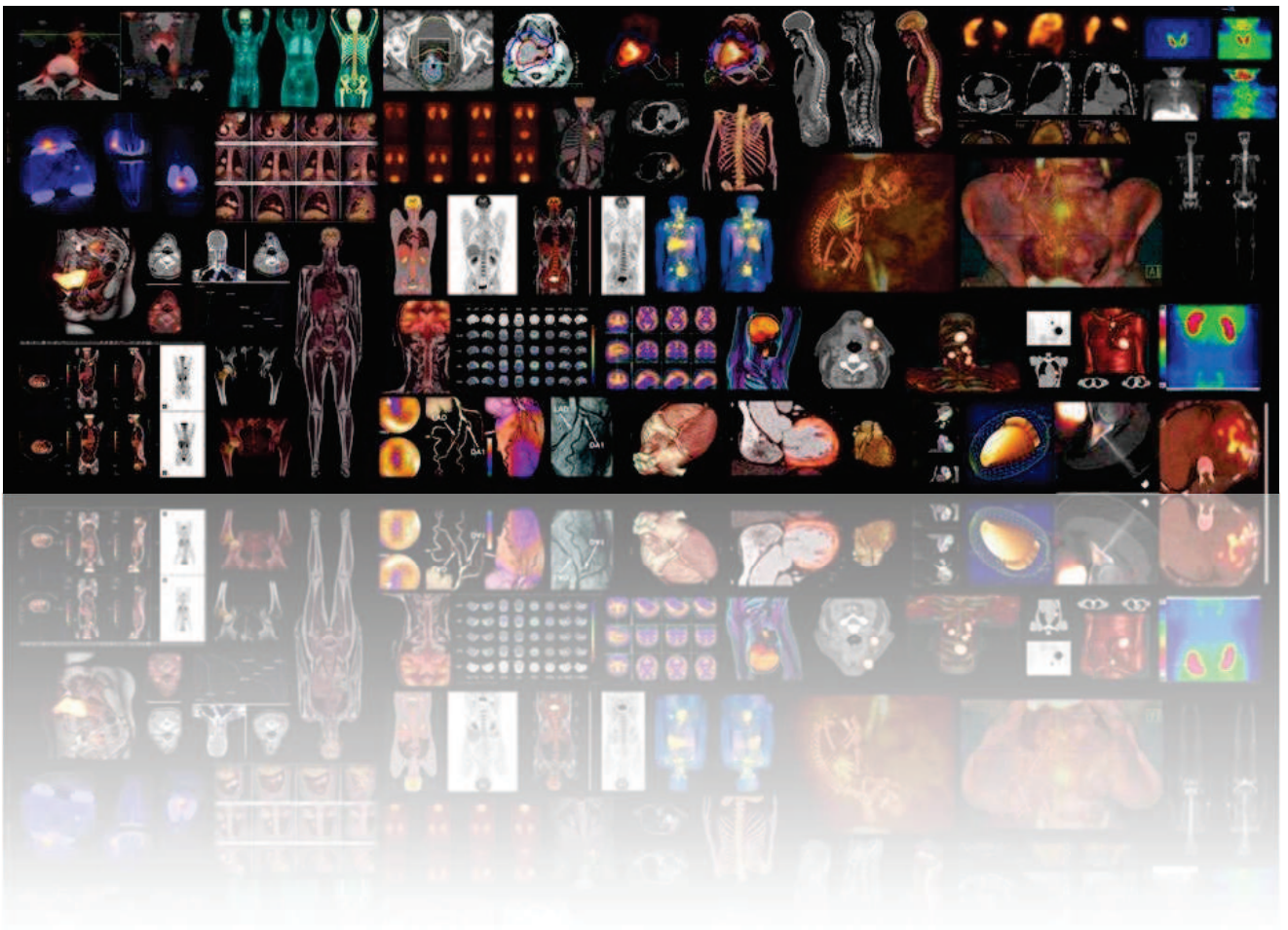
Et encore...

A **Nova**, dont le son aura toujours accompagné mes sessions nocturnes ou en bibliothèque, du PCEM1 jusqu'à la thèse.

Aux **TER de Haute-Normandie**, qui m'aurent offert 2 à 3 heures quotidiennes de travail, de repos ou de culture, pendant plus de 3 années.

Et enfin...

A ma spécialité médicale, la Médecine Nucléaire, dont j'ai la chance de pouvoir en faire mon métier. L'imagerie Nucléaire Métabolique Hybride est un domaine passionnant en perpétuelle évolution, me permettant de garder ainsi aiguës ma curiosité et ma soif d'apprendre, tout en étant au service des patients et en collaboration multidisciplinaire avec les médecins correspondants.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

JEREMIE CALAIS

LES SOUS-VOLUMES INTRA-TUMORAUX LES PLUS HYPERMETABOLIQUES EN TEP/TDM AU FDG SONT A HAUT RISQUE DE RECIDIVE LOCALE APRES RADIO-CHIMIOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE ET LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE.

Th. D. Méd., Rouen, 2014, 79 p.

RESUME

CONTEXTE : Chez les patients souffrant de cancers localement avancés du poumon ou de l'œsophage traités par radiothérapie (RT), il est observé un taux élevé de récurrence au sein même du volume cible. Ceci suggère une dose totale insuffisante, limitée par les organes à risque. Certains auteurs ont rapportés que les zones de récurrence locale correspondent souvent aux sous-volumes intra-tumoraux les plus intensément hypermétaboliques sur la TEP/TDM-FDG initiale. Ceux-ci, de plus petite taille, pourraient servir de volumes cibles et ainsi permettre une escalade de dose avec une tolérance équivalente.

OBJECTIF : Confirmer ces données observées et étudier quel seuil optimal de SUVmax pourrait identifier les sous-volumes intra-tumoraux à haut risque de récurrence locale à travers 2 études distinctes : l'une chez des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) et l'autre chez des patients atteints de cancer de l'œsophage localement avancé (COLA).

METHODES : ETUDE 1, CBPNPC : 39 patients avec un CBPNPC inopérable traités par chimio-radiothérapie (CRT) ont été extraits de 3 études prospectives (RTEP1, RTEP2, RTEP4). Ils ont tous réalisé une TEP/TDM au bilan d'extension initial, une TEP/TDM après la chimiothérapie d'induction lors de la mise en place, une TEP/TDM au cours de la radiothérapie et une TEP/TDM de surveillance.

ETUDE 2, COLA : 98 patients consécutifs avec un COLA traités par CRT ont été rétrospectivement inclus. Ils ont tous réalisé une TEP/TDM au bilan d'extension initial et une TEP/TDM de surveillance.

Dans les 2 études, toutes les TEP/TDM ont été recalées sur la TEP/TDM initiale. Après avoir délimité les sous-volumes tumoraux initiaux aux seuils de 30,40,50,60,70,80,90% du SUVmax, les sous-volumes tumoraux sur les TEP/TDM suivantes ont été délimités aux seuils de 40 et 90% du SUVmax puis reportés sur la TEP/TDM initiale. La comparaison de leur superposition a été réalisée à l'aide de 5 indices : le Dice, le Jaccard, l'Overlap Fraction (OF), le volume commun/volume initial et le volume commun/volume comparé.

RESULTATS ETUDE 1 : 17 récurrences locales (LR) ont été observées. Le *SUVmax mesuré pendant la radiothérapie* était significativement plus élevé au sein des tumeurs LR comparé aux tumeurs localement contrôlées (moyenne : 6.8 vs. 4.6; $p = 0.02$). Les sous-volumes délimités sur la TEP/TDM initiale avec les seuils de 70 à 90% du SUVmax avaient une bonne concordance avec le volume de la récurrence défini au seuil de 40% du SUVmax (volume commun/volume initial = 0.60 à 0.80). Les sous-volumes délimités sur la TEP/TDM initiale avec les seuils de 30 à 60% du SUVmax avaient une bonne concordance avec le «Hotspot» de la récurrence défini au seuil de 90% du SUVmax (volume commun/volume de la récurrence = 0.60 à 0.93).

RESULTATS ETUDE 2 : 35 LR ont été observées. Le *volume métabolique tumoral initial* était significativement plus élevé au sein des tumeurs LR comparé aux tumeurs localement contrôlées (moyenne : 25.4 cc vs. 14.2; $p = 0.002$). Les sous-volumes délimités sur la TEP/TDM initiale avec les seuils de 30 à 60% du SUVmax avaient une bonne concordance avec le volume de la récurrence défini au seuil de 40% du SUVmax (OF = 0.60 à 0.80) et une bonne concordance avec le «Hotspot» de la récurrence défini au seuil de 90% du SUVmax (volume commun/volume de la récurrence = 0.61 à 0.89).

CONCLUSION : Les sous-volumes intra-tumoraux les plus hypermétaboliques sur la TEP/TDM-FDG initiale sont à haut risque de récurrence locale après radio-chimiothérapie dans les CBPNPC et les COLA. Les seuils de 70 et 60% du SUVmax apparaissent respectivement satisfaisants pour délimiter des volumes cibles permettant une escalade de dose localisée.

MOTS CLES

CANCER - POUMON - ŒSOPHAGE - TEP/TDM - ¹⁸F-FDG - RADIOTHERAPIE - RECIDIVE

JURY : Président : Pr L. THIBERVILLE. Membres : Pr B. DUBRAY - Pr P. MICHEL - Pr C. SAVOY-COLLET - Pr P. VERA

DATE DE SOUTENANCE : 14 Octobre 2014
