

Apport de l'imagerie fonctionelle par Tomographie par émissions de positons (TEP) en radiothérapie pulmonaire

Sébastien Thureau

▶ **To cite this version:**

Sébastien Thureau. Apport de l'imagerie fonctionelle par Tomographie par émissions de positons (TEP) en radiothérapie pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMR128 . tel-02125937

HAL Id: tel-02125937
https://theses.hal.science/tel-02125937

Submitted on 29 Aug 2019

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.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

« préparée au sein de l'Université de Rouen »

Apport de l'imagerie fonctionnelle par Tomographie par Émissions de Positons (TEP) en radiothérapie pulmonaire

Présentée et soutenue par
Sébastien Thureau

Thèse soutenue publiquement le (date de soutenance) devant le jury composé de		
M. Pierre Vera	Professeur des Universités – Médecin Nucléaire - Rouen	Directeur de thèse
Mme Françoise Bodéré	Professeur des Universités – Médecin Nucléaire - Nantes	Rapporteur
M. Philippe Giraud	Professeur des Universités – Oncologue - Radiothérapeute - Paris	Rapporteur
M. Gilles Calais	Professeur des Universités – Oncologue - Radiothérapeute - Tours	Examinateur
M. Bernard Dubray	Professeur des Universités – Oncologue - Radiothérapeute - Rouen	Examinateur
M. Marc André Mahé	Professeur des Universités – Oncologue - Radiothérapeute - Nantes	Examinateur

Thèse dirigée par le Pr Pierre Vera, **laboratoire Quan.IF (EA4108), Litis**

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

Litis

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le **Professeur Pierre Vera** de m'avoir ouvert les portes de son département et de m'avoir fait découvrir la Médecine Nucléaire. Merci ensuite d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir accompagné depuis.

Merci également au **Professeur Bernard Dubray**, pour la confiance et le soutien qu'il m'a accordé depuis de nombreuses années.

Je remercie également le **Professeur Francoise Bodéré**, d'avoir accepté la tâche d'être rapportrice de ce travail.

Je remercie le **Professeur Philippe Giraud**, d'avoir également accepté d'être rapporteur de ce travail. Je le remercie surtout de la bienvaillance qu'il porte depuis plusieurs années sur mon parcours.

Je remercie **le Professeur Gilles Calais** et le **Professeur Marc André Mahé** d'avoir accepté de juger ce travail.

Au **Professeur Pierrik Gandolfo**, pour ses précieux conseils.

***

Je tiens à remercier l'ensemble des membres de l'équipe Quantif avec lesquels je travaille depuis plusieurs années notamment **Su Ruan**, **Isabelle Gardin**, **Romain Modzeliwski**, **Pierre Bohn**, **Sébastien Hapdey**, **Pierrick Gouel** et **David Gensanne**. Merci également aux étudiants médecins et physiciens avec lesquels j'ai eu la chance de travailler notamment **Benoit Lelandais**, **Pacome Onoma**, **Jérémie Calais** et **Julien Ganem**.

Merci également à **Sabine Vincent**, **Elodie Anger**, au **Professeur Jean Christophe Sabourin**, au **Docteur Nicolas Piton** et à **Nicolas Pirault** pour leurs contributions.

***

Merci aux équipes de clinique avec lesquelles je travaille au quotidien :

Au personnel du **département de Radiothérapie** et de **Médecine Nucléaire** du Centre Henri Becquerel que ce soit les médecins notamment le **Docteur Chantal Hanzen**, le **Docteur Ovidiu Verezesan**, le **Docteur Hugues Auvray**, le **Docteur Ahmed Benouycef**, le **Docteur Agathe Edet Sanson**, le **Docteur Stéphanie Becker**, le **Docteur Mathieu Chastan** et le **Docteur Pierre Decazes**, les physiciens, les cadres, les manipulateurs, les secrétaires notamment **Tiphaine Bulot Philippe** ou les aides soignantes.

Merci au **Docteur Olivier Rigal** et au **Docteur Florian Clatot** pour votre amitié.

Merci à tous les radiothérapeutes juniors qui m'ont fait confiance pour les encadrer, au **Docteur Lamyaa Nkhali**, au **Docteur Laureline Lefebvre**, au **Docteur Iona Lazarescu**, au **Docteur Lucie Lebret**, au **Docteur Romain Mallet,** au **Docteur Thierry Challand.**

Merci à l'**unité de recherche clinique** du Centre Henri Becquerel et notamment à **Doriane Richard**, **Lucie Burel**, au **Docteur Louis-Ferdinand Pepin** et à **Olivier Rastelli.**

Merci à tout le personnel du Centre Henri Becquerel pour sa sympathie et son dévouement.

Merci aux pneumologues avec qui je travaille avec grand plaisir notamment le **Docteur Suzanna Bota**, le **Docteur Jennifer Gallego**, le **Professeur Luc Thiberville**, le **Docteur Pierre Alexandre Hauss**, le **Docteur Samy Lachkar**, le **Docteur Mathieu Salaun** et le **Docteur Ludovic Berrubé.**

Merci aux chirurgiens thoraciques : le **Professeur Christophe Peillon,** le **Professeur Jean Marc Baste,** le **Docteur Jean Melki,** le **Docteur Philippe Rinieri** et le **Docteur Antoine Dujon.**

Merci aux radiologues et notamment le **Docteur Françoise Callonnec.**

***

Merci aux amis qui apportent tant de joie dans la vie notamment à **Jonathan**, **Anne**, **Aurélie**, **Fabienne**, **Catherine**, **Eusebio**, **Rachel**, **Antoine, Stéphane, Marie** et tous les autres.

Merci à toute ma famille notamment **mes frères** et **mes grands parents.**

Merci surtout à **mes parents** pour votre soutien inconditionnel et tout l'amour que vous pouvez me témoigner.

Enfin merci d'abord et avant tout à **Sophie**, merci pour ta présence malgré mes absences, merci d'être le pilier de ma vie, merci pour ton amour. Sans toi, ce travail n'aurait pu aboutir.

Merci à **Martin**, **Raphael**, **Thibault** et **Victor** pour toute la joie que vous pouvez nous apporter.

***

Abbréviations

BTV : Biologic Target Volume

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (NSCLC)

CBPC : Cancer Broncique à Petites Cellules (SCLC)

CTV : Clinical Target Volume

FAZA : Fluorine-18-fluoroazomycin-arabinoside

FDG : Fluorine 18 fluorodeoxyglucose

FLT : Fluorine-18-fluorothymidine

FMISO : Fluorine-18-misonidazole

GTV : Gross Tumor Volume

IRM : Imagerie par Raisonnnance Magnétique (MRI)

ITV : Internal Target Volume

PTV : Planing Target Volume

TDM : Tomo-densitométrie (CT)

TEP : Tomographie par Emission de Positons (PET)

Résumé

La prise en charge des cancers bronchiques localisés et localement avancés reste un challenge thérapeutique en cas de traitement par radiothérapie ou radio-chimiothérapie avec des taux d'échec importants. Il a été démontré que la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au FDG était indispensable dans la stadification et la planification de la radiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules.

De nombreux travaux ont proposé d'adapter le traitement de radiothérapie aux données de la TEP du métabolisme (FDG) mais également à partir de la TEP de l'hypoxie.

Nous avons au cours des dernières années essayé de définir les différentes stratégies d'adaptation de la radiothérapie à partie des données de l'imagerie fonctionnelle.

Dans le premier travail (travail 1), nous avons analysé les différentes méthodes de segmentation de traceurs à faible contraste pour obtenir des méthodes reproductibles et utilisables au cours d'essais thérapeutiques multicentriques. Ce travail a permis de définir une méthode de segmentation pour le FMISO (traceur de l'hypoxie) mais également pour la FLT qui permet de définir la prolifération.

Le second travail (travail 2a et 2b) est le résultat de l'étude multicentrique d'augmentation de dose de radiothérapie à partir des données de la TEP FMISO. Dans ce travail, nous avons proposé de réaliser un boost de radiothérapie chez les patients présentant des tumeurs hypoxiques. Il a été démontré qu'une augmentation modérée de la dose de radiothérapie permettait d'obtenir le même contrôle local à 3 mois pour des tumeurs pourtant plus volumineuses et une tendance à un contrôle supérieur à 3 ans chez les patients ayant pu bénéficié d'un boost par rapport à ceux traités à 66Gy (26.5 mois versus 15.3 mois).

Les travaux suivants (travaux 3 et 4) s'intéressent à l'hétérogénéité de fixation de la TEP-FDG et aux méthodes de segmentation de ce traceur en per-radiothérapie. Ces données permettent d'envisager des doses de radiothérapie hétérogènes avec des augmentations ciblées sur les volumes les plus hypermétaboliques en pré-traitement ou sur les volumes pour lesquels il persiste une fixation pathologique en cours de traitement.

Les travaux 5 et 6 s'intéressent aux corrélations entre les zones les plus hypermétaboliques (FDG) et les zones hypoxiques (FMISO). Dans un premier temps, nous mettons en évidence le manque de corrélation entre ces 2 traceurs puis dans un second temps l'impact dosimétrique des différentes stratégies de radiothérapie adaptative basée sur la TEP du métabolisme ou de l'hypoxie.

Dans le dernier travail (travail 7), nous avons comparé les résultats de deux traceurs de l'hypoxie chez des patients traités par chirurgie pour un cancer bronchique ; ces données ont été comparées aux données d'immunohistochimie pour permettre une meilleure connaissance des traceurs de l'hypoxie.

L’ensemble de ces travaux doit permettre une meilleure identification des stratégies de radiothérapie adaptative basée sur l’imagerie fonctionnelle par TEP du métabolisme ou de l’hypoxie.

Table des matières

Chapitre I : Etat de l'art **10**

1.1 Données générales 10

1.1.1 Epidémiologie 10

1.1.1.1 Incidence 10

1.1.1.2 Mortalité 11

1.1.2 Facteurs de risque 12

1.1.2.1 Tabagisme 12

1.1.3.2 Radon 12

1.1.3.3 Amiante 13

1.1.3.4 Autres facteurs de risques 13

1.1. 3 Stadification 14

1.1.3.1 TNM et Stade 14

1.1.3.2 Survie en fonction du stade 16

1.1.4 Types histologiques 17

1.1.5 Principes de prise en charge des maladies non métastatiques 18

1.1.5.1 Stade I et II 18

1.1.5.2 Formes localement avancées (IIIA, IIIB, IIIC) 19

1.2 Modalités de la radiothérapie 20

1.2.1 Volume cible : Du GVT au PTV 20

1.2.1.1 Volume cible macroscopique ou GTV 20

1.2.1.2. Volume cible anatomoclinique 20

1.2.1.3. Volume cible prévisionnel 21

1.2.2 Mouvement respiratoire 21

1.2.3 Organes à risque 22

1.2.3.1 Poumon sain 23

1.2.3.2. Cœur 23

1.2.3.3. Œsophage 23

1.2.3.4. Autres organes 23

1.3 Les enjeux actuels 24

1.3.1 Place de la TEP en radiothérapie bronchique : Etat des lieux 25

1.3.1.1 Définition des volumes cibles en radiothérapie 25

1.3.1.2 Valeur pronostique de la TEP 26

1.3.1.3 Place de la TEP au FDG en cours de RT 26

1.3.1.4 Place de l'hypoxie en radiothérapie 27

1.4 Revues de synthèse 28
1.4.1 Nouvelles modalités d'imagerie pour la radiothérapie : imagerie fonctionnelle et moléculaire 28
1.4.2 Place de l'imagerie fonctionnelle dans la définition des volumes cible en cancérologie pulmonaire 28
1.4.3 Radiothérapie guidée par l'image dans le cancer du poumon 28
Chapitre II : Radiothérapie guidée par l'imagerie de l'hypoxie 29
2.1 Les traceurs de l'hypoxie (travail 1) 29
2.2 L'exemple de RTEP5 33
2.2.1 Analyse à 3 mois (travail 2a) 33
2.2.2 Analyse à 3 ans (Soumis) (travail 2b) 34
Chapitre III : Différents volumes cibles biologiques définis par TEP-FDG 50
3.1 Le volume FDG préthérapeutique (travail 3) 50
3.2 Le volume FDG perthérapeutique (travail 4) 53
Chapitre 4 : Corrélation métabolisme et hypoxie 62
4.1 Corrélation des différents BTV (travail 5) 62
4.2 Impact dosimétrique d'une dose définie par TEP au FDG ou au FMISO : RTEP5- Dosi (travail 6) 79
Chapitre V : RTEP6 : Quel traceur de l'hypoxie (travail 7) 87
Chapitre VI Synthèse et Perspectives 104
6.1 Les données génrales 104
6.2 Les différentes stratégies envisageables 106
Chapitre VII : Conclusion 109
Chapitre VIII : Valorisation 110
8.1 Articles 110
8.1.1 Articles de synthèse 110
8.1.2 Articles originaux 110
8.1.2.1 Publiés 110
8.1.2.2 Soumis 111
8.2 Communications orales 111
8.3 Communications écrites 111
Chapitre IX 114
Annexe 1 114
Annexe 2 115
Annexe 3 116
Chapitre X : Bibliographie 117

La radiothérapie est un traitement important dans la prise en charge des cancers bronchiques. Les résultats de la radio-chimiothérapie pour les cancers localement avancés restent médiocres. Notre équipe travaille sur l'intérêt d'un traitement personnalisé à partir des données de la Tomographie par Emission de Positons (TEP).

Ce travail présentera les résultats des différentes stratégies que nous avons explorées à partir des données de la TEP du métabolisme (FDG) ou de l'hypoxie (FMISO et FAZA).

Dans un premier temps, nous rappellerons les données générales des cancers bronchiques, puis celles de la radiothérapie et de l'imagerie fonctionnelle par TEP.

Chapitre I : Etat de l'art

1.1 Données générales

1.1.1 Epidémiologie

1.1.1.1 Incidence :

En France, en 2012, le cancer bronchique restait la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 2ème chez la femme. Avec 39 495 nouveaux cas estimés en 2012 dont 71 % survenant chez l'homme, le cancer du poumon se situe au 4e rang des cancers. Les taux d'incidence standardisés sont de 51,7 chez l'homme et de 18,6 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 2,8.

Chez l'homme, l'incidence de ce cancer est relativement stable depuis 40 ans. Le taux d'incidence standardisé a augmenté de 0,1 % par an entre 1980 et 2012. Depuis cette date, il exite une tendance à la baisse en moyenne de -0,3 % par an. Chez la femme, l'incidence de ce cancer est en forte augmentation depuis 1980. Le taux d'incidence standardisé a cru de plus de 5% par an entre 1980 et 2012.

Par ailleurs, il existe en France une disparité géographique variable d'un sexe à l'autre. Chez les hommes, on constate un gradient Nord Sud important, avec une surincidence dans les départements du nord. Ce gradient n'existe pas chez les femmes, avec une surincidence en Ile-de-France et dans le sud ouest.

Dans le monde, l'incidence en 2012 était estimée à 1,8 millions de nouveaux cas, ce qui représente 12,9% de tous les cancers. Géographiquement, il existe une disparité importante avec une incidence plus élevée en

Europe Occidentale, aux USA et en Chine (35 pour 100 000 habitants en France par exemple) et une incidence moindre en Afrique (1,7 pour 100 000 habitants en Côte d'Ivoire par exemple).

Il existe une différence d'incidence entre les hommes et les femmes. On retrouve une nette prédominance chez les hommes avec 1,2 millions de cas estimé en 2012, contre 600 000 cas chez les femmes, soit un sexe ratio de 2/1, qui s'explique en grande partie par une différence d'exposition aux facteurs de risque (principalement le tabac).

L'évolution de l'incidence est discordante entre hommes et femmes :

- avec une diminution chez l'homme ; l'incidence passant de plus de 47 cas/100 000 habitants en 1994 à moins de 38 cas/100 000 habitants en 2007.

-avec une augmentation chez la femme, l'incidence passant de près de 13 cas/100 000 habitants en 1994 à plus de 15 cas/100 000 habitants en 2007.

1.1.1.2 Mortalité :

Au niveau mondial, le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer ; 20% des décès par cancer étant secondaire à un cancer bronchique. Le taux de décès/incidence est élevé et estimé à 0,87. Il existe peu de variabilité inter-régionale ou selon le sexe de la mortalité, celle-ci suivant l'incidence.

Chez les hommes, la mortalité décroit depuis plusieurs décennies après un pic il y a 30 ans, passant de 42,4 décès/100 000 habitants en 1975 à 47,2 décès/100 000 habitants en 1990, et 36 décès/100 000 habitants en 2007.

Chez les femmes, la mortalité continue d'augmenter et a presque doublé en 30 ans passant de 6,8 décès/100 000 habitants en 1975 à 11,5 décès/100 000 habitants en 2007.

En France, la mortalité diminue chez l'homme passant de plus de 20 000 décès par an en 1980 à environ 15 000 en 2012. Cette diminution se fait à un rythme de 0,5% par an depuis 40 ans et même de plus de 2% depuis 2005. Chez la femme l'évolution a été inverse, avec une croissance importante, le nombre de décès

par cancer ayant quadruplé entre 1980 et 2012, passant de 2 000 à plus de 8 500 décès par an. La croissance actuelle de la mortalité par cancer bronchique chez la femme est de près de 5% par an.

1.1.2 Facteurs de risque

1.1.2.1 Tabagisme :

Le tabac est la principale cause de cancer du poumon. Une intoxication tabagique est ainsi retrouvée chez 80% des patients pris en charge pour un cancer bronchique. Dans les cancers bronchiques à petites cellules, cette proportion monte à 90% (histologie non abordée dans ce travail).

Le risque relatif de cancer du poumon varie en fonction de l'ancienneté du tabagisme, la consommation moyenne de cigarettes/jour, le nombre de paquet-années de tabagisme, et la date de début de l'intoxication tabagique. Il existe également une variabilité en fonction du sexe, les femmes ayant un risque relatif plus élevé que les hommes de développer un cancer du poumon secondaire au tabac.

De plus, même après l'arrêt du tabac, l'augmentation du risque relatif de cancer du poumon persiste, même si elle diminue dans le temps.

1.1.3.2 Radon :

Le radon (Rn) est un gaz noble inerte se formant par désintégration du radium dans la chaîne de désintégration de l'uranium. C'est un gaz inerte radioactif, émetteur alpha, présent dans les régions granitiques ou volcaniques. En France, les régions les plus riches en radon sont la Bretagne, le Massif Central, les Vosges et la Corse. Il ne peut être détecté que par recherche de radioactivité. En France, la réglementation prévoit la mesure du radon tous les 10 ans ou lors de travaux, la norme retenue étant de 400 becquerels par mètre cube d'air (Bq/m^3), seuil qui devrait prochainement être diminuée à 300 Bq/m^3.

Le radon est considéré comme étant la seconde cause de cancer du poumon, et la principale cause chez les patients non-fumeurs. En France, on estime que près de 10% des cancers bronchiques sont attribuables à l'exposition au radon (soit près de 3 000 décès par an). Une augmentation de 100 Bq/m 3 est associée à un excès de risque relatif de 0,25 (0,09-0,48).

1.1.3.3 Amiante :

Autrefois appelé « asbeste », l'amiante est une appellation générique pour plusieurs minéraux de texture fibreuse ayant été massivement utilisés dans l'industrie en raison de leurs propriétés chimiques, et notamment pour le calorifugeage. Malgré sa toxicité connue, l'interdiction de son utilisation en France n'est survenue qu'en 1996. L'amiante est le principal facteur de risque du mésothéliome mais est également impliqué dans la survenue d'histologies plus classiques. Les cancers peuvent survenir plusieurs années après l'exposition à l'amiante ; leur incidence est directement liée au niveau d'exposition. De part l'arrêt de l'utilisation de l'amiante, le nombre de mésothéliome devrait diminuer dès 2020.

1.1.3.4 Autres facteurs de risques

Facteurs environnementaux :

La forte incidence de cancer du poumon chez des patientes non fumeuses en Asie a conduit les chercheurs à évaluer l'impact d'autres facteurs que le tabac. Plusieurs études ont ainsi évalué l'impact des émissions de gaz provoqués par les huiles utilisées pour la cuisine traditionnelle asiatique. Les vapeurs d'huile ont un fort pouvoir carcinogène lié à leurs concentrations en hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et aldéhydes. L'utilisation du charbon pour le chauffage et la cuisine est également associée à la survenue de cancer bronchique.

Consommation de cannabis :

Le cannabis est un terme générique désignant les plantes de la famille des Cannabaceae. En fonction de sa concentration en Tétrahydrocannabinol (THC), on distingue le chanvre « agricole », utilisé pour ses sous-produits (fibres, graines) et le chanvre « indien », connu pour ses propriétés médicales et surtout psychotropes. Sa consommation à cette fin se fait sous plusieurs formes : herbe (marijuana), résine. Il s'agit de la substance illicite la plus consommée dans le monde, et sa consommation en France est en augmentation. Si le lien entre tabagisme et cancer du poumon est clairement démontré, le rôle de la consommation de cannabis est moins clairement établi, d'autant que celle-ci est souvent associée au tabac. Le consensus actuel considère que la consommation de cannabis est un facteur de risque de cancer du poumon, d'autant plus si celle-ci est importante et précoce.

Facteurs génétiques :

Le fait que seuleument 10-20% des fumeurs développent un cancer a été interprété comme un argument en faveur d'une susceptibilité générique aux facteurs de risques environnementaux, de même que l'existence d'histoires familiales de cancer du poumon. Par exemple, une analyse de plusieurs familles présentant des cas de cancers a montré la présence d'un gène de susceptibilité sur le chromosome 6q23-25. D'autres mutations de gène codant pour les systèmes de réparation de l'ADN (XRCC1, XRCC3, MLH1, MSH2), pourraient également être associées à une plus grande sensibilité aux carcinogènes.

Facteurs viraux :

La forte prévalence d'infection par Human Papilloma Virus (HPV) 16 et 18 chez des patientes non fumeuses taïwanaises présentant un cancer du poumon a suggère un possible rôle de ce virus (impliqué dans d'autres cancers) dans la survenue de cancer du poumon. Néanmoins, à ce jour, son éventuelle implication n'est pas clairement établie.

1.1. 3 Stadification

1.1.3.1 TNM et Stade

La classification (8ème édition) des CBNPC a été modifée et proposée en 2017 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Cette classification permet d'évaluer l'envahissement local (stade T), régional (stade N) et à distance (stade M) et sert à la prise de décision en RCP. Les 3 catégories sont combinées pour classer la tumeur du stade I à IV.

T - Tumeur	**Tx**	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome *in situ*.
	T1	Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
		T1a < 1cm
		T1b ≥ 1 cm et < 2 cm
		T1c ≥ 2 cm et < 3 cm
	T2	Tumeur de **plus de 3 cm, mais moins de 5 cm**, avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : -envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène -existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre.
		T2a ≥ 3 cm mais < 4 cm
		T2b ≥ 4 cm mais < 5 cm
	T3	Tumeur de **plus de 5 cm et de moins de 7 cm**, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, -nodules tumoraux dans le même lobe.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.

N - Adénopathies	**Nx**	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
		N1a 1 seule station N1 atteinte
		N1b Plusieurs stations N1 atteintes
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
		N2a 1 seule station N2 atteinte sans N1 « *skip metastasis* »
		N2b 1 seule station N2 avec atteinte N1
		N2c Plusieurs stations N2 atteintes
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.

Métastases		
M0	Pas de métastase à distance.	
M1	Existence de métastases :	
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Carcinome occulte	Tx N0 M0	**Stade IIIA**	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T4 N0 M0
Stade IA-1	T1a N0 M0		T3, T4 N1 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0	**Stade IIIB**	T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0		T1,2 N3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	**Stade IIIC**	T3,4 N 3 M0
Stade IIA	T2b N0 M0	**Stade IV-A**	Tout M1a
Stade IIB	T3 N0 M0		Tout M1b
	T1,2 N1 M0	**Stade IV-B**	Tout M1c

	N0	N1	N2	N3	M1a-b *Tout N*	M1c *Tout N*
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

1.1.3.2 Survie en fonction du stade

Depuis les années 1970, si la mortalité reste très importante rapportée à l'incidence, le taux de survie globale à 5 ans des patients a fortement progressé, passant de 11,4% de survie tous stades confondus en 1975 à 18,6% sur la période 2008-2014 (7).

La survie à 5 ans varie selon le stade au moment du diagnostic (8) :

StadeTNM au diagnostic (NSCLC)	Survie globale à 5 ans
Stade I	
A1	92%
A2	83%
A3	77%
B	68%
Stade II	
IIA	60%
IIB	53%
Stade III	
IIIA	36%
IIIB	26%
Stade IV	
IVA	10%
IVB	1%

1.1.4 Types histologiques :

Les cancers du poumon sont principalement développés à partir de l'épithélium bronchique des voies respiratoires et des alvéoles pulmonaires. Ils sont classés en deux grandes catégories :

-les carcinomes à « petites cellules » ou (CBCP) (Small Cell Lung Carcinomas, SCLC) qui regroupent plusieurs types carcinologiques aux caractéristiques communes, à la fois morphologiques, histologiques et structurales, avec notamment une activité mitotique majeure et la présence de granules neurosécréteurs. Selon l'American cancer society, en 2016, les CBPC représentaient 15% de cas de cancers du poumon, contre 85% pour les CBNPC. Depuis 2017, les CBPC reprennent la même classification que les CBNPC.

-les carcinomes « non à petites cellules » ou (CBNPC) (Non-Small Cell Lung Carcinomas, NSCLC), qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire. Ce groupe représente 80% des diagnostics. Les principales architectures tissulaires retrouvées sont épidermoïdes (Squamous Cell Carcinoma, SCC), glandulaires (Adenocarcinoma, ADC) et indifférenciées (Large Celle Carcinoma, LCC). La cellule à l'origine du cancer varie selon l'histologie, les SCC sont dérivés des cellules de l'épithélium bronchique pseudo-stratifié, les adénocarcinomes à partir des pneumocytes de type I et II.

L'évolution vers la pathologie tumorale se fait via l'acquisition progressive d'un phénotype cellulaire invasif par acquisition d'altérations génétiques conférant un avantage prolifératif aux cellules tumorales. Ces altérations peuvent être localisées ou multifocales, les agents à l'origine de celle-ci (tabac…) étant souvent présents au niveau de l'ensemble de l'arbre broncho-pulmonaire.

Les gènes les plus fréquemment mutés sont TP53, TP63, l'hyper activation du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR), les altérations des gènes codant pour les protéines de la famille RAS (KRAS, HRAS, NRAS) et l'inactivation du gène du rétinoblastome RB1 codant pour la protéine Rb Figure 13: altérations moléculaires communes dans les carcinomes broncho-pulmonaires.

Ces mutations sont responsables de plusieurs phénomènes rendant la cellule agressive : absence d'arrêt du cycle cellulaire, absence de réparation de l'ADN, absence de réponse aux signaux d'apoptose, absence de différenciation cellulaire, activation constitutionnelle de tyrosines kinases entrainant une hyper prolifération cellulaire.

1.1.5 Principes de prise en charge des maladies non métastatiques

1.1.5.1 Stade I et II :

Le traitement standard, sous réserve de l'absence de contre-indications, est une prise en charge chirurgicale, avec exérèse anatomique complète et curage ganglionnaire. L'opération de référence est la lobectomie. Des gestes « limités » comme la segmentectomie sont reservés aux patients fragiles, âgés ou avec une fonction respiratoire contre-indiquant un geste chirurgical plus important.

Des traitements complémentaires à la chirurgie peuvent être proposés et dépendent des résultats anatomopathologiques :

- En cas d'exérèse incomplète microscopique, une radiothérapie adjuvante est indiquée ; s'il s'agit d'une résection macroscopiquement incomplète, une radiochimiothérapie séquentielle ou concomittante est proposée.

- En cas de statut ganglionnaire pN1-N2 ou de stade supérieur ou égal au stade T2b, il est systématiquement recommandé une chimiothérapie post-opératoire de 4 cycles à base d'un doublet assciant un platine. La chimiothérapie doit alors être débutée dans les 4 à 8 semaines post-chirurgie.

- La radiothérapie n'est pas indiquée pour les stades pN0-N1, elle peut cependant être discutée pour les stades N2 post opératoire, car elle diminue le risque de récidive locale, sans avoir montré prospectivement de bénéfice en survie globale. En attente des résultats de Lung Art, cela reste une option thérapeutique.

Dans le cas des patients inopérables de stade I et II, il est recommandé de réaliser une radiothérapie stéréotaxique (3 à 8 séances selon la taille et la localisation de la lésion).

1.1.5.2 Formes localement avancées (IIIA, IIIB, IIIC)

L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité de réaliser ou non une résection complète de la tumeur. Les tumeurs de stade IIIB et IIIC sont à considérer comme non opérables. Pour les tumeurs de stade IIIA, la résection dépend de l'envahissement ganglionnaire médiastinal homolatéral à la tumeur et une médiastinoscopie peut être indiquée pour juger de l'opérabilité.

Pour les patients considérés comme « opérables » avec des maladies résécables, il peut être proposé une chirurgie d'exérèse avec curage médiastinal complet avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante à base de platine. En l'absence de chimiothérapie néoadjuvante, une chimiothérapie post-opératoire sera réalisée La radiothérapie post-opératoire reprend les mêmes indications que sus citées (marges envahies, caractère N2).

Pour les patients « non opérables » ou avec des tumeurs de stade IIIB et IIIC, le traitement de référence est la radiochimiothérapie. Il est recommandé de réaliser 2 à 4 cures de chimiothérapie à base de sels de platine, associées à une radiothérapie délivrant 60 à 66 Gy en 30 à 33 fractions de 2 Gy. Cette association peut se faire de façon séquentielle ou concomitante. Quatre schémas de chimiothérapie sont recommandés (Cisplatine Vinorelbine ; Cisplatine Etoposide ; Carboplatine Paclitaxel et Cisplatine Pemetrexed).

Les volumes cibles de la radiothérapie sont constitués par la tumeur, ses extensions microscopiques de voisinage, et les aires ganglionnaires de drainage lymphatique selon l'ICRU 50,62 et 83. La qualité du bilan d'extension initial est cruciale pour ne pas exclure une zone envahie et pour ne pas irradier une zone saine.

En routine, la tomodensitométrie (TDM) thoracique permet de délinéer les volumes cibles, mais ses performances sont médiocres pour le diagnostic d'extension ganglionnaire. Les détails de cette prise en charge sont précisés dans le pargraphe suivant et dans les trois articles de synthèse associés.

1.2 Modalités de la radiothérapie

1.2.1 Volume cible : Du GVT au PTV

1.2.1.1Volume cible macroscopique ou GTV

Le volume cible macroscopique (GTV pour gross tumor volume) comprend l'ensemble des lésions primitives ou ganglionnaires visibles en imagerie anatomique (TDM +/- IRM). La définition de ce volume est réalisée sur une TDM spécifique à la radiothérapie (scanner de centrage ou de mise en place). Idéalement, elle est réalisée après injection d'iode afin de mieux visualiser le médiastin (1). Cet examen sera réalisé en position de traitement c'est à dire la position que le patient aura au cours de ses séances de radiothérapie. S'il est encore aujourd'hui indispensable à la réalisation du traitement, il devra être associé à une TEP-TDM permettant d'améliorer la définition du volume tumoral (exclusion d'atélectasie, formations ganglionnaires pathologiques) (cf Article de synthèse Annexe 1 et 2). In fine, le volume tumoral macroscopique comprend la tumeur et les adénopathies de plus de 10 mm de petit axe visibles sur la scannographie. La TEP permet d'inclure dans le volume tumoral macroscopique des ganglions non hypertrophiés mais présentant un foyer hypermétabolique et de mieux distinguer la tumeur au sein d'une zone d'atélectasie.

1.2.1.2. Volume cible anatomoclinique

Le volume cible anatomoclinique ou CTV (Clinical Target Volume) correspond à des zones normales sur le plan de l'imagerie mais dans lesquelles le risque d'envahissement microscopique est important. Ces marges sont spécifiques à chaque cancer mais sont communes à chaque centre et patient. Pour les cancers bronchiques, elles ont été définies dans un article de référence au début des années 2000 (2). Le CTV doit systématiquement être ajusté aux organes à risque. Pour les ganglions, il est communément admis que seuls les ganglions macroscopiques doivent être pris dans le volume cible. Les marges dépendent de la taille des structures ganglionnaires, de 3 mm si le plus petit diamètre du ganglion est inférieur à 2 cm et 8 mm au-delà (3,4).

1.2.1.3. Volume cible prévisionnel

En radiothérapie externe, le PTV (Planning Target Volume) est composé du CTV et d'une marge physique/technique prenant en compte les incertitudes sur la position du CTV par rapport au faisceau. Le concept de PTV est né de la volonté d'harmoniser les méthodes de prescription, d'enregistrement et de rapport des doses délivrées. Il s'agit d'un concept géométrique qui doit prendre en compte toutes les variations et les imprécisions afin d'assurer que la dose prescrite soit délivrée dans le CTV. La compréhension des mouvements de la tumeur au sein du patient d'une part et le contrôle de la position du patient par rapport aux faisceaux d'autre part ont permis de calculer des marges physiques sur des calculs précis. Toute variation de la marge entre le CTV et le PTV joue un rôle majeur dans la probabilité de contrôle tumoral et de complications aux tissus sains (5).

1.2.2. Mouvement respiratoire

Dans la définition initiale des volumes cibles, le mouvement était uniquement pris en compte pour définir le PTV à partir du CTV. L'apparition de l'imagerie 4D permet une meilleure visualisation de la lésion et donc une meilleure délinéation. L'imagerie 4D permet de prendre compte les mouvements de la tumeur à travers un cycle respiratoire.

Les tumeurs en TDM-3D thoracique et en respiration libre, peuvent changer de position en cours d'acquisition bien que celle-ci soit rapide. Par ailleurs, en respiration bloquée ou en respiration libre, l'image de la tumeur peut être acquise à une phase extrême du cycle respiratoire et ne pas correspondre à la localisation la plus probable de la tumeur. Le PTV utilisé est alors une marge d'incertitude considérant la distorsion de l'image, l'incertitude de la phase du cycle respiratoire au cours de l'acquisition et les mouvements respiratoires observés pour les tumeurs pulmonaires dans la littérature. Cette marge est donc volumineuse, incertaine et non personnalisée pour le patient traité, elle dépendra généralement de la taille de la tumeur et de sa position.

L'utilisation d'un scanner 4D (TDM 4D) est actuellement recommandée (6). La technique de la TDM-4D consiste à réaliser des acquisitions multiples (une dizaine d'acquisitions) à des temps respiratoires différents. L'utilisation d'un signal externe (les mouvements de la surface abdominale) peut servir de marqueur indirect de la phase respiratoire. Des blocs sont positionnés sur l'abdomen du patient avec un filtre infrarouge et une source de lumière infrarouge qui l'éclaire. Les mouvements respiratoires sont ajoutés à la

base de données d'acquisition tomodensitométrique et permettent une corrélation temporelle précise avec les phases du cycle respiratoire.

Plusieurs stratégies de prise en charge des mouvements respiratoire peuvent alors être utilisées (7) :

1. Détermination d'un ITV (Internal Target Volume) qui comprend l'ensemble des positions occupées par le CTV au cours d'un cycle respiratoire. Cette technique a pour avantage de personnaliser la marge nécessaire aux mouvements de la tumeur pour chaque patient et pour chaque axe et d'éviter toutes les erreurs de localisation de la tumeur au cours d'un cycle respiratoire normal. Cette technique engendre des volumes supérieurs aux autres techniques ultérieurement citées.
2. Une deuxième stratégie consiste à traiter la tumeur à certaines phases de la respiration seulement lorsque la tumeur occupe une place relativement stable (par exemple en fin d'expiration), il s'agit du gating respiratoire. Elle a l'avantage de mieux préserver les tissus sains en irradiant uniquement la position à laquelle la tumeur se trouve. Elle nécessite l'acquisition et la maîtrise de nombreux paramètres, et n'est pas adaptée à tous les patients.
3. Une troisième méthode dite de position intermédiaire consiste à considérer la position moyenne de la tumeur pondérée par le temps passé par celle-ci dans chaque position (8). Cette technique a pour avantage de ne pas irradier un volume aussi important que l'ensemble de l'ITV tout en optimisant la dose pour irradier le plus possible la tumeur. Le faisceau peut ainsi ne pas être interrompu à chaque cycle respiratoire.
4. Une autre stratégie, dite de tracking a été mise au point pour la radiothérapie stéréotaxique des tumeurs bronchiques et permet de traiter le patient sans interruption en anticipant les mouvements de la tumeur à l'aide d'algorithmes et d'apprentissage de la machine pour chaque tumeur (9).

1.2.3 Organes à risque

Les principaux organes à risque pour l'irradiation pulmonaire comprennent l'ensemble des poumons, le cœur, l'œsophage et la moelle épinière. En cas d'irradiation de l'apex pulmonaire devront également être pris en compte le plexus brachial et les os (cotes ou vertèbres en cas de stéréotaxie (non abordée dans ce travail)). Ces contraintes apparaissent comme des limites à ne pas dépasser notamment sans information du patient. Pour que l'analyse des contraintes à ces organes soit possible, ces derniers doivent être contourés en respectant les recommandations internationales.

1.2.3.1 Poumon sain

La définition des poumons est parfois variable excluant parfois le GTV, le CTV voire le PTV. Les contraintes utilisées sont généralement celles des deux poumons en soustrayant le volume cible prévisionnel. Les contraintes sont alors les suivantes : V20 (volume des deux poumons – volume cible prévisionnel recevant une dose d'au moins 20 Gy) : < 30 ou 35 % et V30 < 20 % (Vx = volume recevant x Gy) (10, 11). Avec des données plus récentes, La « quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (Quantec) » retrouve des contraintes similaires mais pour l'ensemble des deux poumons sans soustraire le volume cible (CTV ou PTV) (12). Pourtant la dose moyenne semble le meilleur paramètre prédictif de pneumopathie radique avec une dose ne devant pas dépasser 20 Gy (13,14). Ces données seront à relativiser selon l'état respiratoire préalable du patient.

1.2.3.2. Cœur

Le contourage du cœur est très important car la dose reçue dépendra notamment de la limite supérieure de cet organe qui est définie par l'émergence des gros vaisseaux (aorte et artères pulmonaires). Les recommandations actuelles proposent ne pas dépasser 40 Gy dans le tiers du volume cardiaque (V40 inférieur à 30 %) et 30 Gy sur tout le cœur (D100 inférieure à 30 Gy). Il n'existe pas de recommandations pour contourer de façon systématique les coronnaires même si le risque coronnarien est probablement très important dans cette population (15). En effet, la dose au coeur est importante à prendre en compte à la vue de la population traitée et des risques de toxicités iatrogènes possibles de cela soit en cas de radiothérapie adjuvante (essais PORT) et de radiochimiothérapie exclusive (essai RTOG 0617).

1.2.3.3. Œsophage

L'œsophage présente à la différence des deux premiers organes, un risque principalement aigue notamment en cas de radio-chimiothérapie. En effet, certaines oesophagites graves (grade supérieur ou égal à 3) peuvent entrainer des interruptions de traitement. La contrainte habituellement retenue consiste à ce que le volume de l'œsophage recevant au moins 50 Gy soit inférieur à 35 % du volume œsophagien total (V50 inférieur à 35 %) (16).

1.2.3.4. Autres organes

Les autres organes apparaissent comme secondaire, si ce n'est la moelle épinière dont la limite est définie comme une Dmax ou D2% inférieure à 45Gy. Une attention devra toutefois êtree porté au plexus brachial en cas de lésion de l'apex ; il sera également utile de surveiller la fonction thyroidienne pour ce type de tumeur.

1.3 Les enjeux actuels

Les outils de la radiothérapie moderne permettent d'adapter les distributions de dose selon les informations fournies par l'imagerie. Rappelons que les résultats médiocres de la radiothérapie des cancers bronchiques (faible contrôle tumoral, complications post-radiques) ont été obtenus avec des techniques d'irradiation et de vérification du positionnement imprécises, des études dosimétriques sommaires (pas de correction en fonction des hétérogénéités d'absorption) et des volumes cibles mal définis.

Concernant l'imagerie, les enjeux actuels sont :

- **Améliorer l'imagerie pré-thérapeutique pour une meilleure définition du volume cible macroscopique GTV (TEP au FDG)**
- **Améliorer la précision du repositionnement afin de réduire les marges du volume cible de planification PTV**
- **Evaluer plus précocément l'efficacité thérapeutique, à un moment où le traitement peut encore être modifié et adapté à la sensibilité tumorale (TEP en cours de radiothérapie).**
-

Ce travail cherche à démontrer la place de la TEP dans l'amélioration de la définition du volume cible tant dans son évaluation per-thérapeutique que per-traitement.

1.3.1 Place de la TEP en radiothérapie bronchique : Etat des lieux

1.3.1.1 Définition des volumes cible en radiothérapie

Impact de la TEP sur les volumes cibles

La pertinence du contour des volumes cibles dépend des performances diagnostiques du scanner, performances qui sont inférieures à celle de la TEP, notamment pour le diagnostic de l'extension ganglionnaire médiastinale.

Le recours à la TEP peut modifier le volume cible. Le GTV tumoral est notamment diminué de façon significative en cas d'atélectasie (17,18,19).

Des études à partir de données chirurgicales, ont permis de confirmer l'exactitude (valeur prédictive positive et négative) de la TEP au niveau de l'envahissement médiastinal. Ces données permettent aujourd'hui d'envisager des irradiations médiastinales électives entrainant une réduction de la dose aux orages à risque (cœur, œsophage) (20). Les travaux de Sogaard et al. ont rapppelé la haute sensibilité et spécificité de cet examen de l'ordre de 85 et 90% pour la sensibilité et la spécificité respectivement (21). Cela a également un bénéfice d'un point de vue médico-économique évitent des traitements inutiles (22).

Impact de la TEP sur la concordance entre radiothérapeutes

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré l'importance des discordances intra et inter radiothérapeutes pour la délinéation du GTV tumoral (22,23,24,25). Ashamallaa et al. ont montré, dans une étude prospective de 19 patients, que la concordance de planification de traitement entre deux radiothérapeutes (variabilité inférieure à 10%) passe de 37% avec le scanner seul à 84% avec le PET-scanner (p=0,0035) (25). Des résultats similaires ont été obtenus par Steenbakkers et al. avec des diminutions significatives des variations de délinéations du GTV tumoral (26).

1.3.1.2 Valeur pronostique de la TEP

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la valeur prédictive de la survie des patients selon la SUV (27-29). Si tous s'accordent à dire qu'une SUV basse est associée avec une meilleure probabilité de survie, le seuil

à prendre en compte n'est pas déterminé : 7 pour Vansteenkiste et al. (27), 7.8 pour Hanin et al. (28) ou 15 pour Borst et al (29). Selon ce dernier, l'augmentation d'un point de SUVmax est associée à une augmentation de 6% du risque de décès.

Pour les stades localement évolués IIIA et IIIB, les patients sans récidive loco régionale ou à distance ont une SUVmax avant et 3 mois après la radiothérapie significativement plus basse que les autres patients (seuil à 9.2) selon Xu et al. (30).

Ces travaux ont été confirmés par la méta-analyse de Berghmans et al. (31) qui ont repris 13 études soit un total de 1474 patients. Toutefois, il n'a pas été possible de déterminer un seuil de discrimination reproductible d'une équipe à l'autre, la SUV étant une valeur semi-quantitative dépendante des protocoles d'acquisition et de traitement.

Pour Van Baardwijk et al. (32), les tumeurs ayant une SUV élevée sont des tumeurs hypoxiques (hyperexpression de HIF-1 α), plus radiorésistantes et dont la probabilité de contrôle par radiothérapie serait plus faible. La fixation des tissus péri-tumoraux apparait également comme une piste intéressante pour définir les patients présentant un risque accru de toxicité mais également de réponse au traitement (33).

1.3.1.3 place de la TEP au FDG en cours de RT

Peu d'équipes ont publié sur la place de la TEP au FDG en cours de radiothérapie.

Erdi et al. (34) dès 2000 ont décrit l'évolution hebdomadaire de la fixation du FDG lors de TEP en cours de radiothérapie pour un CBNPC. Il a pu mettre en évidence des variations différentes des SUV maximales et moyennes, ainsi que l'apparition de fixation des tissus à risque (œsophage et moelle épinière). Van Baardwijk et al. (35) ont étudié la variation de la SUV après 7 et 14 jours d'irradiation chez 32 patients et montraient qu'il existait une diminution significative de SUVmax dès la deuxième semaine. Cette diminution a été surtout observée pour les patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Aerts et al (36) ont montré que l'hétérogénéité de fixation des masses tumorales persistait en cours de radiothérapie, suggérant que les zones hyperfixantes étaient radiorésistantes et devraient bénéficier d'une augmentation de la dose de radiothérapie.

Kong et al. (37) ont réalisé une TEP au FDG avant la radiothérapie, à 45Grays et à 3 mois après la fin du traitement ; il existait une corrélation significative entre la réponse métabolique de la tumeur en cours de radiothérapie et la réponse à 3 mois. Gillham et al. (38) ont étudié les variations des volumes cible (GTV et PTV) en cours de radiothérapie ; ils retrouvaient une diminution d'environ 25% de ces volumes grâce à la TEP mais sans différence significative par rapport aux diminutions de volumes retrouvées via une TDM. Notre équipe a montré que la persistance d'une fixation per-radiothérapie à 42Gy (SUV max à 5 .3) est prédictive d'une mauvaise survie sans récidive à 1 an (39).

1.3.1.4. Place de l'hypoxie en radiothérapie

L'hypoxie tumorale est un phénomène fréquent dans les CBNPC (40) et constitue un facteur important de résistance aux traitements cytotoxiques (41,42,43,44). In vitro, la dose totale de radiothérapie doit être multipliée par 3 pour obtenir le même effet cytotoxique sur des cellules hypoxiques ($pO2 < 5$ mmHg) que celui observé sur des cellules normalement oxygénées. Une telle augmentation de dose n'est pas envisageable en clinique, mais un accroissement de dose plus modeste pourrait avoir un impact positif sur le contrôle tumoral, à condition d'être mieux ciblé sur les régions hypoxiques.

D'un point de vue radio biologique, l'hypoxie tumorale survient soit parce que les cellules sont situées trop loin des vaisseaux sanguins (hypoxie « chronique » par insuffisance de diffusion de l'oxygène), soit parce que les néo-vaisseaux tumoraux sont temporairement non fonctionnels (hypoxie « aigüe » par insuffisance de perfusion). Au cours d'une radiothérapie fractionnée, une ré-oxygénation tumorale survient soit parce qu'une partie des cellules situées autour des vaisseaux a été détruite par la(es) fraction(s) précédentes, facilitant la diffusion de l'oxygène, soit parce que les (néo-) vaisseaux sont à nouveau fonctionnels. L'objectif d'une augmentation de dose n'est plus de dépasser la radiorésistance induite par l'hypoxie, mais de compenser les quelques séances pendant lesquelles les cellules tumorales étaient hypoxiques.

Le bénéfice d'une augmentation de la dose de radiothérapie est peu probable sur une population de patients non sélectionnés en fonction du profil biologique de leurs tumeurs, en raison du bruit statistique causé par l'hétérogénéité inter-tumorale, sauf à inclure plusieurs milliers de patients (45). L'hypothèse est que l'identification et la localisation de zone(s) hypoxique(s), qui seraient spécifiquement ciblées par une modification des modalités d'irradiation, renforcerait la puissance statistique d'un futur essai thérapeutique.

Actuellement, le FMISO reste la molécule la mieux documentée. Ses performances diagnostiques (accumulation de la radioactivité dans les zones pauvres en oxygène) sont considérées comme satisfisantes

(46). Les acquisitions doivent être réalisées plus de 2 heures après l'injection, en raison de l'élimination lente du FMISO dans les tissus sains. La TEP au FMISO offre une alternative non invasive à la mise en place d'électrodes (Eppendorf) dans la tumeur, comme cela a pu être montré tant en situation pré-clinique (47) qu'en situation clinique (48) pour les tumeurs de la sphère ORL.

D'un point de vue technologique, les outils modernes de la radiothérapie en modulation d'intensié (RCMI), associé à l'imagerie multimodalité en position de traitement, à l'imagerie de positionnement permettant de visualiser les modifications anatomiques de la lésion, ont considérablement amélioré la qualité technique de l'irradiation et permettent d'envisager la délivrance de dose hétérogène au sein de la tumeur.

1.4 Revues de synthèse

1.4.1 Nouvelles modalités d'imagerie pour la radiothérapie : imagerie fonctionnelle et moléculaire

Annexe 1

1.4.2 Place de l'imagerie fonctionnelle dans la définition des volumes cible en cancérologie pulmonaire

Annexe 2

1.4.3 Radiothérapie guidée par l'image dans le cancer du poumon

Annexe 3

Chapitre II : Radiothérapie guidée par l'imagerie de l'hypoxie

2.1 Les traceurs de l'hypoxie (travail 1)

L'objectif de ce premier travail était triple :

1. Faire une mise au point des méthodes de segmentation de l'hypoxie définie dans la littérature

2. Les comparer entre elles et de les analyser à la vue d'une évaluation visuelle définie par Rishin et al. (49) afin de sélectionner les méthodes les plus fiables

3. Définir si la segmentation des traceurs à faible contraste est faisable lors d'une évaluation multicentrique.

Il est important de rappeler que si aucune méthode de segmentation n'est définie pour le traceur de référence (FDG), un seuillage relatif par rapport au SUVmax est usuel. Pour les traceurs à faible contraste, les données sont plus disparates notamment à cause de différents traceurs utilisés et d'objectifs différents (seuillage, significativité du traceur…). Plusieurs équipes notamment celle du RTOG, utilisent un seuillage relatif par rapport au bruit de fond médiastinal (RTOG 1106).

Ce travail a permis de définir une méthode de segmentation absolue pour le FMISO (1.4) et de mettre en évidence qu'il n'existait pas de concordance entre les volumes définis par 16 médecins nucléaires français différents. Les méthodes de seuillage relatif par rapport au bruit de fond aortique étaient également considérées comme intéressantes (méthode similaire à celle du RTOG). A la suite des conclusions de ce travail, nous avons pu définir la méthodologie de l'essai RTEP5 qui proposait d'augmenter la dose sur le volume hypoxique initial défini par FMISO. De plus, compte tenu de la seconde conclusion de ce travail et de l'absence de corrélation entre les différents médecins nucléaires concernant les volumes hypoxiques, il a été décidé que les coordinateurs de l'essai (CLCC Rouen) définissent l'ensemble des volumes biologiques (FDG et FMISO) puis les transfèrent auprès des différents investigateurs. Une plateforme dédiée était utilisée via Keosys pour le transfert, par la suite les BTV (métaboliques et hypoxiques) étaient segmentés sur une plateforme Dosisoft (version 1.4, Oncoplanet, Dosisoft).

J Nucl Med. 2013 Sep;54(9):1543-50. doi: 10.2967/jnumed.112.118083. Epub 2013 Aug 5.

ABSTRACT :

As the preparation phase of a multicenter clinical trial using (18)F-fluoro-2-deoxy-d-glucose ((18)F-FDG), (18)F-fluoromisonidazole ((18)F-FMISO), and 3'-deoxy-3'-(18)F-fluorothymidine ((18)F-FLT) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, we investigated whether 18 nuclear medicine centers would score tracer uptake intensity similarly and define hypoxic and proliferative volumes for 1 patient and we compared different segmentation methods.

METHODS:

Ten (18)F-FDG, ten (18)F-FMISO, and ten (18)F-FLT PET/CT examinations were performed before and during curative-intent radiotherapy in 5 patients with NSCLC. The gold standards for uptake intensity and volume delineation were defined by experts. The between-center agreement (18 nuclear medicine departments connected with a dedicated network, SFMN-net [French Society of Nuclear Medicine]) in the scoring of uptake intensity (5-level scale, then divided into 2 levels: 0, normal; 1, abnormal) was quantified by κ-coefficients (κ). The volumes defined by different physicians were compared by overlap and κ. The uptake areas were delineated with 22 different methods of segmentation, based on fixed or adaptive thresholds of standardized uptake value (SUV).

RESULTS:

For uptake intensity, the κ values between centers were, respectively, 0.59 for (18)F-FDG, 0.43 for (18)F-FMISO, and 0.44 for (18)F-FLT using the 5-level scale; the values were 0.81 for (18)F-FDG and 0.77 for both (18)F-FMISO and (18)F-FLT using the 2-level scale. The mean overlap and mean κ between observers were 0.13 and 0.19, respectively, for (18)F-FMISO and 0.2 and 0.3, respectively, for (18)F-FLT. The segmentation methods yielded significantly different volumes for (18)F-FMISO and (18)F-FLT ($P < 0.001$). In comparison with physicians, the best method found was 1.5 × maximum SUV (SUVmax) of the aorta for (18)F-FMISO and 1.3 × SUVmax of the muscle for (18)F-FLT. The methods using the SUV of 1.4 and the method using 1.5 × the SUVmax of the aorta could be used for (18)F-FMISO and (18)F-FLT. Moreover, for (18)F-FLT, 2 other methods (adaptive threshold based on 1.5 or 1.6 × muscle SUVmax) could be used.

CONCLUSION:

The reproducibility of the visual analyses of (18)F-FMISO and (18)F-FLT PET/CT images was demonstrated using a 2-level scale across 18 centers, but the interobserver agreement was low for the (18)F-FMISO and (18)F-FLT volume measurements. Our data support the use of a fixed threshold (1.4) or an adaptive threshold

using the aorta background to delineate the volume of increased (18)F-FMISO or (18)F-FLT uptake. With respect to the low tumor-on-background ratio of these tracers, we suggest the use of a fixed threshold (1.4).

2.2 L'exemple de RTEP5 (travail 2)

Ce PHRC national coordonné par Rouen avait pour objectif de proposer une augmentation de la dose de radiothérapie chez les patients hypoxiques définis par FMISO au sein du volume dont la fixation était supérieure à 1.4. La méthodologie comme déjà précisée plus haut avait été définie à partir des résultats du travail précédent (travail 1).

Dans cette étude, 79 patients ont initialement été inclus pour ne retenir que 54 patients après la chimiothérapie néoadjuvante. Parmi ces 54 patients, 34 étaient considérés comme hypoxiques et 24 ont pu bénéficier d'une augmentation de la dose de radiothérapie (70 à 86 Gy). La définition d'un sous volume boosté a permis d'augmenter la dose chez 2/3 des patients hypoxiques sans augmentation de la toxicité. De plus il n'existait pas de différence en survie globale chez les patients hypoxiques versus les patients non hypoxiques et cela malgré des tumeurs deux fois supérieures en termes de volume FDG (55 verssus 27 cc p= 0.02) et pour lesquelles le SUVmax FDG était également significativement supérieur (14.5 versus 8.4cc p=0.02) (travail 2a).

Dans l'analyse à 3 ans, nous confirmons qu'il est possible d'augmenter la dose de radiothérapie sur un sous volume hypoxique sans augmentation de la toxicité tardive. Chez les patients hypoxiques, il existe une augmentation non significative de la survie globale pour les patients ayant bénéficiés d'une augmentation de la dose vis-à-vis des patients ayant reçus la dose standard de 66 Gy (26.5 vs. 15.3 mois, p = 0.71) (travail 2b).

L'une des limites de ce travail est l'absence de randomisation des patients (étude de phase 2) et le faible effectif définitivement inclus (54). De plus le caractère multicentrique de l'essai n'a pas permis d'imposer les techniques de radiothérapie et la majorité des patients a été traitée par des techniques conformationnelles. Cela a imposé afin de ne pas réaliser de traitement bifractionné, de décaler le boost au volume hypoxique à la fin du traitement, c'est-à-dire à un moment où l'hypoxie est très largement levée (diminution du SUVmax moyen de 2.5 à 1.9 et du volume moyen de 33 à 21 cc à 42Gy). La RCMI permet d'envisager un boost concommittant (SIB) avec une augmentation de la dose à la période à laquelle la tumeur est la plus hypoxique et à laquelle nous sommes le plus certains des zones hypoxiques. De plus, des fortes doses par séance au début du traitement pourraient avoir un impact plus important sur la levée d'hypoxie sans augmentation de la toxicité par les méthodes actuelles de la radiothérapie thoracique (RCMI, TDM 4D). Par ailleurs, la réalisation d'un boost concommitant permet également de ne pas augmenter l'étalement du traitement, certains patients ayant bénéficié de traitement supérieur à 8 semaines en cas de boost. Or, il est important de rappeler la supériorité des traitements accélérés en radiothérapie thoracique ainsi que la possibilité de

réaliser des traitements légèrement hypofractionnés (50,51,52,53,54). L'ensemble de ces données a été pris en compte dans l'écriture du PHRC suivant RTEP7 avec la réalisation d'un traitement sur 6 semaines et demi avec un boost ou un traitement bifractionné durant les dernières semaines de traitement et à partir d'une TEP per-traitement.

2.2.1 Analyse à 3 mois

J Nucl Med. 2017 Jul;58(7):1045-1053. doi: 10.2967/jnumed.116.188367. Epub 2017 Mar 2.

Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study).

See an invited perspective on this article on page 1043.This multicenter phase II study investigated a selective radiotherapy dose increase to tumor areas with significant 18F-misonidazole (18F-FMISO) uptake in patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC). Methods: Eligible patients had locally advanced NSCLC and no contraindication to concomitant chemoradiotherapy. The 18F-FMISO uptake on PET/CT was assessed by trained experts. If there was no uptake, 66 Gy were delivered. In 18F-FMISO-positive patients, the contours of the hypoxic area were transferred to the radiation oncologist. It was necessary for the radiotherapy dose to be as high as possible while fulfilling dose-limiting constraints for the spinal cord and lungs. The primary endpoint was tumor response (complete response plus partial response) at 3 mo. The secondary endpoints were toxicity, disease-free survival (DFS), and overall survival at 1 y. The target sample size was set to demonstrate a response rate of 40% or more (bilateral $\alpha = 0.05$, power $1-\beta = 0.95$). Results: Seventy-nine patients were preincluded, 54 were included, and 34 were 18F-FMISO-positive, 24 of whom received escalated doses of up to 86 Gy. The response rate at 3 mo was 31 of 54 (57%; 95% confidence interval [CI], 43%-71%) using RECIST 1.1 (17/34 responders in the 18F-FMISO-positive group). DFS and overall survival at 1 y were 0.86 (95% CI, 0.77-0.96) and 0.63 (95% CI, 0.49-0.74), respectively. DFS was longer in the 18F-FMISO-negative patients ($P = 0.004$). The radiotherapy dose was not associated with DFS when adjusting for the 18F-FMISO status. One toxic death (66 Gy) and 1 case of grade 4 pneumonitis (>66 Gy) were reported. Conclusion: Our approach results in a response rate of 40% or more, with acceptable toxicity. 18F-FMISO uptake in NSCLC patients is strongly associated with poor prognosis features that could not be reversed by radiotherapy doses up to 86 Gy.

2.2.2 Analyse à 3 ans (Soumis)

Radiotherapy Boost in Patients with Hypoxic Lesions Identified by F-FMISO PET/CT in Non–small-cell Lung Carcinoma: Can We Expect a Better Survival Outcome without Toxicity? [RTEP5 study].

Keywords: **positron emission tomography, fluoro-deoxy-D-glucose, f-misonidasole, hypoxia, lung cancer, radiotherapy dose**

Pierre Vera, MD, PhD[1]; Sorina-Dana Mihailescu, MD[2]; Justine Lequesne, PhD[2]; Romain Modzelewski, PhD[1]; Pierre Bohn, PharmD, PhD[1]; Sébastien Hapdey, PhD[1]; Bernard Dubray, MD, PhD[3]; Philippe Chaumet-Riffaud, MD, PhD[4]; Pierre Decazes, MD[1]; **Sébastien Thureau**, MD[1,3] and all investigators of RTEP5 study (list in annexe).

Running title: Long-time Follow-up of Lung RT Boost Patients Based on ^{18}F-FMISO PET

1. Department of Nuclear Medicine, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108 – FR CNRS 3638], Faculty of Medicine, University of Rouen; France. E-mail: pierre.vera@chb.unicancer.fr; romain.modzelewski@chb.unicancer.fr; sebastien Hapdey@chb.unicancer.fr; pierre.bohn@chb.unicancer.fr Phone Number: +33.2.32.08.25.58

2. Department of Statistics and Clinical Research Unit; Henri Becquerel Cancer Center; France. E-mail: justine.lequesne@chb.unicancer.fr; sorina-dana.mihailescu@chb.unicancer.fr; Phone Number: +33.2.76.67.30.86

3. Department of Radiation Oncology, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108], France. E-mail: bernard.dubray@chb.unicancer.fr; sebastien.thureau@chb.unicancer.fr; Phone Number: +33.2.32.08.22.62

4. Department of Nuclear Medicine, Bicetre Hospital AP-HP and University Paris Sud; France. E-mail: philippe.chaumet-riffaud@u-psud.fr; Phone Number: +33.1.45.21.24. 73

Abstract

Importance: Chemoradiotherapy is the reference curative-intent treatment for nonresectable locally advanced non–small-cell lung carcinoma (NSCLC), with unsatisfying survival partially due to radiation resistance in hypoxic tissues, raising the question of targeted radiotherapy.

Objective: To evaluate the risk-benefit of radiotherapy boost on hypoxic tumors in NSCLC patients treated by curative-intent chemoradiotherapy.

Design: Open-label, nonrandomized, phase II clinical trial developed from 2012 to 2015 with a 3-year follow-up. **Setting:** Multicenter study performed in 15 French academic centers.

Participants: Eligible patients had locally advanced NSCLC and no contraindication to concomitant chemoradiotherapy. Seventy-nine patients underwent a run-in period, of which 54 were included. Twenty-four patients completed the study at 3 years.

Intervention: ^{18}F-fluoromisonidazole (^{18}F-MISO) positron emission tomography/computed tomography was performed to determine the hypoxic profile of patients (34 positive and 20 negative). Those with positive ^{18}F-FMISO status and without organ-at-risk constraints (n = 24) received radiotherapy boost (70-84 Gy); the others received standard radiotherapy (66 Gy).

Main Outcome and Measures: Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and safety. Hypotheses tested were formulated before data collection.

Results: Fifty-four patients were evaluated, with a median age of 61 (41-76) years. OS and PFS rates at 1, 2, and 3 years were, respectively, 87%, 58.2%, and 48.5%, and 59.3%, 36.4%, and 28.8%. The median OS in the positive ^{18}F-FMISO group was 25.8 months and was not reached at 3 years in the negative (p = 0.01). A difference was also observed for PFS (12 vs. 26.2 months, p = 0.048). By focusing on positive ^{18}F-FMISO patients, no difference was observed in OS according to the dose, probably because of the small sample size (p = 0.30). However, the median OS seemed to be in favor of boosted patients (26.5 vs. 15.3 months, p = 0.71). In patients who underwent boost, no significant early or late toxicities were observed.

Conclusions and Relevance: ^{18}F-FMISO uptake in NSCLC patients is strongly associated with poor prognosis features. In the group of ^{18}F-FMISO-positive patients, radiotherapy boost seems to improve the OS by 11.2 months. These results deserve further attention in a future clinical trial devoted to hypoxic patients to confirm boost efficacy.

Trial Registration: Study design was published on clinicaltrials.gov (NCT01576796).

Introduction

Concomitant chemoradiotherapy (CCRT) is the reference curative-intent treatment for stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC), although the age-standardized 5-year survival remains between 10% and 20%, with a median overall survival (OS) of 16 to 30 months.[1] More precise staging (positron emission tomography [PET], endobronchial ultrasound, or endoscopic ultrasound) has led to an increase in survival in the past several years. Apart from the contribution of immunotherapy in maintenance, there have been no significant changes in the therapeutic strategy for these patients.[2] An approach is to increase the dose to the radioresistant areas, facilitated by image-guided adaptive radiation therapy. Previous studies are contradictory, with some in favor of dose escalation[3-4] and some not,[5-6] but none have taken into consideration the hypoxic profile of the tumor. From 2012 to 2015, we conducted a phase II prospective study aiming to test the feasibility of performing boost radiotherapy on identified hypoxic tumors by ^{18}F-fluoromisonidazole (FMISO) PET/computed tomography (CT). Early results were published previously and demonstrated the feasibility of delivering higher radiotherapy doses to those small target volumes without exceeding the tolerance to the normal organs.[7] We showed identical local control in patients who had received an additional dose of radiotherapy (hypoxic tumor) compared with patients who had received a standard dose (normoxic tumor). However, patients who received additional radiation therapy had tumors twice as large as those of patients who did not receive additional radiation therapy, suggesting that the radiotherapy boost was effective. This report presents additional long-term data on survival and toxicity.

Patients and Methods

Study design and patients

The study was an open-label, single-arm, multicenter, nonrandomized, phase II clinical trial conducted by independent investigators from 15 academic centers in France. For a period of 3 years (2012-2015), patients with NSCLC referred to the participating centers were involved in a run-in period (N = 79). The design of the study, as well as inclusion and exclusion criteria, were presented in a previous article.[7]

The main inclusion criteria were histological proof of NSCLC with a measurable tumor (RECIST1.1), with a World Health Organization performance status ≤1 and patients eligible for curative-intent CCRT. The primary endpoint was the OS and progression-free survival (PFS) at 1, 2, and 3 years. The secondary endpoint was the late toxicity.

The patients included (n = 54) had at least one avid lesion that was seen by means of a fluorodeoxyglucose (FDG) uptake. Subsequently, if an ^{18}F-FMISO uptake was observed in an investigation conducted before rCCRT, within 8 days from the initial FDG PET/CT, the avid lesion was considered as hypoxic.

The protocol and the consent form were approved by the Ethical Committee Nord-Ouest 1. All patients gave their written, informed consent. The study was registered in the Clinical Trials Protocol Registration System (NCT01576796; RTEP5 study). The clinical, biological, imaging, and toxicity data were monitored by a certified clinical research unit.

PET imaging

^{18}FDG PET/CT and ^{18}F-FMISO PET/CT acquisitions were performed using the same machine and under identical operational conditions, assuring centrally supervised quality control securing homogeneity in the image quality in all centers.[7] ^{18}FDG PET/CT was acquired in the treatment position (arms over the head, free breathing), at least 15 days after the last administration of neoadjuvant chemotherapy. ^{18}F-FMISO PET/CT was scheduled 48 hours after the ^{18}F-FDG PET/CT. The ^{18}F-FMISO PET/CT acquisitions were reviewed by 3 independent experts (of the 9 experts) who decided on the presence or absence of uptake. The CT scan images were used to register all PET/CT acquisitions, delineate target volumes, and plan radiotherapy.

For each patient, the ^{18}F-FDG and ^{18}F-FMISO images were first co-registered to the planning CT scanner (Oncoplanet, DosiSoft, France, v 1.4). The volumes of interest for FDG (BTV_m) were defined as the sum of the pixels greater than 40% of the SUVmax inside the primary tumor or nodes.[8] The volumes of ^{18}F-FMISO (BTV_h) were defined as the sum of pixels with SUV ≥1.4 as previously validated.[9] The regions with increased ^{18}F-FDG and ^{18}F-FMISO uptakes were compared with the anatomical findings from the CT scanner. The co-registered ^{18}F-FDG and ^{18}F-FMISO PET/CT (DICOM), as well as BTV_m (FDG_{BTV}) and BTV_h ($F\text{-}MISO_{BTV}$) (DICOM-RT), were transferred back to the local radiation oncologist by the same network.

Radiochemotherapy protocol

The chemoradiotherapy protocol applied in this study complied with the French and international guidelines.[10,11] All dose calculations were corrected for heterogeneity, and intensity-modulated radiotherapy was not performed. The total dose was prescribed by the International Commission for Radiation Units point. The maximum dose to the spinal cord was strictly less than 46 Gy, and no more than 30% of the total lung volume (excluding the gross tumour volume) received more than 20 Gy. Furthermore, no more than 30% of esophagus or heart could receive more than 50 or 35 Gy, respectively.

Patients received the standard dose at 66 Gy (5 daily fractions of 2 Gy weekly). Concomitant chemotherapy was *cis*-platinum and etoposide or *cis*-platinum and vinorelbine after two neoadjuvant chemotherapy cures by the same protocol.

Statistical analysis

The analysis was conducted on an intention-to-treat basis. The statistical analysis was performed using R software, version 3.5.0.[12] The entire database was held in analyses were performed in the Clinical Trial Research Unit at the Henri Becquerel Cancer Centre.

Comparisons of variables according to the hypoxic status and the received radiotherapy total dose were assessed by the use of Fisher's exact tests for categorical data and analysis of variance tests for the continuous ones. Comparisons of two groups with continuous variables were conducted using independent samples *t*-tests. OS and PFS were considered from the first radiotherapy administration to death or progression and death, respectively. The statistically significant threshold was fixed at a two-tailed *p*-value of less than 0.05.

Survival probabilities were estimated using the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses using Cox models and log-rank tests were performed to evaluate the effects of several variables on survival. The trial was planned as not randomized, and the sample characteristics differ according to the 18F-FMISO uptake and to the received dose, especially in what concerned the initial tumor size. Because the latter was a nonnegligible confounding factor strictly related to hypoxia and prognosis, we performed a survival analysis on data adjusted according to the propensity score weighting method,[13] which was shown to be appropriate for studies with a small sample size.[14] This method allows the estimation of a propensity score by adjusting the logistic regression model containing influencing covariates. Adjusted samples are then created by weighting on the propensity score to establish balance between groups (with the reduction of a standardized mean difference). Survival can therefore be reevaluated using the adjusting samples to reduce the selection bias.

Sample size and follow-up procedures

The study design followed Gehan's method; the sample size calculation is presented in the first paper.[7] Efficacy and toxicity assessments were planned at 3 months and 1, 2, and 3 years after the end of the treatment.

Results

Study flowchart and patients' characteristics

Between 2012 and 2015, 79 patients willing to participate were involved in the run-in period. Among them, 54 patients were included and participated in the study, from which 34 were considered as having a hypoxic lesion. The study flowchart and the reasons for the noneligible patients are presented in Figure 1.

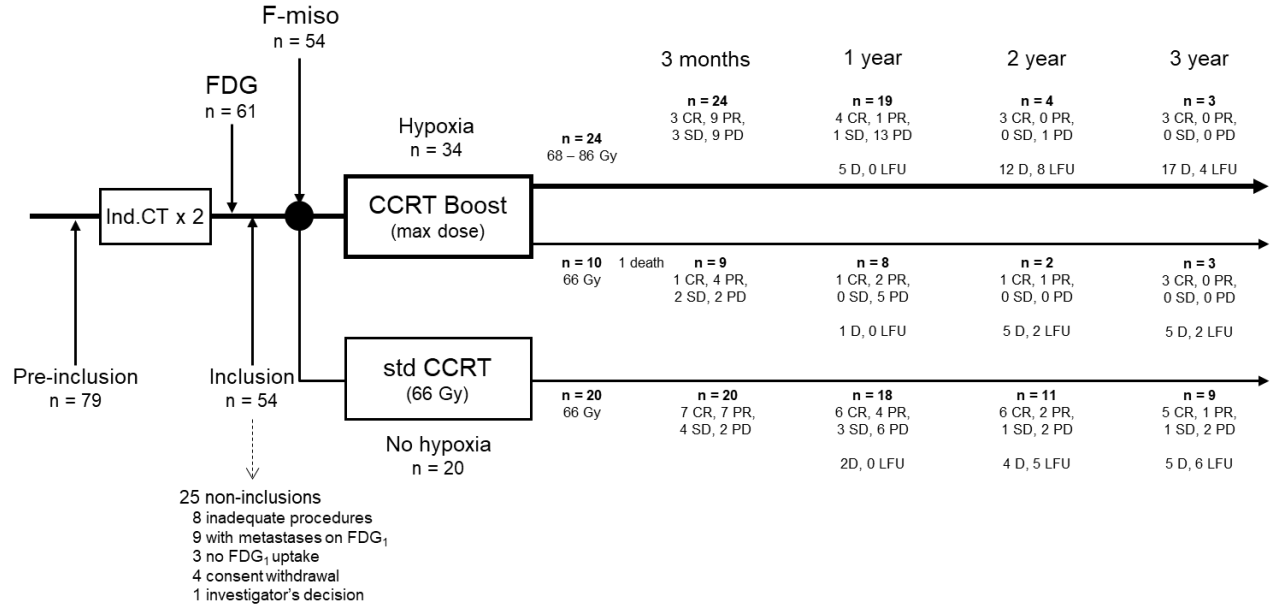


Figure 1: Study design/study flow. CCRT, radiochemotherapy; Gy, Gray/Grays; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease (RECIST 1.1); D, death; LFU, lost to follow-up; WOC, withdrawal of consent.

In the ^{18}F-FMISO uptake assessment, Cohen's kappa between investigator and expert was 0.88, considered a strong level of agreement.[15] Twenty-four (70.6%) patients were eligible to receive increased radiotherapy total doses (86 Gy in 5 patients, 80 Gy in 2 patients, 76 Gy in 9 patients, 74 Gy in 4 patients, 72 Gy in 2 patients, 70 Gy in 2 patients). For the other 10 (29.4%) patients, the dose was limited to 66 Gy because of organ-at-risk constraints. The negative ^{18}F-FMISO group (n = 20) received exclusively 66 Gy (standard treatment). Data are presented in Table 1.

Characteristic	Total	Hypoxia (n = 34) (%)		No hypoxia	*p*
		Boost (n = 24)	66 Gy (n = 10)	66 Gy (n = 20)	
Sex ratio (M:F)	6.71	5	4	19	0.38
Mean age (SD) (y)	59.91 (7.59)	59.92 (8.35)	56.8 (9.31)	61.45 (5.28)	0.29
Tumor histology, n (%)					0.078
SCC	26 (48.15)	14 (58.3)	2 (20)	10 (50)	
ADC	24 (44.44)	7 (29.2)	7 (70)	10 (50)	
Undifferentiated	4 (7.41)	3 (12.5)	1 (10)	0 (0)	
Tumor stage, n (%)					0.85
IIB	4 (7.41)	2 (8.30)	1 (10)	1 (5)	
IIIA	17 (31.48)	8 (33.30)	2 (20)	7 (35)	
IIIB	26 (48.15)	12 (50.00)	6 (60)	8 (40)	
IIIC	7 (12.96)	2 (8.30)	1 (10)	4 (20)	
Tumor size (SD) (mm)	47.33 (29.05)	61.17 (32.47)	49.10 (24.35)	29.85 (15.24)	<0.001
Radiotherapy dose (SD) (Gy)	71.00 (6.59)	77.25 (5.17)	66.00 (0)	66.00 (0)	<0.001
FDG					
PET1 SUV_{max}	12.26 (9.58)	13.77 (7.80)	16.40 (12.44)	8.38 (9.01)	0.054
PET1 BTV_m	45.00 (60.32)	58.99 (84.81)	46.82 (24.86)	27.32 (23.92)	0.22
F-miso					
PET1 SUV_{max}	2.09 (0.83)	2.40 (0.61)	2.68 (0.96)	1.41 (0.48)	<0.001
PET1 BTV_h	—	34.13 (58.11)	32.00 (37.95)	—	

Table 1: Baseline characteristics of 54 included patients. SCC, squamous cell carcinoma; ADC, adenocarcinoma. Mean ± standard deviation (SD).

The comparison of patients and tumor characteristics between the 3 groups (Table 1) showed a significant difference in tumor size ($p < 0.001$) and the SUV_{max} of ^{18}F-FMISO ($p < 0.001$). Note that the SUV_{max} of ^{18}F-FDG was not significant but exhibited a slight difference ($p = 0.054$).

We also identified on CT scan (RECIST 1.1) a significant difference in tumor size between hypoxic and nonhypoxic patients (57.62 mm vs. 29.85 mm, $p < 0.001$). In the subgroup of hypoxic patients, a difference in tumor size was observed between the boosted and the nonboosted patients (61.17 mm and 49.10 mm, respectively), but this was not significant ($p = 0.30$).

Survival analysis

Survival curves are presented in Figure 2. The OS rates at 1, 2, and 3 years for the entire sample were 87%, 58.2%, and 48.5%, respectively, with a median survival time of 27.7 months. The PFS rates at 1, 2, and 3 years were 59.3%, 36.4%, and 28.8%, respectively, with a median survival time of 14.5 months (figure 2).

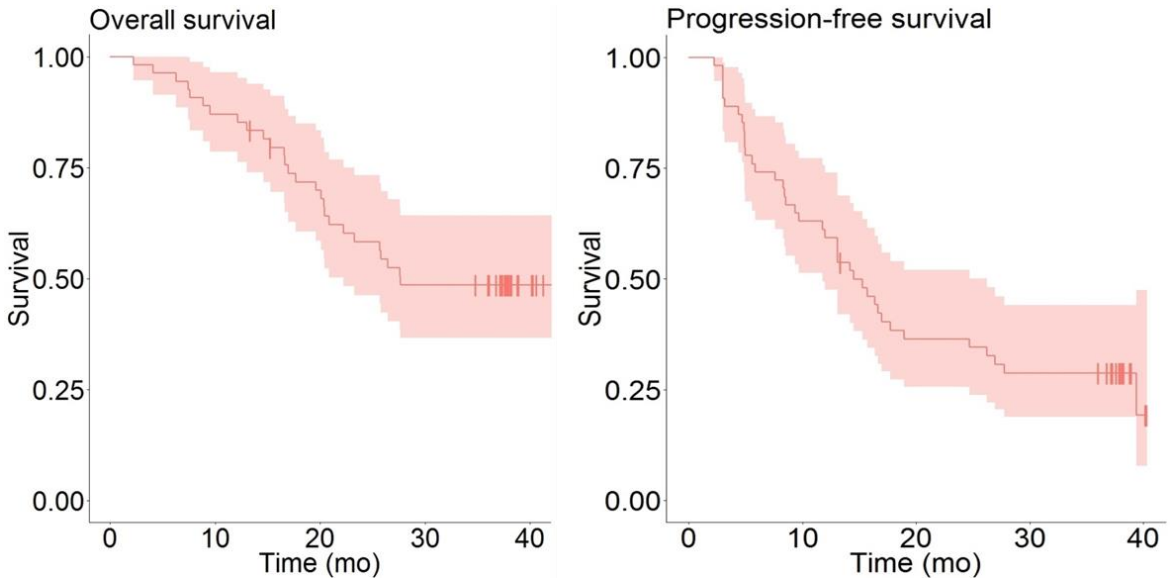


Figure 2: OS and PFS for the entire sample

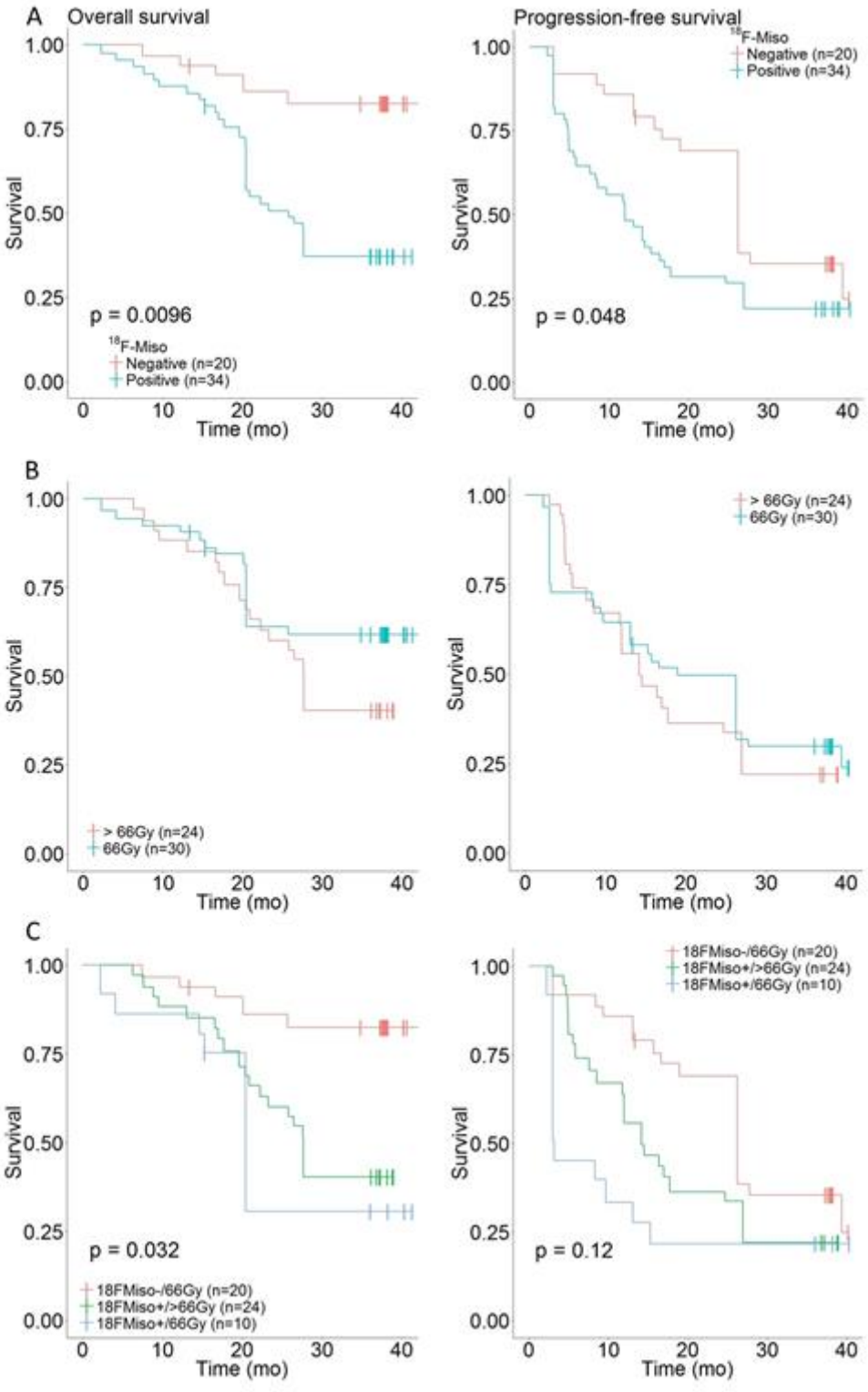


Figure 3. A. OS and PFS for the 18F-FMISO PET/CT profile. B. OS and PFS for the administered dose radiation. C. OS and PFS for the 18F-FMISO PET/CT profile and the administered dose radiation

Survival analysis based on adjusted samples (figure 3)

To compare survival distributions according to the ^{18}F-FMISO uptake and the radiotherapy dose, the adjusted sample was created through the inverse probability of treatment weighting (IPTW) method, to reduce the selection bias between arms. Propensity scores were computed using the tumor size, age, stage, and histology as confusing variables. The IPTW method resulted in adjusted samples whose characteristics were well balanced between hypoxic and nonhypoxic patients. Survival curves are displayed in Figure 2. Regarding the ^{18}F-FMISO uptake, OS was shown to be significantly different between positive and negative ^{18}F-FMISO, with a median OS of 25.8 months when positive and not reached when negative (p = 0.01). A slight difference was observed for PFS, with a median PFS of 12 months when positive and 26.2 months when negative (p = 0.048).

Analysis of survival distributions according to the received dose leads to crossing survival curves, showing that the hypothesis of the proportional hazards required for the Cox model and log-rank test is not satisfied. However, OS and PFS do not seem to vary according to the dose. The OS rates at 1, 2, and 3 years were 88.3%, 60.0%, and 40.3% after radiotherapy doses larger than 66 Gy versus 92.3%, 64.0%, and 61.7% after standard CCRT of 66 Gy. The PFS rates at 1, 2, and 3 years were 55.7%, 36.3%, and 22.0% after radiotherapy doses larger than 66 Gy versus 64.4%, 49.7%, and 29.9% after standard radiotherapy of 66 Gy.

By combining ^{18}F-FMISO uptake and the radiotherapy dose, OS remained higher for negative ^{18}F-FMISO patients (p = 0.032). Conversely, PFS became not significantly different between the three groups (p = 0.12), most likely because of a potential difference in survival according to the dose in the subgroup of ^{18}F-FMISO-positive patients. To go further, we performed a second adjusted survival analysis using the IPTW method focused on this subgroup.

Survival analysis in the positive ^{18}F-FMISO subgroup

As described in Table 1, tumor size differed according to the ^{18}F-FMISO uptake but also according to the received dose of radiotherapy. Moreover, the radiotherapy boost was not delivered in patients with organ-at-risk constraints. In the same way as for balancing positive and negative ^{18}F-FMISO groups, we thus applied the IPTW method to the subgroup of positive ^{18}F-FMISO patients to balance characteristics between patients receiving 66 Gy and those receiving a radiotherapy boost. Survival curves presented in Figure 2E still do not show any significant difference between doses, with p = 0.71 for OS (and not applicable for PFS because of nonproportional hazards). Median survival times may nevertheless highlight a potential benefit of the boost on OS, with a median time of 26.5 months in the group receiving a radiotherapy boost versus 15.3 months in those not receiving a boost. The OS rates at 1, 2, and 3 years were 85.0%, 57.4%, and 41.4% with boost radiotherapy versus 79.3%, 37.3%, and 37.3% after standard radiotherapy. The PFS rates at 1, 2, and 3 years

were 52.7%, 37.3%, and 30.2% after dose escalation versus 56.8%, 25.2%, and 25.2% after standard radiotherapy.

Toxicity

Acute and late toxicities are listed in Table 2 and 3, respectively. There was one grade 4 acute pneumonitis case among the 24 patients who received escalated radiotherapy doses. Three acute grade 4 toxicities were observed in patients having received 66 Gy (whatever their ^{18}F-FMISO uptake). One death (hemoptysis) occurred before the evaluation at 3 months among the 10 patients with ^{18}F-FMISO uptake who received 66 Gy. No grade 4 or 5 late radiotherapy-related adverse events or acute/late cardiac toxicities were reported in the entire sample at 1, 2, or 3 years.

	Hypoxia (n = 34): Trial arm						**No hypoxia**		
	Boost (n = 24)			**66 Gy (n = 10)**			**66 Gy (n = 20)**		
Acute adverse events	G1&2	G3	G4&5	G1&2	G3	G4&5	G1&2	G3	G4&5
Asthenia	5			6	1		1		
Pain	2			1			4		
Thoracic pain	5			2					
Dysphagia	17	1		6	3	1 (G4)	11	4	
Dyspnea	1			3	1		6		
Hemoptysis	1					1 (G5)	1		
Dry skin or pruritus	15			1	1		9		
Anorexia	3			2			3		
Pneumonitis		2	1 (G4)				3		
Cough or expectoration	16			6			11		
Hematological toxicities	2	1		1	1		4	2	1 (G4)
Chemotherapy toxicities	25	3		7	5		12	2	1 (G4)
Other toxicities	1						5		

Table 2. Acute toxicity at 3 months for the 54 included patients

Hypoxia (n = 34)																		
	Boost (n = 24)						66 Gy (n = 10)											
Late adverse	1 year		2 years		3 years		1 year		2 years		3 years		1 year		2 years		3 years	
events	G1&2	G3	G1&2	G3	G1&2	G3	G1&2	G3	G1&2	G3	G1&2	G3	G1&2	G3	G1&2	G3	G1&2	G3
Asthenia	2				1				1				2					
Pain	1		3				1	1										
Dyspnea	6				2		4		2		2		5					
Radiation pneumonitis	3	2							1		1		1					
Cough	2		1				5		1				1					
Expectoration	1								1				1					
Myocardial infarction										1								
Laryngitis	1																	
Dysphagia	2		1		1								1					
Vomiting	1																	
Constipation	1																	
Neuropathy	2											1	1					
Infection			1				1				1		1					
Dermatitis			1										1					
Others	1		2						2									

Table 3. Late toxicity for the 54 included patients (1, 2, or 3 years). No grade 4 or 5 was observed.

Discussion

The purpose of this work was to evaluate the risk-benefit of increased total dose radiotherapy on hypoxic tumors in NSCLC patients treated by curative-intent chemoradiotherapy. To our knowledge, this series is the largest one of patients with NSCLC receiving a radiotherapy boost based on the hypoxia PET/CT in multicentric and prospective conditions. We have demonstrated that tumor hypoxia was shown using ^{18}F-FMISO PET in 34 of 54 patients (15 centers) and that higher radiotherapy doses (70 to 86 Gy) could be delivered without excessive early toxicity and without significant late toxicity in 24 patients with hypoxic areas. Although not significant, the median survival times may nevertheless highlight a potential benefit of

the boost on OS, with a median OS of 26.5 months in the group receiving a radiotherapy boost of >66 Gy versus 15.3 months (11.2 months' OS benefit) in those without a boost.

Our results confirmed the difference previously shown in OS and PFS between the ^{18}F-FMISO-positive and ^{18}F-FMISO-negative patients ($p = 0.01$ and $p = 0.048$, respectively; Figure 2).[16] This strengthens the hypothesis that the treatment might need to be selected according to the ^{18}F-FMISO profile. However, there was no distinction between increased-dose radiotherapy and standard-dose radiotherapy either in OS or PFS (Figure 2), probably because the standard-dose radiotherapy group contained both patients with hypoxic and nonhypoxic profiles, while the increased-dose radiotherapy group contained only patients with a hypoxic profile.

The first paper demonstrated a response rate ≥40% with acceptable early toxicity.[7] ^{18}F-FMISO uptake in NSCLC patients is strongly associated with poor prognosis features that could not be reversed by radiotherapy doses up to 86 Gy. Since there was no significant gain in survival in the patients who underwent radiotherapy boost, this trial was considered negative. However, this trial was not a randomized phase III trial. Radiotherapy boost might have an important effect on hypoxic patients, but we were not able to assess it because of the small sample size. Nevertheless, the study was designed as a phase II clinical trial, and it responded to its objectives. Because patients were selected on the existence of hypoxia with ^{18}F-FMISO, we selected patients who received a radiotherapy boost and who had a tumor volume twice as large as patients without hypoxia. In this study, there was an important difference in size (measured on CT scan) in both populations, with 61.17 mm in hypoxic patients (who received a radiotherapy boost) and 29.85 mm in nonhypoxic patients ($p < 0.001$). Regarding the ^{18}F-FMISO uptake, OS was shown to be significantly different between positive and negative ^{18}F-FMISO, with a median OS of 25.8 months for positive patients, which was not reached in negative patients ($p = 0.01$). A slight difference was observed for PFS: positive patients had a median PFS of 12 months, whereas negative patients had a median PFS of 26.2 ($p = 0.048$). We thus applied the IPTW method to the subgroup of positive ^{18}F-FMISO patients to balance characteristics between patients receiving 66 Gy and those receiving a radiotherapy boost. Using this method, we took into consideration the tumor size as a confusing variable in the construction of the propensity score, which has been previously shown to be a good prognostic factor for survival compared with the TNM classification in NSCLC.[17] Survival curves presented in Figure 2E still do not show any significant difference between doses, with $p = 0.71$ for OS. However, median survival times may nevertheless highlight a potential benefit of the boost on OS, with a gain in median time of 11.2 months in patient who underwent radiotherapy boost.

Radiobiological and clinical data suggest that total doses greater than 80 Gy are required to achieve tumor control in NSCLC.[18] The RTOG 0617 randomized trial reported reduced OS probabilities in patients receiving 74 Gy (versus 60 Gy) in a target volume (median 90 cc) defined on FDG-PET CT.[5] Phase I-II studies have shown

that doses in excess of 80 Gy could be delivered only to small tumors.[19,20] Our BTVs delineated on ^{18}F-FMISO PET/CT are approximately 40% smaller than those delineated on FDG PET/CT. Our results indicate that ^{18}F-FMISO uptake is associated with a worse outcome, regardless of the radiotherapy total dose. An increased ^{18}F-FMISO uptake was correlated with other poor prognosis features (larger tumor size, higher ^{18}F-FDG SUV_{max}), and hypoxia might not be the sole reason for treatment failure. The absence of ^{18}F-FMISO uptake identifies a group of tumors with better prognosis. Our OS and PFS at 1 year compare favorably with those reported by RTOG 0617 (0.80 [0.74–0.85] and 0.49 [0.42–0.56], respectively) in their patients treated to 60 Gy.[5] Similar approaches are being assessed in clinical trials, such as increasing total dose to smaller subvolumes that are considered at higher risk of failure (high ^{18}F-FDG uptake subvolumes on preradiotherapy ^{18}F-FDG PET/CT, PET boost NCT01024829) or evaluating the residual tumor at mid-treatment by ^{18}F-FDG PET/CT (RTOG-110, NCT01507428; RTEP-7, NCT02473133). For the latter, Kongs et al. confirmed the possibility of increasing the radiotherapy dose with survival rates similar to our study (25 months).[21] In this study, the tumors received an accelerated dose, while in RTEP5, the dose remained at 2 Gy with an increase in the duration of treatment. An accelerated approach is surely preferable, as we proposed in our last study (RTEP-7, NCT02473133).

Conclusion

This prospective phase II study demonstrates the feasibility of delivering higher radiotherapy doses to small target volumes, based on the ^{18}F-FMISO uptake, without exceeding the tolerance to the normal organs and with no significant toxicity in patients with NSCLC. With a 3-year follow-up, our study shows that boost radiotherapy seems to improve by 11.2 months the survival of patients with poor prognosis (identified on positive ^{18}F-FMISO). A future phase III clinical trial devoted to hypoxic patients will determine boost efficacy.

Acknowledgement section

This study was supported by a grant from the French National Cancer Institute (PHRC 2011). We would like to thank the patients who agreed to participate in this study and their respective referring pneumologists, nuclear medicine physicians, and radiation oncologists from the participating centers. The authors thank the technologists from the Department of Nuclear Medicine (Centre Henri Becquerel) for their help in managing the patients. We are particularly thankful to O. Rastelli, L. Burel, P. Gouel, C. Breton, D. Richard, and Dr L.-F. Pepin for their excellent collaboration.

References

1. Ohri N. Radiotherapy dosing for locally advanced non-small cell lung carcinoma: “MTD” or “ALARA”? *Front Oncol*.2017;7:205.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*.2017;377(20):1919-1929.
3. Chang AJ, Bradley JD. Clinical Perspectives on Dose Escalation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*.2010;11(5):299-302.
4. Fleckenstein J, Hellwig D, Kremp S, et al. F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2011;81(4):e283-9.
5. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*.2015;16(2):187-99.
6. Hallqvist A, Bergström S, Björkestrand H, et al. Dose escalation to 84 Gy with concurrent chemotherapy in stage III NSCLC appears excessively toxic: Results from a prematurely terminated randomized phase II trial. *Lung Cancer*.2018;122:180-6.
7. Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, et al. Phase II study of a radiotherapy total dose increase in hypoxic lesions identified by ^{18}F-Misonidazole PET/CT in patients with non-small cell lung carcinoma (RTEP5 study). *J Nucl Med*. 2017;58:1045-1053.
8. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0.*Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2015;42(2):328-54.
9. Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, et al. Interobserver agreement of qualitative analysis and tumour dealination of ^{18}F-fluoromisonidazole and 3’-deoxy-3’-^{18}F-fluorothymidine PET images in lung cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1543-1550.
10. Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*.2015;33(18):2100-5.
11. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
12. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.

13. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41–55.
14. Pirracchio R, Resche-Rigon M, Chevret S. Evaluation of the Propensity score methods for estimating marginal odds ratios in case of small sample size. BMC Medical Research Methodology 2012;12:70.
15. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*. 2012;22(3):276-282.
16. Salem A, Asselin MC, Reymen B, et al. Targeting Hypoxia to Improve Non–Small Cell Lung Cancer Outcome. *J Natl Cancer Inst*.2018;110(1).
17. Dehing-Oberije C, De Ruysscher D, van der Weide H, et al. Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2008;70(4):1039-44.
18. Horsman MR, Wouters BG, Joiner MC, Overgaard J. The oxygen effect and fractionated radiotherapy. In: Joiner M, van der Kogel A, ed. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London, Great Britain: Hodder Arnold; 2009:207-216.
19. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-Dose Radiation Improved Local Tumor Control and Overall Survival in Patients with Inoperable/Unresectable Non–Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Radiation Dose Escalation Study. *Int Journal Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):324-33.
20. van Baardwijk A, Wanders S, Boersma L, et al. Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1380-6.
21. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ,et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):324-33.

Chapitre III : Différents volumes cibles biologiques définis par TEP-FDG

3.1 Le volume FDG préthérapeutique (travail 3)

L'une des autres hypothèses afin de réaliser une radiothérapie guidée par la TEP est d'utiliser l'hétérogénéitié de fixation du FDG. L'équipe de Maastro avait démontré que la zone la plus hypermétabolique avant radiothérapie était la zone à risque de récidive (9).

Nous avons testé cette hypothèse dans notre cohorte de patients recueillis à partir de 3 études prospectives (RTEP1, RTEP2, RTEP4). Nous avons pu démontrer dans une population de 39 patients dont 17 présentaient une récidive locale que la zone la plus hypermétabolique (seuillage à 70% du SUV max) était également la zone dans laquelle il existait un risque de récidive. L'objectif de ce travail n'était pas de démontrer qu'il s'agissait de volumes identiques mais que la zone de récidive appartenait à un sous-volume hypermétabolique pré-thérapeutique.

C'est suivant ce contexte, que l'équipe de Belderbos (NCT01024829) a proposé une étude randomisée comparant deux bras avec augmentation de la dose soit à partir des données du GTV versus un boost sur la zone fixant à plus de 50% du SUVmax sans limite de dose aux volumes cibles mais selon les contraintes de dose aux organes à risque à partir d'un calcul de NTCP. Les données des premiers patients ont été publiées et montrent qu'il a été possible de booster la majorité des patients sans différence entre les 2 approches. (Etude en cours 168 patients prévus) (55,56).

Une étude de phase 2 est actuellement en cours de recrutement au Canada (NCT02788461). Elle doit inclure 78 patients et porte également l'acronyme de PET BOOST ; elle propose d'augmenter la dose jusqu'à 85Gy sur le volume hypermétabolique sans augmentation de l'étalement. L'objectif de cette dernière étude est d'augmenter le contrôle local à 2 ans.

L'une des problématiques de ces travaux est l'exactitude du recalage tumoral notamment au moment de la récidive avec des risques de modifications anatomiques (55). Malgré ces limites, ce travail retrouve des résultats similaires à ceux de l'équipe de Maastro et confirme l'intérêt du caractère hétérogène de la fixation FDG (36).

Cette hétérogénéité tumorale est considérée par certaines équipes notamment l'équipe de Bruxelles comme l'expression indirecte de l'hypoxie tumorale (57, 58). Cette problématique de l'intérêt du FDG dans l'analyse du volume hypoxique est abordée dans le travail 6.

J Nucl Med. 2015 Feb;56(2):196-203. doi: 10.2967/jnumed.114.144253. Epub 2015 Jan 8.

ABSTRACT

The high rates of failure in the radiotherapy target volume suggest that patients with stage II or III non-small cell lung cancer (NSCLC) should receive an increased total dose of radiotherapy. Areas of high (18)F-FDG uptake on preradiotherapy (18)F-FDG PET/CT have been reported to identify intratumor subvolumes at high risk of relapse after radiotherapy. We wanted to confirm these observations on a cohort of patients included in 3 sequential prospective

studies. Our aim was to assess an appropriate threshold (percentage of maximum standardized uptake value [SUVmax]) to delineate subvolumes on staging (18)F-FDG PET/CT scans assuming that a smaller target volume would facilitate isotoxic radiotherapy dose escalation.

METHODS:

Thirty-nine patients with inoperable stage II or III NSCLC, treated with chemoradiation or with radiotherapy alone, were extracted from 3 prospective studies (ClinicalTrials.gov identifiers NCT01261585, NCT01261598, and RECF0645). All patients underwent (18)F-FDG PET/CT at initial staging, before radiotherapy, during radiotherapy, and during systematic follow-up in a single institution. All (18)F-FDG PET/CT acquisitions were coregistered on the initial scan. Various subvolumes in the initial acquisition (30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, and 90% SUVmax thresholds) and in the 3 subsequent acquisitions (40% and 90% SUVmax thresholds) were pasted on the initial scan and compared.

RESULTS:

Seventeen patients had a local relapse. The SUVmax measured during radiotherapy was significantly higher in locally relapsed tumors than in locally controlled tumors (mean, 6.8 vs. 4.6; P = 0.02). The subvolumes delineated on initial PET/CT scans with 70%-90% SUVmax thresholds were in good agreement with the recurrent volume at a 40% SUVmax threshold (common volume/baseline volume, 0.60-0.80). The subvolumes delineated on initial PET/CT scans with 30%-60% SUVmax thresholds were in good to excellent agreement with the core volume of the relapse (90% SUVmax threshold) (common volume/recurrent volume and overlap fraction indices, 0.60-0.93). The agreement was moderate (>0.51) when a 70% SUVmax threshold was used to delineate on initial PET/CT scans.

CONCLUSION:

High (18)F-FDG uptake areas on pretreatment PET/CT scans identify tumor subvolumes at greater risk of relapse in patients with NSCLC treated by concomitant chemoradiation. We propose a 70% SUVmax threshold to delineate areas of high (18)F-FDG uptake on initial PET/CT scans as the target volumes for potential radiotherapy dose escalation.

3.2 Le volume FDG perthérapeutique (travail 4)

La troisième hypothèse testée par notre équipe pour cibler la zone à risque de récidive après radio-chimiothérapie est d'augmenter la dose de radiothérapie aux patients pour lesquels il reste une fixation pathologique de FDG au décours de la radiothérapie. Cette hypothèse est permise par les résultats de l'étude RTEP2 (39) qui avait démontré que les patients pour lesquels il restait une fixation FDG pathologique à 42Gy avaient une probabilité supérieure de récidive et de décès à 1 an. L'essai RTEP7 a été constuit sur l'hypothèse thérapeutique qu'une augmentation de la dose de radiothérapie sur le volume hypermétabolique per-traitement permettrait d'augmenter le taux de controle local à 1 an post-traitement. Il s'agit d'une étude randomisée de phase II ouverte. Cent cinquante patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules de stade III seront randomisés dans 2 bras (randomisation 1:1). Dans chaque bras (75+75 pts), tous les patients bénéficieront d'une TEP-FDG à 42 Gy. Dans le bras expérimental, les patients qui auront une TEP FDG positive à 42 Gy (50/75 attendus) bénéficieront d'une replanification de la dose avec un boost à une dose totale de 74 Gy.

Par rapport à RTEP5, ce protocole permet de s'adapter à la réponse au traitement initial et de modifier immédiatement la dose aux volumes per-thérapeutiques. En effet, dans le bras experimental, la replanification est faite à 50Gy alors que la TEP est réalisée à 42Gy. De plus afin de ne pas augmenter l'étalement, l'augmentation de la dose a lieu durant les 8 dernières séances de radiothérapie soit par un traitement bifractionné soit par RCMI (3Gy au volume hypermétabolique per-traitement et poursuite de 2Gy par séance sur le volume initialement défini).

Comme pour RTEP5, où il était necessaire de développer une méthode de segmentation des volumes hypoxiques (travail 1), il a été necessaire de définir pour l'essai RTEP7, une méthode de segmentation des volumes hypermétaboliques. Sachant qu'il n'existait pas de données de la littérature spécifique sur la segmentation per-radiothérapie, nous avons proposé de définir une méthode mathématique qui permettrait d'obtenir en séparant les tumeurs primitives et les lésions ganglionnaires la meilleure corrélation avec les volumes définis visuellement par deux experts. Les équations obtenues avaient la meilleure corrélation avec les volumes définis par les experts par rapport aux méthodes standards définies pour les lésions pré-thérapeutiques. Ces résultats ont été utilisés pour définir la méthode de segmentation de l'essai RTEP7 et sont directement utilisables par les équipes investigatrices pour segmenter les lésions per-radiothérapie à partir de la web-base de l'essai.

Ganem et al. Radiation Oncology (2018) 13:219
https://doi.org/10.1186/s13014-018-1163-2

Radiation Oncology

RESEARCH Open Access

Delineation of lung cancer with FDG PET/CT during radiation therapy

J. Ganem[1,2], S. Thureau[1,2,3*], I. Gardin[1,2,3], R. Modzelewski[1,2], S. Hapdey[1,2] and P. Vera[1,2]

Abstract

Objectives: To propose an easily applicable segmentation method (perPET-RT) for delineation of tumour volume during radiotherapy on interim fluorine 18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Material and methods: Sixty-seven patients (51 primary tumours, 60 lymph nodes), from 4 prospective studies, underwent an FDG PET/CT scan during the fifth week of radiation therapy, using different generations of PET/CT. Per-therapeutic PET/CT scans were delineated in consensus by two experienced physicians leading to the gold standard threshold to be applied. The mathematical expression of Th_{opt}, the optimal threshold to be applied as a function of the maximum standard uptake value (SUV_{max}), was determined. The performance of this method (perPET-RT) was assessed by computing the DICE similarity coefficient (DSC) and was compared with 8 fixed threshold values and 3 adaptive thresholding methods.

Results: Th_{opt} verified the following expression: $Th_{opt} = A.\ln(1/SUV_{max}) + B$ where A and B were 2 constants. A and B were independent from the generation of PET/CT, but depended on the type of lesions (primary lung tumours vs. lymph nodes). PerPET-RT showed good to very good agreement in comparison to the gold standard. The mean and standard deviation of DSC value was 0.81 ± 0.13 for lung lesions and 0.78 ± 0.15 for lymph nodes. PerPET-RT showed a significant better agreement than the other segmentation methods ($p < 0.001$), except for one of the adaptive thresholding method ADT ($p = 0.11$).

Conclusion: On the database used, perPET-RT has proven its reliability and accuracy for tumour delineation on per-therapeutic FDG PET/CT using only SUV_{max} measurement. This method may be used to delineate tumour volume for dose-escalation planning.

Trial registration: NCT01261598, NCT01261585, NCT01576796.

Keywords: Delineation, Radiation therapy, PET/CT, Lung cancer, perPET-RT

Introduction

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) represents a leading cause of death by cancer in the world, especially in Europe and North America. Treatment modalities should be personalized according to the patient's clinical condition, tumor staging, histological/molecular profile, whether disease is resectable, locally advanced or advanced and may comprise surgery, radiation therapy and chemotherapy [1–3].

FDG PET/CT (^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography) has proven utility to accurately to delineate the tumour volume for external radiation therapy [4, 5]. In the case of NSCLC, pre-therapeutic FDG PET/CT allows the delineation of the metabolic tumour volume (MTV), the exclusion of non-tumoral abnormalities (such as atelectasis) and also improves inter and intra observers reproducibility [6, 7], which are one of the main limitations when delineating on CT modality alone.

Several radiation therapy strategies have been considered so far Bradley et al. showed that high dose conformational

* Correspondence: Sebastien.thureau@chb.unicancer.fr; sebastien.thureau@chb.unicancer.fr
[1]Nuclear Medicine Department, Henri Becquerel Cancer Centre and Rouen University Hospital, Rouen, France
[2]QuantIF-LITIS (EA [Equipe d'Accueil] 4108-FR CNRS [Fédération de Recherche-Centre National pour la Recherche Scientifique] 3638), Faculty of Medicine, University of Rouen, Rouen, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

radiation therapy was not better than standard-dose radiation therapy and even potentially harmful, due to increased toxicity [8].

Current radiotherapy techniques make it possible to deliver a heterogeneous dose by IMRT. FDG PET/CT can help define patients or volumes at risk of recurrence. However, Aerts et al. [9] and Calais et al. [10] showed that high FDG uptake areas on pre-therapeutic FDG PET/CT scans were highly correlated to the sites of local relapse or persistent abnormalities on post-therapeutic scans. These findings lead to consider the idea of dose-escalation on a smaller volume, allowing a better local control of the disease and minimising in parallel early and late toxicity.

The FDG PET/CT fixing per-treatment can also be a volume of interest. Per-radiotherapy FDG PET/CT can be performed without artefacts (lung inflammation) and the persistence of 42Gy fixation is very pejorative [11, 12]. As a result, we proposed a French multicenter study with dose increase on per-radiotherapy FDG volume (RTEP7, NCT02473133). Another study is also underway in the USA by the RTOG (RTOG 1106) and encouragingpreliminary results have been published by Kongs et al. in a phase 2 [13].

The definition of BTV (Biologic Target Volume) is a crucial step of treatment planning in radiation therapy. Many methods of pre-treatment segmentation have been defined but there is no segmentation method in the process of radiotherapy. For Until now, manual delineation of FDG PET positive tissues is the gold standard, despite poor reproducibility [14].

For pre-radiotherapy, many methods have been proposed in the literature. The first methods are a fixed standard uptake value (SUV), for example 2.5 [15, 16] or a threshold value around 40% of the maximum standard uptake value (SUV_{max}) within the lesion [16, 17]. The last recommendations, published by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), suggested a delineation of the MTV by applying 3D isocontours at 41% or 50% of SUV_{max} [5, 18, 19].

However, these methods are not optimal for low contrast or small volumes [20]. which can be the case on per-therapeutic PET/CT images. Thus, several complex methods have been developed [18–29]. None of them has proven its superiority yet [30]. This absence of consensus can be a problem in multicentre trials, where acquisition reproducibility is poor and devices correspond to different PET/CT models, possibly from different generation technologies. Another limitation comes from the availability of delineation softwares, especially in case of sophisticated approaches.

The aim of this article is to propose a reliable, reproducible and easy delineation method applicable in clinical routine and suitable for multicentre studies, in the specific context of per-therapeutic FDG PET/CT with potentially small volume and low contrast. This step was a prerequisite for the RTEP7 study.

Material and methods

Patient population and treatment

Data were extracted from 4 prospective studies corresponding to a total of 67 patients, respectively S1, S2, S3 and S4, where S1–3 correspond to monocentric clinical trials (Centre Henri Becquerel, Rouen, France) [11, 12, 31] (NCT01261598, NCT01261585) and S4 (NCT01576796) an ongoing multicentre clinical trial study [31], in which patients had given written and informed consent. All patients were treated with radiation therapy alone or concomitant chemoradiotherapy for inoperable stage II or III NSCLC. Patients were treated by conformational radiation therapy. The dose prescription corresponded to 66 Gy in 33 fractions, with 2 Gy per fraction given daily, 5 days a week. The mean age was 59 years. There were 13 women and 54 men presenting stage II (10%) or stage III (90%) NSCLC. Clinical data are summarized in Table 1.

PET/CT imaging

For patients treated at the Centre Henri Becquerel, the per-therapeutic PET/CT was performed on a Biograph Sensation 16 Hi-Rez device (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), without time of flight system or image reconstruction algorithm incorporating point-spread function. Forty-six patients underwent their PET/CT on this device. They were unrolled in S1–3 monocentric clinical trials (39 patients), and in S4 (7 patients). As the PET/CT device

Table 1 Clinical, pathological and therapeutic data

Number of patients	67
Age (years)	Mean: 59 (min 38; max 80)
Sex (number of patients)	Women: 13; Men: 54
Tumoral stage:	
- II A	2
- II B	5
- III A	25
- III B	35
Histology:	
- Adenocarcinoma	24 (5 poorly differentiated)
- Squamous cell carcinoma	37
- Undifferentiated carcinoma	6
Type of treatment:	
- Radiation therapy	21
- Concomitant radiochemotherapy	46
Dose received before per-therapeutic PET/CT	Mean: 43 Gy (min: 32 Gy; max: 52 Gy)

corresponded to an old generation model, these patients were grouped into a database called S_{old}.

Patients who underwent their FDG PET/CT on a new generation of positron-emission tomograph came from S4 study. All the image reconstruction algorithms incorporated a point-spread function, while some of them used a time of flight system (ToF). They were grouped into a database called S_{New} (21 patients). The PET/CT models and their characteristics are listed in Appendix.

All 67 patients underwent a FDG PET/CT during the fifth week of radiation therapy. Protocols of acquisition and reconstruction followed EANM procedure guidelines [5], but they were inherent to each nuclear medicine department. On the other hand, they were the same for a given device.

PET/CT analysis

First, per-therapeutic PET/CT scans were delineated in consensus using a Planet Onco workstation (PlanetOnco, v.2.0; DOSISoft) at the Centre Henri Becquerel (Rouen, France) by two experienced physicians of the same center: one nuclear medicine physician and one radiation oncologist with clinical practice in lung cancer. The delineation was performed using different thresholds until the volume corresponded with the one obtained by manual delineation, leading to Th_{GStd}, the gold standard threshold. SUV_{max} of the lesion was also extracted leading to (Th_{GStd}, SUV_{max}) pairs of values.

Then, primary lung tumours (pr) were isolated from lymph nodes (no), leading to 4 classes of lesions: S_{Old}(pr), S_{New}(pr), S_{Old}(no) and S_{New}(no) lesions.

PerPET-RT segmentation method

The graphical representation of y (Th_{GStd}) as a function of x (SUVmax) showed that the shape of the curve could be approximated as the natural logarithm of the reciprocal of x.

The method proposed to easily segment the MTV on a per-therapeutic PET/CT during the fifth week of treatment of NSCLC, called perPET-RT, is based on an adaptive thresholding method according to the following expression:

$$Th_{opt} = A.\ln(1/SUV_{max}) + B \quad \text{Eq. 1.}$$

where Th_{opt}(%) is the optimal threshold to be applied, SUV_{max} the maximum of the SUV in the tumour (primary or node) to be segmented, and A and B, two constants depending on the kind of lesion (primary or node) leading respectively to (A_{pr}, B_{pr}) and (A_{no}, B_{no}).

One can note that Eq. 1 corresponds to a linear relationship between Th_{opt} and $X = \ln(1/SUV_{max})$, where A is the slope of the line and B the intercept, leading to the following expression:

$$Th_{opt} = A.\ X + B \quad \text{Eq. 2.}$$

Segmentation methods for performance comparison

The performance of perPET-RT was compared to several segmentation methods, based on thresholding, applied by a third experienced physician, independently from the consensual delineation used for the gold standard:

- Fixed SUV-values: 2; 2.5; 3; 3.5;
- Fixed threshold corresponding to a percentile of the maximum SUV (% of SUV_{max}): 40, 50, 60, 70%;
- An adaptive thresholding method, called AOV, where the threshold to be applied corresponds to 1.5 times the mean SUV measured in an aorta volume of 1 cc [21];
- Two adaptive thresholding methods: COA and ADT [20, 22]. The two methods were calibrated according to the recommendations respectively from Schaefer et al. [20] and Vauclin et al. [23] for Biograph Sensation 16 Hi-Rez device.

Data analysis

Regression function of perPET-RT

For primary tumours and nodes, the couples of values (Th_{opt}, SUV_{max}) were defined, as well as the associated couple of constants (i. e. (A_{pr}, B_{pr}) and (A_{no}, B_{no})) of the linear regression (*Eq. 2*). The fits were obtained by minimizing the residuals by computing their coefficient of determination (R^2).

The robustness of the adaptive threshold calibration procedure was evaluated by testing whether the slopes and the intercepts of the two datasets issued from the two PET models (old vs. new) were significantly different [33].

First, slopes were compared. If this first *p*-value was less than 0.05, it could be concluded that the lines were significantly different. In that case, there was no point in comparing the intercepts. Otherwise, intercepts were compared. If this second p-value was high, there was no compelling evidence that the lines were different. The software used was GraphPad Prism 5 (Version 5.0 SAS Institute Inc., CA, USA).

Agreement of segmented volumes

The performance of perPET-RT method was evaluated using the Dice similarity coefficient (DSC) according to the following expression:

$$DSC = \frac{2(X \cap Y)}{(X \cup Y)} \quad \text{Eq. 3.}$$

Where X corresponds to the gold standard volume and Y the volume segmented by perPET-RT.

The agreement between the segmented volumes using other segmentation methods was also performed using DSC.

As two adaptive thresholding methods (ADT and COA) were calibrated only on the Biograph Sensation

16 Hi-Rez device, the segmentation was only done on S_{old} data for these 2 methods.

At, first a descriptive analysis of DSC was performed for each segmentation method by computing median (DSC_{med}), minimum (DSC_{min}) and maximum (DSC_{max}) of DSC. For this analysis, first/third quartiles and first/ninth deciles of DSC-values were also extracted leading to the estimation of the inter-quartile range (difference between third and first quartiles, i.e. including 50% of the data) and the inter-decile range (difference between ninth and first deciles, i.e. including 80% of the data. Box and Whiskers plots were established. In order to compare the segmentation methods, a non-parametric analysis of DSC was performed. A *p*-value less than 0.05 was considered to be statistically significant. A Bonferonni *post-hoc* test was used.

The following criteria for the Cohen κ test were chosen to qualify the agreement of the segmentation methods: 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 (21).

Results

Per-therapeutic PET results

Patients underwent per-therapeutic PET/CT after a mean dose of 43 Gy (see Table 1). Sixty-one of the 67 patients (91%) had persistent hypermetabolic lesions on these scans, but MTV and SUV_{max} were lower on PET/CT during the treatment if compared to those of pre-therapeutic PET/CT. An example is given in Fig. 1.

A total of 111 lesions were identified: 51 lung tumours and 60 mediastinal nodes. Their main characteristics such as metabolic volume, SUV_{max} and threshold applied by the experts for delineation are reported in Table 2.

Regression function

In Fig. 2, are given the pairs of points (Th_{GStd},Ln (1/SUV_{max})) for both primary tumours and nodes. This Fig.

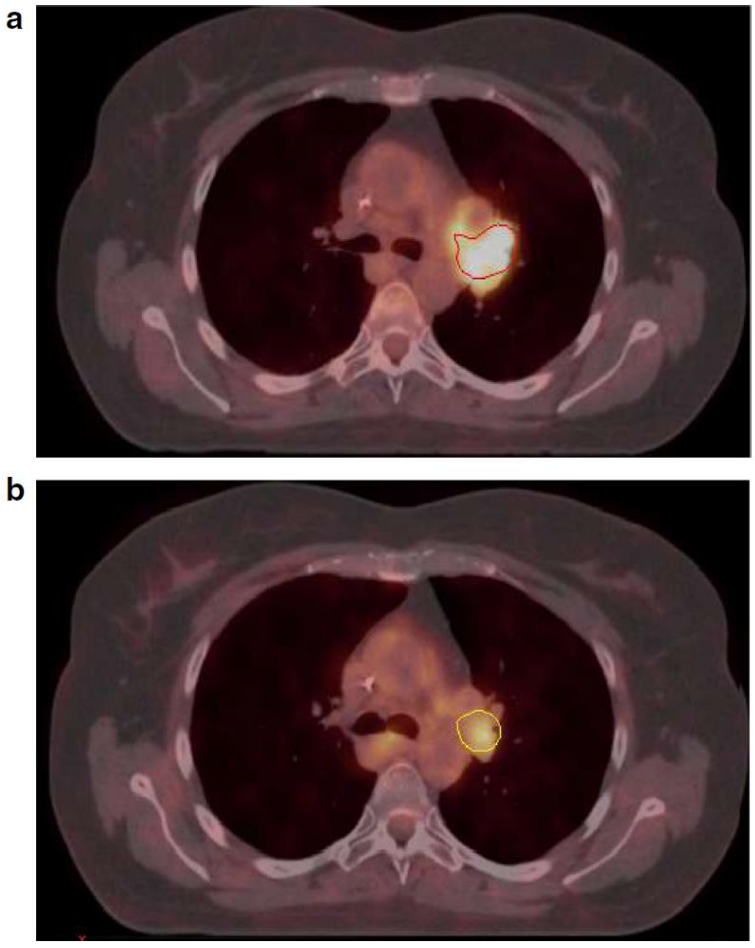


Fig. 1 Patient with stage IIIA left lung adenocarcinoma. FDG PET/CT performed before **(a.)** and during **(b)** radiation therapy. Pre therapeutic scan **(a)** show left para-hilar hypermetabolism with SUV_{max} = 9.6 and MTV = 15.4 cc defined with a threshold value of 41% SUV_{max}. Per-therapeutic data **(b)** reveals a decrease in FDG uptake (SUV_{max} = 4.2) and MTV = 4.8 cc. defined by the experts with a threshold value of 55% of SUV_{max}

Table 2 Metabolic characteristics of primary tumours (pr) and involved lymph nodes (no), FDG uptake, threshold used by the experts for metabolic tumour volume delineation and corresponding volume. New and Old refer to the generation of PET device

	SUV_{max} range	SUV_{max} Mean/*Median*	Thresholds range (%SUV_{max})	Thresholds Mean/ *Median* (%SUV_{max})	Volumes range (cc)	Volumes Mean/ *Median* (cc)
S_{Old}(pr) ($n = 32$)	2.5–14.1	6.2/*5.8*	34–66	50/*50*	0.26–65	12/*17*
S_{Old}(no) ($n = 38$)	2.4–8.4	4.6/*4.6*	46–73	60/*59*	0.26–13	3/*2*
S_{New}(pr) ($n = 19$)	2.5–36.5	10.5/*8.0*	16–65	43/*44*	0.47–140	20/*10*
S_{New}(no) ($n = 22$)	2.6–9.3	5.4/*4.6*	44–71	*57/59*	0.57–25	4.5/*1.5*

2 shows also the plots corresponding to the two linear regressions (primary vs. nodes). There was no statistical difference between slopes. However, a significant difference existed between their intercepts ($p < 0.01$). On the other hand, for a given type of lesion, no significant difference was found between the lines obtained with the old and the new generation PET/CT devices.

Agreement of segmented volumes

In Fig. 3a are given the descriptive statistics of perPET-RT and the other segmentation methods (AOV, fixed threshold methods) using all the lesions. The segmentation with perPET-RT showed a good to a very good agreement with respect to the experts since the mean value and standard deviation of DSC were 0.78 ± 0.15 for mediastinal lymph nodes and 0.81 ± 0.13 for lung tumours. In Fig. 3b are also given the descriptive statistics of perPET-RT and ADT and COA, but only on the 70 lesions observed on the Biograph Hi-Rez device.

PerPET-RT showed a significant better agreement compared to the other segmentation methods ($p < 0.001$), except for ADT ($p = 0.11$) which showed a DSC mean value and standard deviation of 0.75 ± 0.17.

Discussion

With this study, we propose a perPET-RT segmentation method easy to use and adapted to multicentre studies. There are no reference methods for segmentation during radiotherapy, but standard techniques may overestimate target volumes (low fixation during the treatment). The method proposed in the present study, with data extracted from 4 prospective studies, is satisfying, with good to very good agreement when compared to manual delineation during radiation therapy.

This study has several limitations. We have a limited number of patients because all patients had to have a per-radiotherapy PET/CT with persistent 42Gy fixation. If you want to increase the dose to a low volume, it is important to define it precisely and the use of 4D PET could be interesting in this context. All patients were included in studies in which 4D PET was not requested. However, the large volumes or node volumes in the case of radiochemotherapy are not very mobile.

With this method, only one dose level is possible but dose painting techniques could be interesting with heterogeneous doses depending on the FDG fixation. The dose painting could take into account the dose in relation to the FDG fixation but also the dose to be

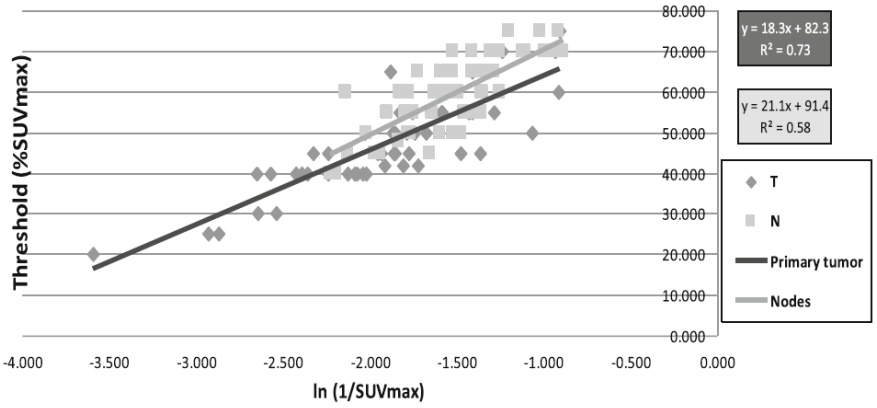


Fig. 2 Each lesion is represented as a diamond for lung lesions and a square for involved lymph nodes. Th_{opt}, the optimal threshold to be applied for delineation is expressed as a linear regression such as $Th_{opt} = A.[\ln (1/SUV_{max})] + B$ of the maximum standard uptake value (SUV_{max}). The expression of Th_{opt} for lung lesions and lymph nodes are presented with their respective coefficient of determination R^2

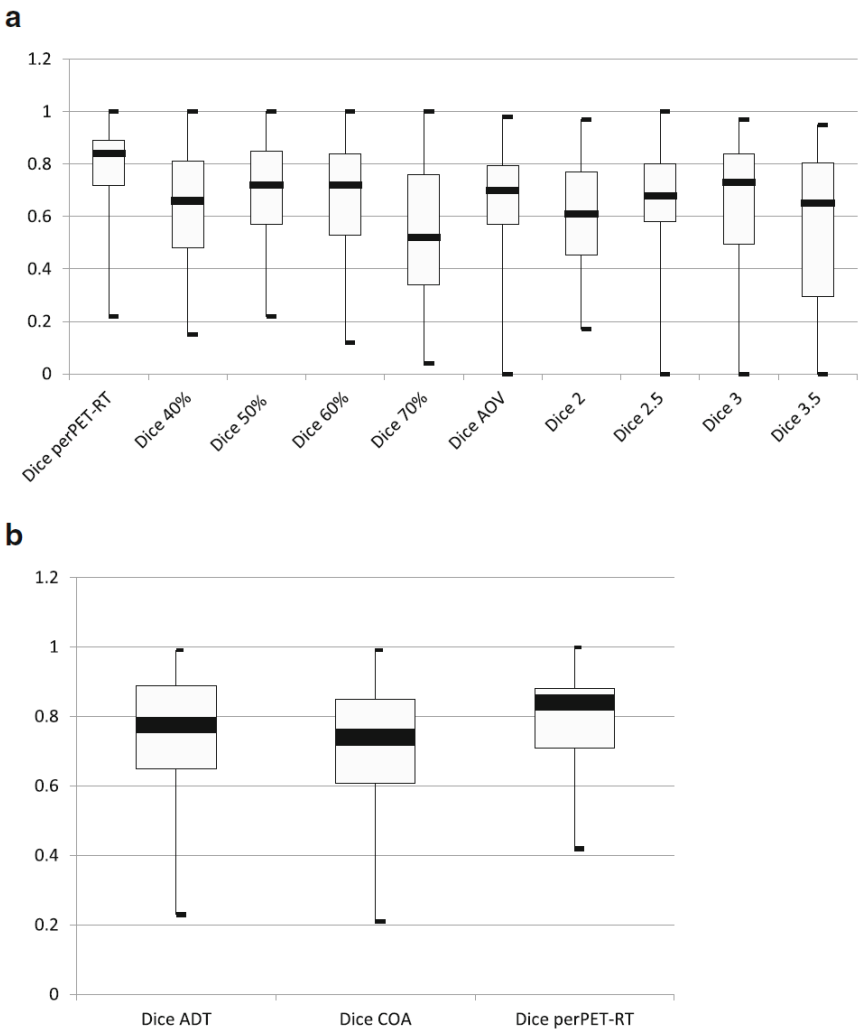


Fig. 3 Descriptive statistics of DSC for each segmentation methods represented as Box-and-whisker plots for perPET-RT, AOV and fixed thresholding methods for the 111 lesions **(a)** and for perPET-RT, ADT and COA for the 70 lesions observed on the Biograph Hi-Rez (**b**)

delivered to organs at risk, particularly for lymph node fixation.

Despite combination of chemotherapy and radiation therapy, survival rates remain poor for stage III NSCLC [34, 35]. Patients with locally advanced NSCLC have a very high risk of relapse and/or progression leading to death within the year if they express high metabolic profiles on a per-therapeutic PET/CT scans performed during the fifth week of radiation therapy [12]. The dose-escalation on a smaller volume delineated on the per-therapeutic PET/CT is aiming for a better local control of the disease and to avoid exacerbated early and late toxicity. Nevertheless, this concept is altered the lack of available FDG PET segmentation methods in clinical routine adapted to per-therapeutic FDG PET/CT (around 43 Gy). A randomized phase II dose-escalation trial demonstrated the feasibility of significant dose-escalation on the primary tumour or the high FDG uptake subvolume of the primary tumour without violating the dose constraints for the organs at risk [36]. Dose-escalation planning based on interim FDG PET/CT scans (around 50 Gy of radiation therapy) is feasible, but none of the semi-automatic segmenting tools (including threshold of 2.5, 40% of SUV_{max} or AOV method) seemed reliable to define volumes correctly [37]. All the methods developed have essentially been developed for tumors more than for lymph node fixation and for tumors before treatment. Radiation therapy modifies the tumor to background ratio. In our study, there was a good agreement between the different

methods, but the perPET-RT method had the best agreement with the experts. The ADT method was not significantly different from our method, this is probably due to the fact that it was developed specifically for lung cancers as in our case.

In addition, ongoing clinical trials are evaluating the impact of dose escalation on progression-free survival and overall survival. One of them [32] proposes to increase the dose to hypoxic tumoral areas. Another current clinical trial, lead by the RTOG group, seeks to determine if the dose to the tumour can be increased when a personalized radiation treatment is planned with a PET/CT scan acquired at 40–46 Gy of radiotherapy in patients with inoperable or unresectable stage III NSCLC. The method used for tumoral volume delineation corresponds to the AOV method [38].

PerPET-RT is one of the thresholding-based approaches which are the most widely available techniques in clinical routine. It requires knowing the type of lesion (primary or node) and the measurement of SUV_{max}, which is, in practice, easier and more reproducible than thresholding methods based on contrast (COA and ADT) or a mean SUV measurement (AOV). Another advantage of perPET-RT is that there is no need to calibrate the method on PET/CT models, unlike many adaptive thresholding methods. In our database, the method was not sensitive to the generation of PET models. This result has to be confirmed on other databases. Nevertheless, the concept of using such an approach in clinical routine or in mono or multicentre clinical trials is possible and easy to implement. As gold standard, a consensus threshold value was used. Palie et al. showed that there was an excellent reproducibility in delineation of MTVs by the physicians [39]. In addition, a recently published study demonstrated the added value of consensus methods in delineation [23]. PerPET-RT was compared with other thresholding methods (fixed or adaptive) due to the ease of use of these techniques. On the other hand, more sophisticated algorithms were not used due to the lack of availability in the context of multicenter clinical trials.

The clinical impact of dose-escalation on the volumes defined by this method is yet to be evaluated by a recently started multicentre clinical trial [40].

Conclusion

PerPET-RT, a thresholding-based approach, was proposed and validated on 4 prospective studies. We have showed that this method is reliable, easy to use and accurate for tumoral delineation on per-therapeutic FDG PET/CT. This method may be used to delineate tumoral volumes for dose-escalation planning. A clinical trial evaluating the impact of dose-escalation radiation therapy in NSCLC has already started in France (PHRC 2014, IFCT 1402-RTEP7).

Appendix

Table 3 New generation PET/CT devices with their respective system characteristics and the number of patients per device

Type of PET/CT device	Constructor	Number of patients and lesions (tumor, node)	Reconstruction algorithm with point-spread function	ToF system
Gemini TF	Philips	3 (2, 4)	Yes	Yes
GE 690	General Electrics	8 (8, 12)	Yes	Yes
Biograph mCT 40	Siemens	4 (3, 2)	Yes	Yes
Biograph 6	Siemens	4 (4, 1)	Yes	No
Biograph mCT	Siemens	2 (2, 3)	Yes	Yes

Abbreviations

FDG: fluorine 18 fluorodeoxyglucose; MTV: metabolic tumour volume; NSCLC: non-small cell lung cancer; PET/CT: positron emission tomography/computed tomography; SUV_{max} : the maximum standard uptake value

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

All the data are available in our center.

Disclosure

No potential conflict of interest relevant for this article was reported.

Authors' contributions

JG, IG, and ST wrote the article. RM collected the data. ST, JG and PV have been working on data. SH has been working on PET data quality. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

All data were extracted from 4 prospective studies (NCT01261598, NCT01261585) (NCT01576796). For all patients, we are a consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

[1]Nuclear Medicine Department, Henri Becquerel Cancer Centre and Rouen University Hospital, Rouen, France. [2]QuantIF-LITIS (EA [Equipe d'Accueil] 4108-FR CNRS [Fédération de Recherche-Centre National pour la Recherche Scientifique] 3638), Faculty of Medicine, University of Rouen, Rouen, France. [3]Department of Radiotherapy and Medical Physics, Henri Becquerel Cancer Centre and Rouen University Hospital, Rouen, France.

Received: 26 June 2018 Accepted: 28 October 2018
Published online: 12 November 2018

References

1. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Non-small cell lung Cancer treatment (PDQ®): health professional version. In: PDQ Cancer information summaries. Bethesda: National Cancer Institute (US); 2002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65865/.

2. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2009;374(9687):379–86.
3. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. Lancet Lond Engl. 2011;378(9804):1727–40.
4. Jarritt PH, Carson KJ, Hounsell AR, Visvikis D. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. Br J Radiol sept 2006;79 Spec No 1:S27–S35.
5. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):328–54.
6. van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, Buijsen J, Wanders S, Hochstenbag M, et al. PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68(3):771–8.
7. Schreurs LMA, Busz DM, Paardekooper GMRM, Beukema JC, Jager PL, Van der Jagt EJ, et al. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on computed tomography defined target volumes in radiation treatment planning of esophageal cancer: reduction in geographic misses with equal inter-observer variability: PET/CT improves esophageal target definition. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE. 2010;23(6):493–501.
8. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):187–99.
9. Aerts HJWL, van Baardwijk AAW, Petit SF, Offermann C, van LJ, Houben R, et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18) Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2009;91(3):386–92.
10. Calais J, Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Thiberville L, Gardin I, et al. Areas of high 18F-FDG uptake on preradiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2015;56(2):196–203.
11. Edet-Sanson A, Dubray B, Doyeux K, Back A, Hapdey S, Modzelewski R, et al. Serial assessment of FDG-PET FDG uptake and functional volume during radiotherapy (RT) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2012;102(2):251–7.
12. 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). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(6):1057–65.
13. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper M, Frey KA, Hayman J, Gross M, et al. Effect of Midtreatment PET/CT-adapted radiation therapy with concurrent chemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung Cancer: a phase 2 clinical trial. JAMA Oncol. 2017;3(10):1358–65. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0982.
14. Hatt M, Visvikis D. Defining radiotherapy target volumes using 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography: still a Pandora's box?: in regard to Devic et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(5):1605.
15. Paulino AC, Johnstone PAS. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(1):4–5.
16. Nestle U, Schaefer-Schuler A, Kremp S, Groeschel A, Hellwig D, Rübe C, et al. Target volume definition for 18F-FDG PET-positive lymph nodes in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(4):453–62.
17. 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.
18. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. J Nucl med off Publ Soc. Nucl Med. 2004;45(9):1519–27.
19. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, Twisk JWR, Hoekstra CJ, Lammertsma AA. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(3):294–301.
20. Doyeux K, Vauclin S, Hapdey S, Daouk J, Edet-Sanson A, Vera P, et al. Reproducibility of the adaptive thresholding calibration procedure for the delineation of 18F-FDG-PET-positive lesions. Nucl Med Commun may. 2013;34(5):432–8.
21. Schaefer A, Kremp S, Hellwig D, Rübe C, Kirsch C-M, Nestle U. A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(11):1989–99.
22. 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 Off Publ Soc Nucl Med. 2013;54(9):1543–50.
23. Schaefer A, Vermandel M, Baillet C, Dewalle-Vignion AS, Modzelewski R, Vera P, et al. Impact of consensus contours from multiple PET segmentation methods on the accuracy of functional volume delineation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(5):911–24.
24. Vauclin S, Doyeux K, Hapdey S, Edet-Sanson A, Vera P, Gardin I. Development of a generic thresholding algorithm for the delineation of 18FDG-PET-positive tissue: application to the comparison of three thresholding models. Phys med biol. 2009;54(22):6901.
25. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(9):1427–38.
26. Onoma DP, Ruan S, Thureau S, Nkhali L, Modzelewski R, Monnehan GA, et al. Segmentation of heterogeneous or small FDG PET positive tissue based on a 3D-locally adaptive random walk algorithm. Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc dec. 2014;38(8):753–63.
27. Belhassen S, Zaidi H. A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET. Med Phys mar. 2010;37(3):1309–24.
28. Dewalle-Vignion A-S, Betrouni N, Lopes R, Huglo D, Stute S, Vermandel M. A new method for volume segmentation of PET images, based on possibility theory. IEEE Trans Med Imaging. 2011;30(2):409–23.
29. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. IEEE Trans Med Imaging 2009;28(6):881–893.
30. Zaidi H, El Naqa I. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(11):2165–87.
31. Vera P, Bohn P, Edet-Sanson A, Salles A, Hapdey S, Gardin I, et al. Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with 18F-fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with 18fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): a pilot study. Radiother Oncol jan. 2011;98(1):109–16.
32. Radiotherapy Dose Complement in the Treatment of Hypoxic Lesions Patients With Stage III Non-small-cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01576796?term=rtep&rank=6
33. Zar J. Biostatiscal analysis. 2nd ed. La Jolla: Prentice-Hall; 1984.
34. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28(13):2181–90.
35. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1452–60.
36. van Elmpt W, De Ruysscher D, van der Salm A, Lakeman A, van der Stoep J, Emans D, et al. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2012;104(1):67–71.
37. Kelsey CR, Christensen JD, Chino JP, Adamson J, Ready NE, Perez BA. Adaptive planning using positron emission tomography for locally advanced lung cancer: a feasibility study. Pract Radiat Oncol. 2016;6(2):96–104.
38. Study of Positron Emission Tomography and Computed Tomography in Guiding Radiation Therapy in Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507428?term=rtog+1106&rank=1.
39. 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(9):1345–55.
40. Study of Interest of Personalized Radiotherapy Dose Redistribution in Patients With Stage III NSCLC - ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02473133?term=lung+rouen+pet&rank=6

Chapitre 4 : Corrélation métabolisme et hypoxie

4.1 Corrélation des différents BTV (travail 5)

Dans les précédents travaux, nous avons cherché à définir les méthodes de segmentation des volumes biologiques FDG ou FMISO pertinents pour le ciblage des zones à risque de récidive et pour lesquelles il serait licite de proposer une augmentation de la dose de radiothérapie. Nous avons donc successivement testé trois hypothèses thérapeutiques :

1. *Augmentation de la dose au volume hypoxique (travail 1 et application clinique travail 2)*
2. *Augmentation de la dose au volume hypermétabolique pre-traitement (travail 3)*
3. *Augmentation de la dose au volume hypermétabolique per-traitement (travail 4)*

Toutefois, il était indispensable de savoir si ces différentes approches aboutissaient à des hypothèses réellement différentes. En effet, comme nous l'avons vu précédemment plusieurs équipes testent actuellement ces différentes hypothèses thérapeutiques. A la conclusion de ces différents travaux, il sera important de savoir si les hypothèses testées étaient ou pas similaires quelque soit la méthodologie utilisée. Dans ce travail, nous avons testé la corrélation entre les volumes hypermétaboliques (hotspot), les volumes hypoxiques définis par le FMISO pré-thérapeutiques et le volume hypermétabolique per-traitement à partir de la cohorte prospective de patient RTEP5.

L'ensemble des volumes des patients hypoxiques de l'essai RTEP5 ont été inclus permettant d'analyser 34 patients et 71 lésions. Pour savoir si les volumes étaient concordants, nous avons analysé les index d'Overlap, de Dice et de Jaccard. Si comme pour les travaux précédents et ceux réalisés par les équipes de Bruxelles, il existe des index d'Overlap élevés, les index de Dice ou de Jaccard restent modérés permettant de conclure que si les zones hypoxiques et les zones hypermétaboliques pré-traitement sont au sein des mêmes zones, elles sont toutefois significativement différentes. Il n'existe pas de méthode de segmentation du volume hypermétabolique qui permettrait de définir la zone hypoxique.

En effet si l'overlap Index est systématiquement bon voire excellent (supérieur à 0.7) quelque soit la méthode de segmentation du FDG, les index de Dice ou de Jaccard qui permettraient de conclure à la similarité des volumes étaient systématiquement inférieurs à 0.6 (maximum à 0.41 pour un seuillage du FDG à 50% du SUV max pour l'analyse de la tumeur primitive).

En dehors de la comparaison FMISO et FDG pré-thérapeutique, la meilleure corrélation restait entre le volume hypermétabolique prétraitement et le volume hypermétabolique per-traitement (Dice Index à 0.54).

A signaler que comme les travaux 4 et 5 ont été menés en parallèle, la méthode de segmentation définie dans le travail 4 n'a pas pu être testée dans cette étude.

Comparison of hypermetabolic and hypoxic volumes delineated on ^{18}FDG and ^{18}F-misonidazole PET/CT in non–small-cell lung cancer patients. (en cours de revue)

Thureau S[1,2], Modzelewski R[2], Bohn P[2], Hapdey S[2], Gouel P[2], Dubray B[1], Vera P[2]

Keywords: positron emission tomography, fluoro-deoxy-D-glucose, f-misonidasole, lung cancer, hypoxia, radiotherapy

Correlation between FDG PET and F-miso PET volumes

5. Department of Radiation Oncology, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108], France.

6. Department of Nuclear Medicine, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108 – FR CNRS 3638], Faculty of Medicine, University of Rouen; France.

Corresponding author: Dr Sébastien Thureau, Department of Radiation Oncology, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108], France; sebastien.thureau@chb.unicancer.fr; Phone Number +33 2 32 08 25 64

Summary

Background: The high rates of failure in radiotherapy target volume suggest that patients with stage II or III non–small-cell lung cancer (NSCLC) should receive an increased total dose of radiotherapy. Fluoro-deoxy-D-glucose (FDG) and fluoromisonidazole (FMISO; hypoxia) uptake on preradiotherapy positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) have been independently reported to identify intratumor subvolumes at higher risk of relapse after radiotherapy. We have compared the FDG and FMISO volumes delineated on PET/CT in NSCLC patients included in a prospective study.

Material and methods: Thirty-four patients with nonresectable lung cancer underwent FDG and FMISO PET/CT before (pre-RT) and during radiotherapy (per-RT; around 42 Gy). The criteria to delineate 40% and 90% maximum standard uptake value (SUVmax) thresholds on FDG-PET/CT (metabolic volumes) and SUV >1.4 on pre-RT FMISO PET/CT (hypoxic volume) were determined. The functional volumes were delineated within the tumor volume as defined on co-registered CTs.

Results: The mean pre-RT and per-RT FDG volumes were not statistically different (30.4 cc vs 22.2 cc; $P = 0.12$). The mean pre-RT SUVmax was higher than the per-RT SUVmax (12.7 vs. 6.5; $P < 0.0001$). The mean FMISO SUVmax and volumes were 2.7 and 1.37 cc, respectively. Volume-based analysis showed good overlap between FDG and FMISO for all methods of segmentation but a poor correlation for the Jaccard Index or Dice Index (DI). The DI maximum was 0.45 for a threshold at 40% or 50%.

Conclusion: The correlation between FDG and FMISO uptake is low in NSCLC patients, making it possible to envisage different management strategies as the studies in progress show.

References

1 Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY, et al. ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Féderation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 Jun;20(6):1183-90.

2 Wang YC, Tseng HL, Lin YH, Kao CH, Huang WC, Huang TC. Improvement of internal tumor volumes of non-small cell lung cancer patients for radiation treatment planning using interpolated average CT in PET/CT. PLoS One. 2013 May 16;8(5):e64665.

3 Garg S, Gielda BT, Kiel K, et al. Patterns of locoregional failure in stage III non-small cell lung cancer treated with definitive chemoradiation therapy. Pract. Radiat. Oncol. 2014;4:342-348.

4 Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012;82:425-434.

5 Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. J. Thorac. Oncol.. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer 2012;7:716-722.

6 Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):187-99.

7 Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Bohn P, Vermandel M, et al. Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). J Nucl Med. 2017 Jul;58(7):1045-1053.

8 Bayman N, Blackhall F, McCloskey P, Taylor P, Faivre-Finn C. How can we optimise concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer? Lung Cancer. Amst. Neth. 2014;83:117-125.

9 Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. J. Clin. Oncol. 2014;32:2847-2854.

10 Feddock J, Arnold SM, Shelton BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. Int J Radiat Oncol. 2013;85:1325-1331.

11 Abramyuk A, Tokalov S, Zöphel K, et al. Is pre-therapeutical FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor subvolumes responsible for local failure in non-small cell lung cancer? Radiother. Oncol. 2009;9:399-404.

12 Aerts HJWL, van Baardwijk AAW, Petit SF, et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy 18Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. Radiother. Oncol. 2009;91:386-392.
13 Aerts HJ, Bussink J, Oyen WJ, 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;75:73–76.
14 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. Int. J. Radiat. Oncol. 2014;89:137-144.
15 Calais J, Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Thiberville L, Gardin I, et al. Areas of high 18F-FDG uptake on preradiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 2015;56(2):196-203.
16 Qiu J, Lv B, Fu M, Wang X, Zheng X, Zhuo W.18 F-Fluoromisonidazole positron emission tomography/CT-guided volumetric-modulated arc therapy-based dose escalation for hypoxic subvolume in nasopharyngeal carcinomas: A feasibility study. Head Neck. 2017 Dec;39(12):2519-2527.
17 Pigorsch SU, Wilkens JJ, Kampfer S, Kehl V, Hapfelmeier A, Schläger C, Bier H, Schwaiger M, Combs SE. Do selective radiation dose escalation and tumour hypoxia status impact the loco-regional tumour control after radio-chemotherapy of head & neck tumours? The ESCALOX protocol. Radiat Oncol. 2017 Mar 1;12(1):45.
18 Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, Peters LJ; Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2098-104.
19 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(9):1543-50
20 van Elmpt W, De Ruysscher D, van der Salm A, Lakeman A, van der Stoep J, Emans D, Damen E, Öllers M, Sonke JJ, Belderbos J. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer.. Radiother Oncol. 2012 Jul;104(1):67-71.
21 Wanet M, Delor A, Hanin FX, Ghaye B, Van Maanen A, Remouchamps V, Clermont C, Goossens S, Lee JA, Janssens G, Bol A, Geets X. An individualized radiation dose escalation trial in non-small cell lung cancer based on FDG-PET imaging. Strahlenther Onkol. 2017 Oct;193(10):812-822.
22 Kerner GS, Bollineni VR, Hiltermann TJ, Sijtsema NM, Fischer A, Bongaerts AH, Pruim J, Groen HJ.An exploratory study of volumetric analysis for assessing tumor response with (18)F-FAZA PET/CT in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). EJNMMI Res. 2016 Dec;6(1):33. doi: 10.1186/s13550-016-0187-6. Epub 2016 Apr 18.
23 Di Perri D, Lee JA, Bol A, Hanin FX, Janssens G, Labar D, Robert A, Sterpin E, Geets X. Correlation analysis of [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluoroazomycin arabinoside uptake distributions in lung tumours during radiation therapy. Acta Oncol. 2017 Sep;56(9):1181-1188.
24 Dehdashti F, Mintun MA, Lewis JS, Bradley J, Govindan R, Laforest R, Welch MJ, Siegel BA. In vivo assessment of tumor hypoxia in lung cancer with 60Cu-ATSM.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Jun;30(6):844-50.

25 Kinoshita T, Fujii H, Hayashi Y, Kamiyama I, Ohtsuka T, Asamura H. Prognostic significance of hypoxic PET using (18)F-FAZA and (62)Cu-ATSM in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2016 Jan;91:56-66.

26 Cherk MH, Foo SS, Poon AM, Knight SR, Murone C, Papenfuss AT, Sachinidis JI, Saunder TH, O'Keefe GJ, Scott AM. Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-Fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. J Nucl Med. 2006 Dec;47(12):1921-6.

27 Bollineni VR, Kerner GS, Pruim J, Steenbakkers RJ, Wiegman EM, Koole MJ, de Groot EH, Willemsen AT, Luurtsema G, Widder J, Groen HJ, Langendijk JA. PET imaging of tumor hypoxia using 18F-fluoroazomycin arabinoside in stage III-IV non-small cell lung cancer patients. J Nucl Med. 2013 Aug;54(8):1175-80.

28 Zegers CM, van Elmpt W, Reymen B, Even AJ, Troost EG, Ollers MC, Hoebers FJ, Houben RM, Eriksson J, Windhorst AD, Mottaghy FM, De Ruysscher D, Lambin P. In vivo quantification of hypoxic and metabolic status of NSCLC tumors using [18F]HX4 and [18F]FDG-PET/CT imaging. Clin Cancer Res. 2014 Dec 15;20(24):6389-97.

29 Lelandais B, Ruan S, Denœux T, Vera P, Gardin I. Fusion of multi-tracer PET images for dose painting. Med Image Anal. 2014 Oct;18(7):1247-59. 23.

4.2 Impact dosimétrique d'une dose définie par TEP au FDG ou au FMISO : RTEP5- Dosi (travail 6)

Dans ce nouveau travail, nous avons cherché à mettre en évidence l'impact de la définition des volumes TEP (FDG pré-traitement, FDG per-traitement et FMISO pre-traitement) sur les contraintes de dose. Nous avons réalisé une étude dosimétrique in silico chez 21 patients hypoxiques et ayant pu bénéficier d'une augmentation de la dose de radiothérapie dans l'essai RTEP5.

Pour l'ensemble des patients, 4 dosimétries étaient réalisées : 1. Un traitement standard à 66gy et 3 traitements avec boost défini soit à partir du volume hypermétabolique pré-traitement (hotspot), du volume hypoxique pré-traitement (FMISO) ou du volume hypermétabolique per-traitement.

Dans ce travail, nous avons montré qu'il était possible dans les 3 stratégies avec augmentation de la dose, de le faire sans augmentation de la dose aux organes à risque sauf pour le cœur en cas d'augmentation de la dose à partir du volume hypermétabolique per-thérapeutique. Les 3 dosimétries avec augmentation de la dose permettaient de cibler indépendemment les uns des autres les volumes biologiques prédéfinis.

A partir des travaux 5 et 6, nous pouvons considérer que l'hétérogénéité de fixation du FDG ne reflète que partiellement l'hypoxie tumorale définie par le FMISO. Cette différence est assez importante pour avoir un impact significatif quand on réalise une augmentation de la dose aux différents BTV. Cette donnée devra être prise en compte quand les résultats des différents essais de radiothérapie guidés par TEP seront connus (RTEP5, RTEP7, PET Boost (Maastro, Leuven), PET Boost (Canada), RTOG 1106). Les résultats de ces différents essais seront indispensables pour répondre à l'intérêt d'une augmentation de la dose de radiothérapie après l'échec de l'essai RTOG 0617.

Thureau et al. Radiation Oncology (2018) 13:208
https://doi.org/10.1186/s13014-018-1147-2

Radiation Oncology

RESEARCH Open Access

FDG and FMISO PET-guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in lung cancer

Sébastien Thureau[1,2*], Bernard Dubray[1], Romain Modzelewski[2], Pierre Bohn[2], Sébastien Hapdey[2], Sabine Vincent[1], Elodie Anger[1], David Gensanne[1], Nicolas Pirault[1], Gouel Pierrick[2] and Pierre Vera[2]

Abstract

Background: Concomitant chemo-radiotherapy is the reference treatment for non-resectable locally-advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Increasing radiotherapy total dose in the whole tumour volume has been shown to be deleterious. Functional imaging with positron emission tomography (PET/CT) offers the potential to identify smaller and biologically meaningful target volumes that could be irradiated with larger doses without compromising Organs At Risk (OAR) tolerance. This study investigated four scenarios, based on ^{18}FDG and ^{18}F-miso PET/CT, to delineate the target volumes and derive radiotherapy plans delivering up to 74Gy.

Method: Twenty-one NSCLC patients, selected from a prospective phase II trial, had ^{18}FDG- and ^{18}F-miso PET/CT before the start of radiotherapy and ^{18}FDG PET/CT during the radiotherapy (42Gy). The plans were based planned on a standard plan delivering 66 Gy (plan 1) and on three different boost strategies to deliver 74Gy total dose in pre-treatment ^{18}FDG hotspot (70% of SUV_{max}) (plan 2), pre-treatment ^{18}F-miso target (SUV_{max} > 1.4) (plan 3) and per-treatment ^{18}FDG residual (40% of SUV_{max}). (plan 4).

Results: The mean target volumes were 4.8 cc (± 1.1) for ^{18}FDG hotspot, 38.9 cc (± 14.5) for ^{18}F-miso and 36.0 cc (± 10.1) for per-treatment ^{18}FDG. In standard plan (66 Gy), the mean dose covering 95% of the PTV (D95%) were 66.5 (± 0.33), 66.1 (± 0.32) and 66.1 (± 0.32) Gy for ^{18}FDG hotspot, ^{18}F-miso and per-treatment ^{18}FDG. In scenario 2, the mean D95% was 72.5 (± 0.25) Gy in ^{18}FDG hotspot versus 67.9 (± 0.49) and 67.9 Gy (± 0.52) in ^{18}F-miso and per-treatment ^{18}FDG, respectively. In scenario 3, the mean D95% was 72.2 (± 0.27) Gy to ^{18}F-miso versus 70.4 (± 0.74) and 69.5Gy (± 0.74) for ^{18}FDG hotspot and per-treatment ^{18}FDG, respectively. In scenario 4, the mean D95% was 73.1 (± 0.3) Gy to ^{18}FDG per-treatment versus 71.9 (± 0.61) and 69.8 (± 0.61) Gy for ^{18}FDG hotspot and ^{18}F-miso, respectively. The dose/volume constraints to OARs were matched in all scenarios.

Conclusion: Escalated doses can be selectively planned in NSCLC target volumes delineated on ^{18}FDG and ^{18}F-miso PET/CT functional images. The most relevant strategy should be investigated in clinical trials.

Trial registration: (RTEP5, NCT01576796, registered 15 june 2012)

Keywords: Positron emission tomography, ^{18}fluoro-deoxy-D-glucose, ^{18}fluoro-misonidasole, Lung cancer, Hypoxia, Radiotherapy

* Correspondence: sebastien.thureau@chb.unicancer.fr
[1]Department of Radiation Oncology and Medical Physics, Centre Henri Becquerel, QuantIF – LITIS [EA 4108], Université de Normandie, CS 11516, rue d'Amiens, 76038 Rouen Cedex 1, France
[2]Department of Nuclear Medicine, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108 – FR CNRS 3638], Faculty of Medicine, University of Rouen, Rouen, France

© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a deadly disease. The majority of non-metastatic NSCLC cannot undergo surgical resection with curative-intent, either due to the patient's medical condition or to cancer local extension. Concomitant Radiotherapy - Chemotherapy (RTCT) is the standard curative-intent treatment for non-operable patients/non resectable cancers [1]. Large efforts in radiotherapy techniques are made to improve tumour control and survival [1, 2]. A total dose > 60 Gy to the entire tumour volume defined on CT or PET was deleterious in the RTOG 0617 randomized trial [3]. Many relapses occur within the radiotherapy target volume, suggesting insufficient total dose [4, 5]. Reducing the target volume to high recurrence risk areas is assumed to allow isotoxic dose escalation. Experimental and clinical data have shown that tumour subvolumes defined by high ^{18}F-FDG (metabolic hotspot) or ^{18}F-misonidazole (^{18}F-miso) uptake are associated to recurrence and cancer death [6].

In a phase II study (NCT01576796, RTEP5 study), we used ^{18}F-miso to identify and delineate hypoxic areas within the ^{18}FDG-defined Gross Target Volume (GTV) [7]. The total radiotherapy dose was safely increased in 24 out of 34 patients with ^{18}F-miso uptake. Doses up to 86 Gy could not reverse the poor prognosis features of ^{18}F-miso positive tumours. In this study, hypoxic tumours with boost had the same local control despite twice as large volumes. The patients' data were used to test in silico three strategies for selective increase in total dose, based on functional imaging. For the strategies with boost, we tested at a dose of 74 Gy to be comparable to the study of Bradley et al. [3] and our current phase II/III (RTEP7; NCT02473133). In 21 patients, a standard plan (66 Gy to whole Planning Target Volume PTV plan 1) to 74 Gy was compared to the pre-RT ^{18}FDG metabolic hotspot (70% of SUVmax) (plan 2), 2/ the pre-RT ^{18}F-MISO-affine (SUV > 1.4) volume (plan 3) or the per-treatment ^{18}FDG uptake (40% of SUVmax) (plan 4).

Methods

Study design and patients

The details of the study can be found elsewhere [7]. Fifty-four patients with NSCLC, eligible for curative-intent RTCT, and with significant FDG uptake on pre-RT PET/CT were prospectively selected. The 21 patients with significant per-RT F-miso uptake and meeting the dose/volume constraints for the organs at risk (OAR) form the basis of the present study (Fig. 1). All the patients had signed a written consent to participate to RTEP5.

PET/CT imaging

Two ^{18}FDG PET/CT (FDG_1 and FDG_2) and two ^{18}F-miso PET/CT ($F\text{-}miso_1$ and $F\text{-}miso_1$) acquisitions were performed before and during RT using the same machine and under the identical operational conditions, a centrally supervised quality control securing homogeneity in the image quality in all centres [7]. FDG_1 was acquired in treatment position (arms over the head, free breathing), at least 15 days after the last administration of chemotherapy. $F\text{-}miso_1$ was scheduled 48 h after the FDG1. The F-miso PET/CT acquisitions were reviewed by 3 independent experts (out of the 9 experts) who decided upon the presence or absence of uptake [8]. The CT scan images were used to register all PET/CT acquisitions, delineate target volumes and plan radiotherapy. Respiratory-gated 4D acquisitions were not performed. No further chemotherapy was allowed between FDG_1/$F\text{-}miso_1$ and the start of radiotherapy. The $F\text{-}miso_2$ was not associated with a planification due to the very low contrast in per-treatment [7].

Target volume definition

For each patient, the CTs of FDG_1, FDG_2 and $F\text{-}miso_1$ were co-registered to the planning CT scanner (Oncoplanet, DosiSoft, France, v 1.4), focusing on the tumour. The GTV for FDG_1 was defined as the sum of the voxels with uptake > 40% of the SUVmax inside primary tumour or nodes and corrected from CT data. The ^{18}FDG hotspot was defined as all voxels with uptake > 70% of the SUVmax inside the primary tumour or nodes (BTVm1). The hypoxic volume (BTVh) was defined as the sum of voxels with SUV ≥1.4 on $F\text{-}miso_1$ [7, 8]. The residual volume on FDG PET/CT2 (BTVm2) was defined as the sum of the voxels with uptake > 40% of the SUVmax inside the primary tumour or nodes. The co-registered volumes were then transferred to an Eclipse planning platform (V13.6, Varian Inc.). The CTV66 were obtained either by isotropic expansion around the primary tumour (6 mm for squamous cell carcinoma, 8 mm for adenocarcinoma), then manually edited to exclude the bones, the large vessels and heart, the muscle and the trachea, or by anatomical delineation of the involved nodal stations [9, 10]. The margins around the BTVs or CTVs to delineate the Planning Target Volume (PTV) were 10 to 15 mm. All delineation were performed by an experienced radiation oncologist (ST).

Planning scenarios

Four IMRT by step and shoot scenarios were applied in each patient. All the dose calculations were corrected for heterogeneity (V13.6, AAA v10.0.28 Varian Inc.) and for the optimization (DVO v10.0.28, Varian Inc). The total dose was prescribed at ICRU point, the dose delivered in the PTV having to be within 95% and 107% of the prescribed dose. Absolute priority constraints were a maximum dose to the spinal cord < 45 Gy and no more than 30% of the total lung volume (excluding the PTV) receiving ≥20 Gy (V20Gy). The secondary dose/volume

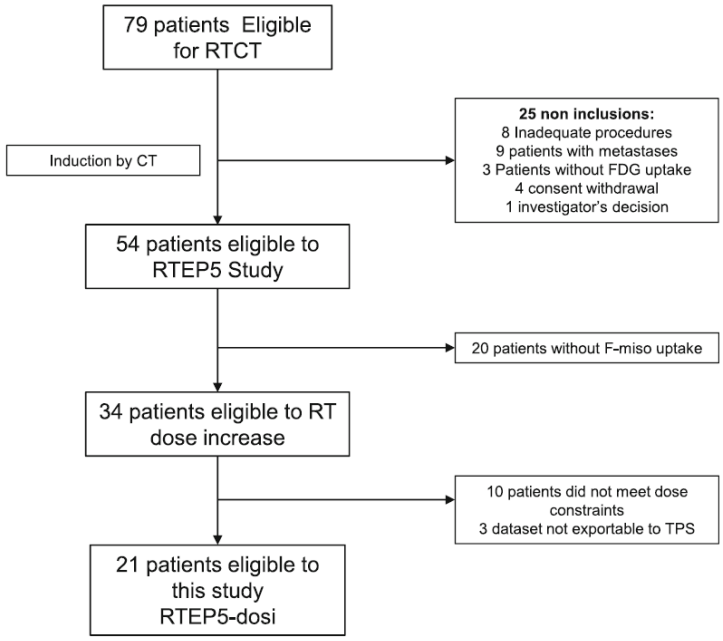


Fig. 1 Study design. RTCT: radio-chemotherapy; TPS: Treatment Planning System

constraints were no more than 30% of the oesophagus or the heart receiving ≥50 or ≥ 35 Gy, respectively.

The first scenario (standard or reference plan; plan 1) was to deliver 66 Gy in the PTV based on FDG1. The experimental scenarios had to deliver 66 Gy in the FDG1 PTV (PTV66) and an additional dose up to 74 Gy in three different smaller target volumes. The boost target volumes were the metabolic hotspot on pre-treatment FDG PET/CT (BTVm1, scenario 2), the hypoxic volume on pre-treatment F-miso PET/CT (BTVh, scenario 3), and the residual uptake on the FDG PET/CT at 42 Gy (BTVm2, scenario 4). The treatment was planned with a simultaneous boost from the start of the radiotherapy for plan 2 and 3 and from 50 Gy for the plan 4.

Statistical analyses

Descriptive statistics (n, mean, SE minimum and maximum) were calculated for the quantitative variables. Frequency and percentages with 95% confidence intervals (CI) were computed for the qualitative variables. Levene's test was used to assess variances equality when comparing the quantitative variables means between two or more groups (ANOVA). All statistical calculations were performed with MedCalc Software (version16.2.0, Ostend, Belgium).

Results

Population

The present study was based on 21 patients (4 women and 20 men, mean age (±SE) = 59 ± 8 years). There were 7 adenocarcinomas, 12 squamous cell carcinomas and 2 undifferentiated carcinomas. The stages distribution was 1 IIB, 12 IIIA and 8 IIIB (Table 1).

Target volumes and dose distribution

The mean CTV_{66Gy} was 244 ± 50 cc, larger than all BTVs. The ^{18}FDG hotspot (BTV FDG 70%) smaller than the BTV FDG per-RT (4.8 ± 1.1 versus 36 ± 10 cc, $p = 0.03$) and the BTV hypoxic (39 ± 15 cc, $p = 0.13$). Similarly, the mean PTV_{66Gy} was 473 ± 69 cc versus 35 ± 5.8 cc for PTV FDG 70%, 111 ± 24 cc for PTV FDG per-RT, and 105 ± 26 cc for PET F-miso (Table 1).

In scenarios 2, 3 and 4, the mean doses to the specific target volume was higher than the doses given to the other biological volumes or PTV 66 Gy. In scenario 2 (boost to ^{18}FDG hotspot), the mean dose to 95% of the PTV (D95%) was 72.5 ((± 0.25) Gy versus 67.9 (± 0.49) ($p < 0.0001$) in F-miso PTV and 67.9 Gy (± 0.52) ($p < 0.0001$) in per-treatment ^{18}FDG PTV. In scenario 3 (boost to ^{18}F-miso), the mean D95% was 72.2 (± 0.27) Gy versus 70.4 (± 0.33) ($p = 0.74$) in ^{18}FDG hotspot and 69.5 (± 0.74) Gy ($p = 0.009$) in per-treatment ^{18}FDG PTV. In scenario 4 (boost to per-treatment ^{18}FDG), the mean D95% was 73.1 (± 0.3) Gy versus 71.9 (± 0.61) ($p = 0.2$) in ^{18}FDG hotspot and 69.8 (± 0.61) Gy ($p = 0.0001$) to FMISO PTV (Fig. 2). The results are presented for CTV (Table 2), PTV (Table 3) and Organs at Risk (Table 4).

The dose/volume constraints to the organs at risk were matched without significant differences between scenarios except to the heart between the plan to 66 Gy and FDG

Table 1 Baseline characteristics of 21 included patients

Patient	Gender	Age	TNM	Stage	Pathology	Volume (cm3)				
						CTV 66Gy	BTV FDG 40%	BTV FDG 70%	BTV FMISO	BTV FDG perRT
1	F	51	T3N3M0	IIIB	Adenocarcinoma	157.2	21.1	3.0	1.9	18.7
2	M	64	T4N0M0	IIIA	Squamous cell carcinoma	512.6	186.5	6.9	75.3	162.0
3	F	59	T1N2M0	IIIA	Adenocarcinoma	68.5	9.9	7.6	2.4	2.3
4	M	51	T1N3M0	IIIB	Adenocarcinoma	45.8	15.1	2.4	0.1	5.1
5	M	59	T3N3M0	IIIB	Adenocarcinoma	273.2	87.2	6.4	8.3	78.7
6	F	60	T3N2M0	IIIA	Adenocarcinoma	648.7	189.5	6.1	143.1	132.1
7	M	76	T2N0M0	IIA	Squamous cell carcinoma	56.8	13.8	5.0	2.3	2.8
8	F	62	T2N2M0	IIIA	Squamous cell carcinoma	116.3	6.3	0.2	4.4	1.1
9	M	63	T4N1M0	IIIA	Squamous cell carcinoma	236.1	19.2	0.2	5.7	8.9
10	M	65	T4N2M0	IIIB	Squamous cell carcinoma	157.4	14.9	0.3	26.1	9.1
11	M	72	T3N2M0	IIIA	Squamous cell carcinoma	289.4	101.1	19.1	272.5	75.8
12	M	59	T4N3M0	IIIB	Squamous cell carcinoma	290	37.2	7.6	36.8	15.4
13	M	55	T4N2M0	IIIB	Squamous cell carcinoma	970.9	353.2	6.7	100.8	87.6
14	M	58	T4N0M0	IIIB	Squamous cell carcinoma	283.7	72.6	15.1	81.1	34.0
15	M	45	T3N2M0	IIIA	Squamous cell carcinoma	80.5	30.5	0.4	16.1	9.2
16	M	54	T2N2M0	IIIA	Adenocarcinoma	64.4	9.4	0.6	2.4	5.1
17	M	61	T4N2M0	IIIB	Squamous cell carcinoma	241.1	22.6	0.9	24.2	64.4
18	M	58	T3N0M0	IIB	Unknow	90.4	8.8	2.5	7.9	9.1
19	M	63	T2N2M0	IIIA	Adenocarcinoma	328.8	9.5	0.5	1.8	10.2
20	M	70	T3N2M0	IIIA	Squamous cell carcinoma	135	24.3	1.6	0.2	4.8
21	M	42	T0N2M0	IIIA	Unknow	82.1	29.4	8.0	2.8	19.7
mean		**59**				**244.2**	**60.1**	**4.8**	**38.9**	**36**
SE		*8*				*49.6*	*18.8*	*1.1*	*14.5*	*10.1*

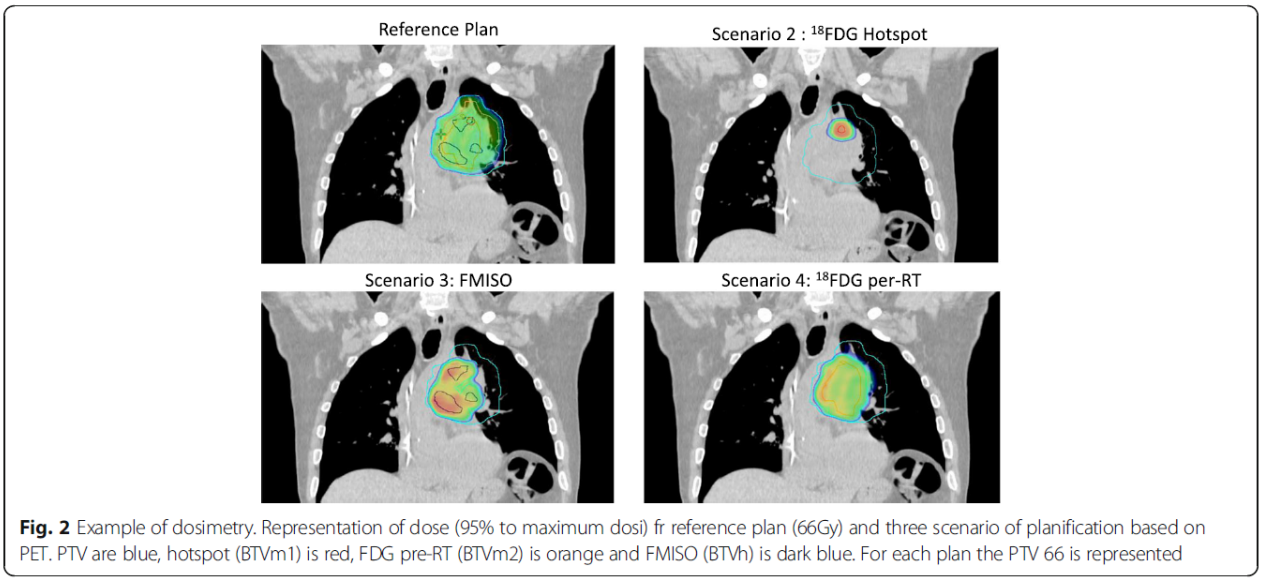


Fig. 2 Example of dosimetry. Representation of dose (95% to maximum dosi) fr reference plan (66Gy) and three scenario of planification based on PET. PTV are blue, hotspot (BTVm1) is red, FDG pre-RT (BTVm2) is orange and FMISO (BTVh) is dark blue. For each plan the PTV 66 is represented

Table 2 Comparison of dose to PTV for 4 planning treatment: PTV66, PTV FDG 70%, PTV F-miso, PTV FDG 42 Gy

Scenario	Boost target volume	Mean doses (SE) to target volumes				
		PTV66	PTV FDG 70%	PTV FMISO	PTV FDG 42Gy	*p* value
Reference plan (66Gy)		**62.3** (± 0.38)	66.5 (± 0.33)	66.1 (± 0.32)	66.1 (± 0.32)	*NA*
Scenario 2	FDG Hotspot	62.7 (± 0.4)	**72.5** (± 0.25)	67.9 (± 0.49)	67.9 (± 0.52)	*0.001*
Scenario 3	Fmiso	62.6 (± 0.42)	70.4* (± 0.74)	**72.2*** (± 0.27)	69.5 (± 0.74)	*0.001*
Scenario 4	FDG per treatment	63.7 (± 0.36)	71.9* (± 0.61)	69.8 (± 0.61)	**73.1*** (± 0.3)	*0.001*

Data in boldface is the reference dose by plan
*no significant difference

per-treatment plan with V35 at respectively 5% (± 1.7) and 5.4% (± 1.8) ($p = 0.05$) (Table 4).

Discussion

The present planning study confirms that selecting various sub-volumes to increase radiotherapy total dose results in different dose distributions. The data of 21 patients were retrieved from a prospective phase II study investigating the clinical feasibility of boosting the radiotherapy dose in tumour hypoxic areas delineated on ^{18}F-miso PET/CT. Pre- and per-radiotherapy ^{18}FDG allowed us to compare three different biologically-oriented strategies.

RTCT is the reference treatment for locally advanced non operable NSCLC. The high incidence of relapse within the target volume suggest insufficient total doses of radiotherapy to achieve local control. The RTOG 0617 randomized trial [3] demonstrated that an indiscriminate dose increase in all patients and to the entire ^{18}FDG PET/CT volume was deleterious. The combination of functional information (metabolism or hypoxia) and improved radiotherapy delivery (IMRT) opens the way to selectively increase total dose in biologically-relevant parts of the tumour. In a previous study, we showed that areas of high ^{18}FDG uptake (SUV > 70% SUVmax) on pre-treatment PET/CT scans were associated to tumour areas at greater risk of relapse [11]. Similar results have been reported in NSCLC [12] and in oesophageal cancer patients [13]. A European randomized phase II is currently investigating an integrated boost up to 72 Gy in the > 50% SUV_{max} volume delineated on pre-treatment ^{18}FDG PET/CT (PET Boost; NCT01024829). We are presently conducting a phase II study (RTEP7; NCT02473133) where the radiotherapy dose is escalated up to 74 Gy in the metabolic residual as assessed on FDG-PET/CT performed at 42 Gy. Targeting the hypoxic volume as identified by ^{18}F-miso PET/CT before or during radiotherapy was investigated in RTEP5 [7] and RTOG-1106 (NCT01507428) trials, respectively, as well as in head and neck cancer patients [14, 15].

The three scenarios investigated here yielded different target volumes for radiotherapy dose escalation. Our data contradict the idea that ^{18}FDG uptake is associated to the presence of hypoxia via the upregulation of glucose transporter 1 by hypoxia-inducible factor 1 [16, 17]. ^{18}FDG and ^{18}F-miso provide different and possibly complementary information. Given the impact on dose distribution as observed here, the selection of the most relevant strategy will rely on clinical trials. In our RTEP5 phase II [7], the patients with significant 18F-miso uptake had worse disease-free and overall survival probabilities. This observation questions the assumption that hypoxia-related radioresistance could be overcome by moderate additional doses targeted to the hypoxic volume. On the other hand, most of the dose escalation trials (including our RTEP5 phase II) achieved higher doses by adding several 2-Gy fractions to the reference irradiation schedule. The protraction of radiotherapy (up to 7.5 weeks in RTOG 0617) is known to favour tumour cell proliferation and to reduce the probability of tumour control. In our ongoing RTEP7 phase II, the boost is given by fractions of 3 Gy to avoid longer treatment times. In the present scenarios, IMRT allows to delivered simultaneous integrated boost (2 Gy per fraction in PTV66 and 2.24 Gy per fraction in the boost defined on pre-treatment PET/CT. Note that scenario 4 requires a 2-step planning (up to 50 Gy, then up to 74 Gy with 8 fractions of 3 Gy. Other approaches could be proton therapy [18] or stereotaxic radiotherapy [19].

Table 3 Comparison of dose to CTV or BTV for 4 planning treatment: CTV66, BTV FDG 70%, BTV F-miso, BTV FDG 42 Gy

Scenario	Boost target volume	Mean (± SE) doses to target volumes (Gy)				
		CTV66	BTV FDG 70%	BTV FMISO	BTV FDG 42Gy	*p value*
Reference plan (66 Gy)		**65.1** (± 0.35)	67.1 (± 0.32)	66.9 (± 0.38)	66.8 (± 0.39)	*NA*
Scenario 2	^{18}FDG Hotspot	65.9 (± 0.47)	**74.3** (± 0.32)	70.4 (± 0.86)	70.4 (± 0.88)	*0.001*
Scenario 3	^{18}F-miso	65.9 (± 0.53)	72.6 (± 0.86)	**74.6** (± 0.33)	71.7 (± 0.9)	*0.001*
Scenario 4	^{18}FDG per RT	66.8 (± 0.42)	73.5 (± 0.68)	72.5 (± 0.7)	**74.6** (± 0.31)	*0.001*

Data in boldface is the reference dose by plan

Table 4 Comparison of dose to organs at risk for 4 planning treatment: PTV66, PTV FDG 70%, PTV F-miso, PTV FDG 42 Gy

Scenario	Boost target volume	Dose-volume constraint to organ at risk			
		Mean lung dose (Gy)	D2% spinal cord (Gy)	V35 heart (%)	V50 oesophagus (%)
Reference plan		11.5 (±0.5)	32.7 (±2.1)	5** (±1.7)	20.5 (±2.7)
Scenario 2	FDG Hotspot	11.7 (±0.5)	32 (±2.1)	5.3 (±1.8)	20.4 (±2.6)
Scenario 3	Fmiso	11.8 (±0.5)	31.6 (±2.1)	5.2 (±1.9)	21 (±2.6)
Scenario 4	FDG per treatment	13.4 (±1.5)	32.2 (±2.3)	5.4** (±1.8)	20.8 (±2.7)
p value		0.2	0.7	0.03	0.4

**significant difference

Non respiratory-gated images for planning CT and PET/CT could have hampered the delineation precision and strategy for reducing the PTV margins. When the RTEP5 study was initiated, 4D acquisitions (and IMRT) were not routinely performed in the participating centres. The decision was made to require ungated acquisitions (and 3D conformal radiotherapy) in order to secure our recruitment objectives and the exportability of our results. The majority of our patients had large stage III tumours involving the mediastinum, limiting breathing movements. In addition, our delineation criteria on 18F-miso PET/CT was validated in free-breathing patients [8]. Precise radiotherapy (4D, IMRT) is indispensable if you want to target tumoral sub-volumes.

Patient selection is another issue. Positive ^{18}F-miso uptake was associated to worse prognosis in our previous RTEP5 study [7]. Ten patients, out of 34 with ^{18}F-miso uptake, were not eligible to the present planning study, mostly because of too large target volumes precluding dose escalation without compromising OAR tolerance. Beyond feasibility studies, randomised trials are warranted to demonstrate the value of radiotherapy assisted by functional imaging.

Conclusion

Pre−/per-treatment ^{18}FDG and pre-treatment ^{18}F-miso PET/CT yield different candidate target volumes for selective increase in radiotherapy dose in patients with NSCLC. Our in-silico study shows that IMRT provides radiotherapy plans matching the pre-defined dose/volume objectives and constraints. Clinical trials are required to select the relevant strategies to improve outcome after concomitant chemo-radiotherapy.

Abbreviations

BTV: Biologic Target Volume; GTV: Gross Target Volume; IMRT: Intensity modulated Radiation Therapy; NSCLC: Non-small cell lung cancer; OAR: Organs at risk; PTV: Planning Target Volume; RTCT: Radiotherapy - Chemotherapy

Acknowledgements

This study was supported by a grant from the French National Cancer Institute (PHRC 2011). The authors thank the technologists (E. Auger and S. Vincent) from the Department of Radiotherapy and Medical Physics (Centre Henri Becquerel) for their help in planning.

Funding

This study was supported by a grant from the French National Cancer Institute (PHRC 2011).

Availability of data and materials

All the data are available in our center at the unit of clinical research.

Authors' contributions

ST, PV, BMD wrote the article. ST, SV, DG and EA collected the data. ST, PG, SH and NP have been working on data. PB, SH and PG has been working on PET data quality. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

All data were extracted from one prospective study (NCT01576796). For all patients, we are a consent.

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 14 August 2018 Accepted: 3 October 2018
Published online: 23 October 2018

References

1. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY, et al. ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des cancers Bronchiques), FNCLCC (Féderation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;20(6):1183–90.
2. Wang YC, Tseng HL, Lin YH, Kao CH, Huang WC, Huang TC. Improvement of internal tumor volumes of non-small cell lung cancer patients for radiation treatment planning using interpolated average CT in PET/CT. PLoS One. 2013;8(5):e64665.
3. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):187–99.
4. Garg S, Gielda BT, Kiel K, Turian JV, Fidler MJ, Batus M, et al. Patterns of locoregional failure in stage III non-small cell lung cancer treated with definitive chemoradiation therapy. Pract Radiat Oncol. 2014;4(5):342–8.
5. Machtay M, Paulus R, Moughan J, Komaki R, Bradley JE, Choy H, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. J Thorac Oncol. 2012;7(4):716–22.
6. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G, Machulla HJ, Bares R. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. J Nucl Med. 2005;46(2):253–60.

7. Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Bohn P, Vermandel M, et al. Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). J Nucl Med. 2017;58(7):1045–53.
8. 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(9):1543–50.
9. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(4):1015–24.
10. Chapet O, Kong FM, Quint LE, Chang AC, Ten Haken RK, Eisbruch A, et al. CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the University of Michigan. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(1):170–8.
11. Calais J, Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Thiberville L, Gardin I, et al. Areas of high 18F-FDG uptake on preradiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 2015;56(2):196–203.
12. 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(1):73–6.
13. Calais J, Dubray B, Nkhali L, Thureau S, Lemarignier C, Modzelewski R, et al. High FDG uptake areas on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for locally advanced oesophageal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(6):858–67.
14. Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, Lin Z, Squire OD, Cai S, Chan K, Zanzonico PB, Greco C, Ling CC, Humm JL, Schöder H. Fluorine-18-labeled Fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck Cancer: a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.039 21.
15. Lee N, Nehmeh S, Schoder H, Fury M, Chan K, Ling CC, Humm J. Prospective trial incorporating pre-/mid-treatment [18 F]-misonidazole positron emission tomography for head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(1):101–8.
16. 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(1):49–58.
17. van Baardwijk A, Dooms C, van Suylen RJ, Verbeken E, Hochstenbag M, Dehing-Oberije C, et al. The maximum uptake of (18)F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1alpha and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2007;43(9):1392–8.
18. Liao ZX, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'Reilly M, Allen P, et al. Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016;34(15 suppl):8500.
19. J F, Arnold SM, Shelton BJ, Sinha P, Conrad G, Chen L, Rinehart J, McGarry RC. Stereotactic body radiation therapy can be used safely to boost residual disease in locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(5):1325–31.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

Chapitre V : RTEP6 : Quel traceur de l'hypoxie (travail 7)

L'ensemble des travaux précédents était réalisé chez des patients traités pour des cancers bronchiques localement avancés. Ces travaux ont permis d'identifier des strategies thérapeutiques dans cette population traitée par radiochimiothérapie.

Dans ce travail, nous avons voulu identifier plus précisément deux traceurs de l'hypoxie: Le FMISO (Fluorine-18-misonidazole) et le FAZA (Fluorine-18-fluoroazomycin-arabinoside) en réalisant les examens TEP avant chirurgie. Les patients sélectionnés étaient donc des patients localisés opérables définis par une première TEP au FDG.

Dix neuf patients ont peu être inclus dans ce travail, pour lesquels le temps moyen entre les 2 TEP de l'hypoxia était de 2 jours et entre la dernière TEP et la chirurgie de 3 jours. La comparaison des deux traceurs a permis d'identifier une supériorité du FMISO avec SUV max à 3 contre 2.16 pour le FAZA. Les deux traceurs étaient très corrélés avec un index de corrélation à 0.88 pour le SUVmax et 0.72 pour le volume. Ce travail confirmait par ailleurs l'absence de correlation entre les traceurs de l'hypoxie et le FDG. Dans un dernier temps, une comparaison des TEP avec les résultats immunohistochimiques des tumeurs était réalisée ne permettant pas de retrouver de corrélation entre différents immunomarqueurs (CD34, GLUT-1, CAIX, LDH-5, MCT-4, HIF1-Alpha) et les données de l'imagerie fonctionnelle.

Des travaux supplémentaires seront donc nécessaires pour analyser cette discordance entre l'imagerie TEP et l'anatomopathologie. Toutefois les données de la littérature sont contracdictoires sur ce point; pour certains travaux et localisations il existe une bonne corrélation mais pour d'autres études portants notamment sur le cancer bronchique, ORL ou prostatique des résultats similaires à notre travail (59,60,61,62).

First comparison of [18F]-FMISO and [18F]-FAZA for PET imaging of hypoxia in lung cancer before surgery. (non soumis)

Thureau S[1,2], Piton N[3], Gouel P[2], Modzelewski R[2], Dujon A[4], Baste JM[5], Melki J[5], P Rinieri[5], Peillon C[5], Hapdey S[2], Sabourin JC[3], Bohn P[2], Vera P[2]

Keyword positron emission tomography, fluoro-deoxy-D-glucose, f-misonidasole, lung cancer, hypoxia,

Correlation FAZA and FMISO in lung cancer.

1. Department of Radiation Oncology, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108], France.
2. Department of Nuclear Medicine, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108 – FR CNRS 3638], Faculty of Medicine, University of Rouen; France.
3. Rouen University Hospital, Department of Pathology, Rouen, France and Normandie University, UNIROUEN, Inserm U1245, Rouen University Hospital, Rouen, France
4. Clinic of Cedre, Rouen, France
5. Unit of General and Thoracic Surgery, Rouen University Hospital, Rouen, France

Corresponding authors : Dr Sébastien Thureau: Department of Radiation Oncology, Henri Becquerel Cancer Center and Rouen University Hospital, & QuantIF – LITIS [EA (Equipe d'Accueil) 4108], France – sebastien.thureau@chb.unicancer.fr – Phone Number +33 2 32 08 25 64

Abstract

Hypoxic areas are typically treatment resistant areas especially radiotherapy. For NSCLC, several studies have proposed to increase the dose of radiotherapy on these volumes defined by FMISO. In Head and Neck cancers, the same approach was performed with FAAZA or FMISO, but these two tracers have never been compared in NSCLC.

20 patients were included before surgery for localized NSCLC cancer and benefited from three pre-surgical PET scans: FDG-PET, FMISO-PET and FAZA-PET. For each patient, the PET data of the three tracers were compared with each other, and compared to immunohistochemical analysis (CD34, GLUT-1, CAIX, LDH-5, MCT-4, HIF1-Alpha) after tumor removal.

19 patients were definitively included in this trial: 4 women and 15 men, with a mean age of 67 ± 7.4 years. For FDG PET, the SUVmax was 12.3 (± 5.4) and the volume with a thresholding at 40% of SUVmax was 23.2 cc (± 19.2). 18 lesions had a significant uptake (SUV max greater than 1.4) for the F-Miso and 17 for FAZA. The mean SUV max was respectively 3 (± 1.36) with a mean volume of 25.8 cc (± 25.8) for FMISO and 2.16 (± 0.7) with a mean volume of 13.06 cc (± 13.76) for FMISO. The SUV max F-Miso was greater than SUV max FAZA (p= 0.0003).There was a good correlation between the SUV max F-Miso and SUV max FAZA at 0.88 (0.72 to 0.95) and a good correlation at 0.732 (0.42 to 0.89) for the volume with a thresholding at 1.4 but there were no correlation between SUV max FDG and SUV max F-Miso nor FAZA. The immunohistochemical analysis was not correlated to hypoxia PET whatever the staining.

This study confirms the very good correlation of the two tracers of hypoxia and the superiority of FMISO over FAZA. Unfortunately, there is no correlation with immunohistochemical analysis.

References

1 Cherk MH, Foo SS, Poon AM, et al. Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. J Nucl Med. 2006;47:1921–1926.

2 Lewis JS, Welch MJ. PET imaging of hypoxia. Q J Nucl Med. 2001;45:183–188

3 Rischin D, Fisher R, Peters L, Corry J, Hicks R. Hypoxia in head and neck cancer: studies with hypoxic positron emission tomography imaging and hypoxic cytotoxins. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(2 Suppl):S61-3.

4 Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: Adored and ignored. J Clin Oncol 2007;25:4066 – 74

5 Kolstad P. Intercapillary distance, oxygen tension and local recurrence in cervix cancer. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1968;106:145 – 57.

6 Mortensen LS, Buus S, Nordsmark M, Bentzen L, Munk OL, Keiding S, Overgaard J. Identifying hypoxia in human tumors: A correlation study between 18F-FMISO PET and the Eppendorf oxygen-sensitive electrode. Acta Oncol. 2010 Oct;49(7):934-40. doi: 10.3109/0284186X.2010.516274.

7 Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G, Machulla HJ, Bares R. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. J Nucl Med. 2005 Feb;46(2):253-60.

8 Kinoshita T, Fujii H, Hayashi Y, Kamiyama I, Ohtsuka T, Asamura H. Prognostic significance of hypoxic PET using (18)F-FAZA and (62)Cu-ATSM in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2016 Jan;91:56-66.

9 Bollineni VR, Koole MJ, Pruim J, Brouwer CL, Wiegman EM, Groen HJ, Vlasman R, Halmos GB, Oosting SF, Langendijk JA, Widder J, Steenbakkers RJ. Dynamics of tumor hypoxia assessed by 18F-FAZA PET/CT in head and neck and lung cancer patients during chemoradiation: possible implications for radiotherapy treatment planning strategies. Radiother Oncol. 2014 Nov;113(2):198-203

10 Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Bohn P, Vermandel M, Hapdey S, Pallardy A, Mahé MA, Lacombe M, Boisselier P, Guillemard S, Olivier P, Beckendorf V, Salem N, Charrier N, Chajon E, Devillers A, Aide N, Danhier S, Denis F, Muratet JP, Martin E, Riedinger AB, Kolesnikov-Gauthier H, Dansin E, Massabeau C, Courbon F, Farcy Jacquet MP, Kotzki PO, Houzard C, Mornex F, Vervueren L, Paumier A, Fernandez P, Salaun M, Dubray B. Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by ¹⁸F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). J Nucl Med. 2017 Jul;58(7):1045-1053.

11 Di Perri D, Lee JA, Bol A, Hanin FX, Janssens G, Labar D, Robert A, Sterpin E, Geets X. Evolution of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and [¹⁸F]fluoroazomycin arabinoside PET uptake distributions in lung tumours during radiation therapy. Acta Oncol. 2017 Apr;56(4):516-524.

12 Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Fernandez P, Tessonnier L, Vervueren L, Cachin F, Berriolo-Riedinger A, Olivier P, Kolesnikov-Gauthier H, Blagosklonov O, Bridji B, Devillers A, Collombier L, Courbon F, Gremillet E, Houzard C, Caignon JM, Roux J, Aide N, Brenot-Rossi I, Doyeux K, Dubray B, Vera P. 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 Sep;54(9):1543-50.

13 Lopci E, Grassi I, Chiti A, Nanni C, Cicoria G, Toschi L, Fonti C, Lodi F, Mattioli S, Fanti S.PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Jun 7;4(4):365-84..

14 Wei Y, Zhao W, Huang Y, Yu Q, Zhu S, Wang S, Zhao S, Hu X, Yu J, Yuan S. A Comparative Study of Noninvasive Hypoxia Imaging with 18F-Fluoroerythronitroimidazole and 18F-Fluoromisonidazole PET/CT in Patients with Lung Cancer.PLoS One. 2016 Jun 20;11(6):e0157606.

15 Allred DC, Harvey JM, Berardo M et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol. 1998;11:155‑68.

16 Bollineni, V.R.; Kerner, G.S.; Pruim, J.; Steenbakkers, R.J.; Wiegman, E.M.; Koole, M.J.; de Groot, E.H.; Willemsen, A.T.; Luurtsema, G.; Widder, J.; Groen, H.J.; Langendijk, J.A. PET imaging of tumor hypoxia using 18F-fluoroazomycin arabinoside in stage III-IV non-small cell lung cancer patients. J. Nucl. Med., 2013, 54(8), 1175-1180.

17 Kerner, G.S.; Bollineni, V.R.; Hiltermann, T.J.; Sijtsema, N.M.; Fischer, A.; Bongaerts, A.H.; Pruim, J.; Groen, H.J. An exploratory study of volumetric analysis for assessing tumor response with (18)F-FAZA PET/CT in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). EJNMMI Res., 2016, 6(1), 33

18 Saga, T.; Inubushi, M.; Koizumi, M.; Yoshikawa, K.; Zhang, M.R.; Tanimoto, K.; Horiike, A.; Yanagitani, N.; Ohyanagi, F.; Nishio, M. Prognostic value of (18) F-fluoroazomycin arabinoside PET/CTin patients with advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Sci., 2015, 106(11), 1554-1560.

19 Supiot S, Rousseau C, Dore M, Cheze-Le-Rest C, Kandel-Aznar C, Potiron V, Guerif S, Paris F, Ferrer L, Campion L, Meingan P, Delpon G, Hatt M, Visvikis D.Evaluation of tumor hypoxia prior to radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer using 18F-fluoromisonidazole PET/CT: a pilot study. Oncotarget. 2018 Jan 13;9(11):10005-10015.

20 Sato J, Kitagawa Y, Watanabe S, Asaka T, Ohga N, Hirata K, Okamoto S, Shiga T, Shindoh M, Kuge Y, Tamaki N. 18F-Fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO-PET) may reflect hypoxia and cell proliferation activity in oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017 Sep;124(3):261-270.

21 Bekaert L, Valable S, Lechapt-Zalcman E, Ponte K, Collet S, Constans JM, Levallet G, Bordji K, Petit E, Branger P, Emery E, Manrique A, Barré L, Bernaudin M, Guillamo JS. [18F]-FMISO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(8):1383-1392.

22 Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, Peters LJ; Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2098-104.

23 Di Perri D, Lee JA, Bol A, Hanin FX, Janssens G, Labar D, Robert A, Sterpin E, Geets X. Correlation analysis of [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluoroazomycin arabinoside uptake distributions in lung tumours during radiation therapy. Acta Oncol. 2017 Sep;56(9):1181-1188

24 Thorwarth D1, Eschmann SM, Holzner F, Paulsen F, Alber M. Combined uptake of [18F]FDG and [18F]FMISO correlates with radiation therapy outcome in head-and-neck cancer patients. Radiother Oncol. 2006 Aug;80(2):151-6. Epub 2006 Aug 21.

25 Cherk MH, Foo SS, Poon AM, Knight SR, Murone C, Papenfuss AT, Sachinidis JI, Saunder TH, O'Keefe GJ, Scott AM. Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-Fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. J Nucl Med. 2006 Dec;47(12):1921-6.

26 Bruine de Bruin L, Bollineni VR, Wachters JE, Schuuring E, van Hemel BM, van der Wal JE, Slagter-Menkema L, de Bock GH, Steenbakkers RJ, Langendijk JA6, Pruim J, van der Laan BF, Halmos GB. Assessment of hypoxic subvolumes in laryngeal cancer with (18)F-fluoroazomycinarabinoside ((18)F-FAZA)-PET/CT scanning and immunohistochemistry. Radiother Oncol. 2015 Oct;117(1):106-12.

27 Garcia-Parra R, Wood D, Shah RB, Siddiqui J, Hussain H, Park H, Desmond T, Meyer C, Piert M. Investigation on tumor hypoxia in resectable primary prostate cancer as demonstrated by 18F-FAZA PET/CT utilizing multimodality fusion techniques. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Oct;38(10):1816-23.

28 Bekaert L, Valable S, Lechapt-Zalcman E, Ponte K, Collet S, Constans JM, Levallet G, Bordji K, Petit E, Branger P, Emery E, Manrique A, Barré L, Bernaudin M, Guillamo JS. [18F]-FMISO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(8):1383-1392.

29 Norikane T, Yamamoto Y, Maeda Y, Kudomi N, Matsunaga T, Haba R, Iwasaki A, Hoshikawa H, Nishiyama Y. Correlation of (18)F-fluoromisonidazole PET findings with HIF-1α and p53 expressions in head and neck cancer: comparison with (18)F-FDG PET. Nucl Med Commun. 2014 Jan;35(1):30-5.

30 Mapelli P, Bettinardi V, Fallanca F, Incerti E, Compierchio A, Rossetti F, Coliva A, Savi A, Doglioni C, Negri G, Gianolli L, Picchio M. 18F-FAZA PET/CT in the Preoperative Evaluation of NSCLC: Comparison with 18F-FDG and Immunohistochemistry.Curr Radiopharm. 2018;11(1):50-57.

31 Kawai N, Lin W, Cao WD, Ogawa D, Miyake K, Haba R, Maeda Y, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T.Correlation between ^{18}F-fluoromisonidazole PET and expression of HIF-1α and VEGF in newly diagnosed and recurrent malignant gliomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Oct;41(10):1870-8.

Chapitre VI Synthèse et Perspectives

6.1 Données générales

L'ensemble des travaux présentés a pour objectif de répondre à la question de la place de l'imagerie fonctionnelle en radiothérapie externe pour les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés. L'objectif est donc de proposer une stratégie thérapeutique adaptée à l'imagerie par TEP en modifiant la dose et les volumes traités. Toutefois, le volume initial (GTV) et la dose à l'ensemble de ce GTV (60 à 66Gy) n'ont pas été rémis en cause dans ce travail. Ces derniers sont basés notamment sur les recommandations françaises. Dans les travaux présentés, nous avons essayé de définir plusieurs BTV d'intérêt selon le traceur utilisé et le moment auquel la TEP était réalisée (59).

La place de la TEP dans le staging des cancers bronchiques n'est plus à faire permettant de reclasser près de 30% des cancers. A noter que dans l'essai RTEP5, plus de 10% des patients devenaient métastatiques après 1 à 2 cures de chimiothérapie néoadjuvante et avant une potentielle radiothérapie. S'il n'est pas envisageable en pratique courante de multipler ce type d'examen, cela démontre la difficulté de sélectionner les patients pouvant réellement relever d'un traitement localisé et la nécessité d'avoir des délais courts entre le bilan initial et le traitement. C'est dans ce contexte, qu'en permettant de mieux sélectionner les patients pour des traitements localisés, la TEP a permis d'améliorer la survie des patients traités pour un stade localisé (63).

La TEP au FDG a également un intérêt démontré avant la radiothérapie pulmonaire afin de définir les volumes cibles avec une modification significative des paramètres de la radiothérapie permettant une meilleure définition de la tumeur primitive (en cas d'atélectasie). La TEP a également un intérêt pour mieux cibler l'irradiation des ganglions en évitant l'irradiation médiastinale prophylactique (selective nodal irradiation) de part sa bonne sensibilité (5,6) (Annexe 1 et 2). Il a été montré que l'irradiation ganglionnaire sélective permettait de réduire les volumes irradiés et donc de diminuer la dose d'irradiation à l'œsophage et au poumon normal (diminution de la toxicité), tout en offrant la possibilité d'un complément de dose de radiothérapie (boost). Par ailleurs, le fait de définir le volume tumoral et ganglionnaire macroscopique avec la TEP au FDG permet d'améliorer la reproductibilité de délinéation de ce volume cible entre les oncologues radiothérapeutes. Par conséquent, la TEP-FDG est en 2018 un standard dans la planification de la radiothérapie des cancers pulmonaires localement évolués. Sa place est également intéressante dans la prise en charge des cancers localisés notamment avant stéréotaxie afin d'éliminer une atteinte médiastinale qui contre-indiquerait le traitement. Dans le cas de ces tumeurs de faible volume et de mobilité importante, se pose alors la question de la TEP 4D (64,65).

De nombreuses études se sont intéressées aux méthodes de définition du volume tumoral macroscopique sur la TEP et de nombreux algorithmes ont été développés et/ou utilisés (pourcentage de la SUVmax, méthode statistique, méthode adaptative, etc.). À ce jour, aucune méthode n'a été clairement validée comme pouvant être utilisée en toute situation, notamment pour les petits volumes fonctionnels tumoraux et les faibles niveaux de fixation. Toutefois, pour des tumeurs de grande taille (correspondant à plus de trois fois la résolution spatiale de la TEP-tomodensitométrie)

avec un contraste important (SUVmax de plus de 5), la définition du volume tumoral macroscopique par un pourcentage de 40 % de la SUVmax est une méthode validée. Pour les tumeurs de petite taille (notamment les ganglions) et de faible contraste, les méthodes adaptatives ou statistiques (FLAB) semblent donner de meilleurs résultats que les méthodes manuelles, et sont de toute façon plus reproductibles.

La mesure de l'hétérogénéité intratumorale grâce à l'imagerie fonctionnelle par TEP permet d'envisager l'augmentation de dose via une « peinture ou sculpture de dose » ou « dose painting ». Ce dose painting peut en théorie être réalisé « by contour » (DPBC) ou « by number » (DPBN). Toutefois, les systèmes de délinéation utilisés pour la radiothérapie (systèmes de planification des traitements [TPS]) ne peuvent intégrer que des volumes (RT structure). Il faut donc nécessairement opérer une conversion du DPBN en isocontours compatibles avec le système de planification des traitements et les isocontours doivent être compatibles avec les contraintes technologiques de la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI). À ce jour, l'intérêt « séduisant » du « dose painting » guidé par l'imagerie fonctionnelle n'a pas été montré si ce n'est les données de l'essai RTEP5 (travail 2a et 2b) qui confirment la possibilité de cibler le volume hypoxique. Les données à 3 ans confirment le potentiel intérêt de l'augmentation de la dose au sein du volume défini par TEP-FMISO.

Enfin, pour ce cancer, il est important de noter que la TEP-FDG est souvent réalisée avant une chimiothérapie d'induction alors que la tomodensitométrie de mise en place est réalisée après cette chimiothérapie (et avant la radiothérapie). Ainsi, le repositionnement entre la TEP-FDG et la tomodensitométrie de mise en place est important, soit en utilisant des techniques de recalage numérique, soit au mieux en utilisant une tomodensitométrie et une TEP-TDM réalisées en position de traitement.

6.2 Les différentes stratégies envisageables

Envisager un complément de dose de radiothérapie doit permettre un meilleur taux de contrôle tumoral local. Cependant, l'étude récente prospective multicentrique de phase III du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (0617) a montré une diminution de la probabilité de survie globale de 29 à 19 mois chez des patients ayant reçu une dose de 74 Gy par rapport à ceux ayant reçu une dose standard de 60 Gy. Toutefois, cette étude a été réalisée sur une planification initiale utilisant majoritairement des tomodensitométries (61).

L'ensemble de ces informations tend à montrer qu'une augmentation de la dose est intéressante sous réserve de mieux cibler la radiothérapie. Cela constitue un apport potentiel important de l'imagerie fonctionnelle et ce travail essaie de définir les meilleures méthodes pour identifier les volumes fonctionnellement cibles.

Ainsi, l'équipe de Maastricht a montré que le volume le « plus » hypermétabolique (hotspot) visible sur la TEP au FDG préthérapeutique était le site de récidive tumoral local dans 70 % des cas (36). Nos travaux (travail 2) ont confirmé dans une série de 39 patients que le volume fonctionnel tumoral à 70 % du maximum de la standard uptake value (SUVmax) était majoritairement le site de récidive tumoral. Ces résultats suggèrent qu'une petite région hypermétabolique sur la TEP au FDG pourrait être identifiée et utilisée pour une augmentation plus focale de la dose de radiothérapie.

Deux essais de phases II/III d'augmentation de dose sur ce « hotspot » sur la TEP au FDG est en cours dans les cancers bronchiques (essai PET Boost NCT01024829 ; Pr De Rysscher) ainsi que l'essai canadien. Ces données ne sont toutefois pas confirmées par les données préliminaires récentes de l'essai PET BOOST (55).

Un deuxième moyen de mieux cibler la zone d'augmentation de la dose de radiothérapie est d'utiliser l'imagerie de l'hypoxie. En effet, il est clairement démontré qu'une tumeur hypoxique est radiorésistante. La TEP au fluoromisonidazole (FMISO) a été utilisée à partir des années 2000 pour les tumeurs de la base du crâne. De nombreux traceurs de l'hypoxie (imidazolés et non imidazolés) ont été développés (46). La TEP de l'hypoxie a également été utilisée dans le cancer rectal ou dans celui de la prostate. Ces études de faisabilité restent sur de faibles effectifs (moins de 30 patients) et aucune étude prospective de phase III n'a montré l'intérêt de l'utilisation de la TEP de l'hypoxie dans le bilan préthérapeutique de la radiothérapie si ce n'est l'analyse ancillaire du Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) avec le FMISO dans le traitement des cancers ORL (49). L'étude prospective multicentrique de phase II sur les cancers bronchiques (RTEP5 ; NCT01576796) a démontré la faisabilité d'une augmentation de la dose ciblée sur le volume hypoxique permettant d'obtenir des taux de survie sans récidive similaire entre les lésions hypoxiques et les lésions non hypoxiques et cela malgré un volume deux fois supérieur.

L'une des critiques faites à l'utilisation de la TEP de l'hypoxie est sa possible variabilité dans le temps, ce qui ne permettrait pas de définir un sous volume à risque. Ces données ont essentiellement été défendues à partir du papier de l'équipe de Nehmeh et al. (66). Dans ce travail portant sur 13 patients avec des cancers de la tête et du cou, moins de la moitié des patients avait une bonne reproductibillité entre deux TEP-FMISO à trois jours d'intervalle. Depuis plusieurs études ont pourtant démontré la bonne reproductibilité des traceurs de l'hypoxie tant pour les cancers de

la tête et du cou que les cancers bronchiques et cela avec l'utilisation du FMISO ou d'autres traceurs comme le HX4 (67,68,69). Notamment le travail de Grkovski et al. retrouvait avec deux TEP-FMISO à 1 à 2 jours d'intervalle une très bonne corrélation chez 10 patients pris en charge pour des cancers bronchiques (87). Ces données corroborent celles que nous avons obtenues chez 20 patients pris en charge par chirurgie pour des CBNPC en réalisant à 2 jours d'intervalle une TEP-FMISO et une TEP-FAZA (travail 7).

L'une des hypothèses alors défendues seraient que les données du métabolisme par TEP-FDG seraeint similaires aux données des traceurs de l'hypoxie. Cette hypothèse est soutenue par l'équipe de Bruxelles (55,56). Mais comme nous le démontrons dans les travaux 5, 6 et 7, il existe dans différences significatives entre l'imagerie de l'hypoxie et l'imagerie du métabolisme. En effet, dans le travail 5, nous montrons que s'il existe une bonne concordance des indices d'overlap, les autres indices de concordance sont faibles. De plus, cette discordance a un impact dosimétrique et par conséquent, augmenter la dose de radiothérapie sur le hotspot FDG pré-thérapeutique ne correspond pas à une augmentation de la dose au volume hypoxique défini par FMISO (travail 6). Dans ce même travail, nous confirmons par ailleurs qu'il est possible de cibler ces différents BTV sans impact délétère aux doses délivrées aux organes à risque. Enfin, dans un travail ultérieur (travail 7) réalisé sur une cohorte indépendante de patients opérés, il n'est pas rétrouvé de corrélation entre le SUVmax FDG et le SUVmax du FAZA ou du FMISO. D'autres travaux confirment cette discordance entre le FDG et le FMISO (40,70).

Toutefois, l'utilisation de la TEP de l'hypoxie reste limitée dans l'adaptation de la dose de radiothérapie chez des patients traités pour un CBNPC. Ceci peut s'expliquer pour le coût de cet examen, la difficulté de multiplier les imageries pré-thérapeutiques et l'absence de segmentation de référence comme nous avions pu le mettre en évidence dans le travail 1. Si les résultats précoses de RTEP5 (travail 2a) ont été publiés, nous restons en attente des résultats d'essai américain RTOG 1106 (NCT01507428, objectif principal prévu en juin 2019) et allemand HIL Trial (71).

La troisième modalité est d'augmenter la dose selon les données de TEP per-radiothérapie. En effet, il a été montré qu'il était possible de réaliser une TEP au FDG pendant la radiothérapie pulmonaire sans aucun artéfact. La période, au cours de laquelle la SUV et le volume fonctionnel diminuent de 50 % est aux alentours de 42 Gy de la radiothérapie pulmonaire, c'est-à-dire aux alentours de 5 semaines pour une radiothérapie normofractionnée de cinq séances de 2 Gy par semaine. Ce résultat a été montré pour les patients bénéficiant d'une radiothérapie seule ou d'une chimioradiothérapie, avec une diminution parallèle du métabolisme et du volume fonctionnel tumoral dans la tumeur primitive ou dans les ganglions. Plusieurs auteurs ont également montré l'intérêt pronostique de cette TEP au FDG perthérapeutique dans la prise en charge des cancers bronchiques. Les résultats de l'essai RTEP2 multicentrique sur 77 patients (RTEP2 ; NCT01261598), a confirmé l'impact pronostique de la TEP au FDG réalisée à 42 Gy de la chimioradiothérapie pulmonaire sur la probabilité de survie globale à 1 an (39). Dans cette étude, les patients qui avaient une SUVmax de plus de 5,3 à 42 Gy de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie pulmonaire étaient décédés pour 96 % à un an. Cela a amené la proposition de l'essai prospectif multicentrique dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (étude RTEP7-IFCT1402 ; NCT02473133 ; PHRC2014) visant à tester l'intérêt d'un complément de dose de radiothérapie avec redistribution de la dose basée sur la TEP au FDG réalisée à 42 Gy de la chimioradiothérapie. Cet essai est actuellement en cours.

D’autres études ont confirmé ces données confirmant l’intérêt d’un TEP FDG per-traitement. Certaines équipes suggérent même la possibilité d’une évaluation dès la première semaine de traitement (35).

Enfin, cette imagerie per-traitement semble pouvoir prédire également le risque de toxicité à distance via la fixation des tissus sains (72,73). En per-thérapeutique, les traceurs de l’hypoxie ou de la prolifération peuvent également être utiles pour prédire la réponse à la radiothérapie. Notre équipe avait démontré la faisabilité de TEP au FMISO ou au FLT à 4 semaines (74). Depuis, des données semblent montrer que la poursuite tumorale définie par FLT à deux semaines de traitement serait liée à une meilleure survie (75). L’impact de la variation de l’imagerie de l’hypoxie est plus mal connu mais une disparition de la fixation per-radiothérapie du FAZA semble liée à un meilleur pronostic (76). Il n’en reste pas moins que les données les plus fiables pour répondre à l’intérêt de l’imagerie fonctionnelle per-traitement restent celles liées au métabolisme (FDG) et que pour cela il sera important d’attendre les résultats de l’essai RTEP7.

Chapitre VII : Conclusion

L'imagerie par TEP-FDG est indispensable pour la prise en charge des cancers bronchiques et pour le traitement de radiothérapie. En plus de sélectionner correctement les patients pouvant relever d'un traitement localisé et de permettre une définition précise du volume tumoral, la TEP doit permettre de proposer des traitements personnalisés tant à partir des données de la TEP du métabolisme (FDG) que de l'hypoxie (FMISO) et cela de façon pré ou per-thérapeutique.

Les travaux présentés permettent de confirmer l'importance de l'hétérogénété de fixation du FDG afin d'identifier des zones à risque de récidives (travail 3), de proposer une méthode de segmentation pour les traceurs à faible contraste (Travail 1) ainsi que pour la fixation per-thérapeutique du FDG (trravail 4). Ces travaux préliminaires ont été indispensables à la mise en place de deux PHRC : RTEP5 qui propose dans le cadre d'une étude de phase 2 d'augmenter la dose au volume hypoxique défini par TEP-FMISO et RTEP7 qui évalue l'intérêt d'une TEP-FDG per-traitement. Les résultats cet essai multicentrique (RTEP5) sont présentés dans cette thèse sous forme de 2 articles, l'un reprenant la survie immédiate à 3 mois et l'autre la survie à distance (3 ans). Sagissant d'une étude de phase II, il est difficile d'identifier l'impact de la modification thérapeutique. Mais à la différence de l'étude du RTOG 0617, il n'a pas été retrouvé de toxicité majeure chez les patients ayant bénéficié d'une augmentation de la dose de radiothérapie sur le volume hypoxique. A 3 ans, cette augmentation de la dose semble même bénéfique avec une survie sans progression passant de 15,3 mois chez les patients traités à 66Gy versus 26,5 mois chez les patients avec augmentation de la dose de radiothérapie (70 à 86Gy) (Travaux 2a et 2b).

Les analyses ancillaires de cette étude se sont intéressées à la corrélation entre la fixation FDG et celle du FMISO. Dans le travail 5, nous avons pu identifier que le hotspot FDG était significativement différent de la zone hypoxique définie par FMISO. Cette différence a un impact dosimétrique sur les volumes cibles comme définie dans le travail 6. Ce travail in silico confirme par ailleurs la faisabilité d'une augmentation de la dose à un BTV spécifique sans augmentation de la dose aux organes à risque.

Enfin, les données de nos derniers travaux (travail 7) confirment la discordance entre la fixation du métabolisme et celle de l'hypoxie ainsi que la supériorité du FMISO par rapport au FAZA pour identifier les tumeurs bronchiques hypoxiques.

Chapitre VIII : Valorisation

8.1 Articles

8.1.1 Articles de synthèse

Radiothérapie guidée par l'image dans le cancer bronchique

Aboudaram A, Khalifa J, Massabeau C, Simon L, Hadj Henni A**, Thureau S.**

Cancer Radiother. 2018 Oct;22(6-7):602-607. 10.

Place de l'imagerie fonctionnelle dans la définition des volumes cible en cancérologie pulmonaire

Thureau S, Hapdey S, Vera P.

Cancer Radiother. 2016 Oct;20(6-7):699-704

Nouvelles modalités d'imagerie pour la radiothérapie : imagerie fonctionnelle et moléculaire

Vera P, **Thureau S.**

Cancer Radiother. 2015 Oct;19(6-7):538-42.

8.1.2 Articles originaux

8.1.2.1 Publiés

Prognostic Value of Post-Induction Chemotherapy 18F-FDG PET-CT in Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer Before (Chemo-) Radiation

Ganem J, **Thureau S**, Gouel P, Dubray B, Salaün M, Texte E, Vera P

Radiat Oncol. 2018 Nov 12;13(1):219.

FDG and FMISO PET-guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in lung cancer

Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Bohn P, Hapdey S, Gensanne D, Pirault N, Gouel P, Vera P

Radiat Oncol. 2018 Oct 23;13(1):208.

Phase II study of a radiotherapy total dose increase in hypoxic lesions identified by F-miso PET/CT in patients with non-small cell lung carcinoma [RTEP5 study].

Vera P, **Thureau S**, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Bohn P, Vermandel M, Hapdey S, Pallardy A, Mahé MA, Lacombe M, Boisselier P, Guillemard S, Olivier P, Beckendorf V, Salem N, Charrier N, Chajon E, Devillers A, Aide N, Danhier S, Denis F, Muratet JP, Martin E, Berriolo-Riedinger A, Kolesnikov-Gauthier H, Dansin E, Massabeau C, Courbon F, Farcy-Jacquet MP, Kotzki PO, Houzard C, Mornex F, Vervueren L, Paumier A, Fernandez P, Salaun M, Dubray B.

J Nucl Med. 2017 Mar 2. pii: jnumed.116.188367

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

Calais J, **Thureau S**, Modzelewski R, Dubray B, Vera P

JNM, 2015 Feb;56(2):196-203.

Interobserver Agreement of Qualitative Analysis and Tumor Delineation of FMISO and FLT PET-images in Lung Cancer

Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Fernandez P, Tessonnier L, Vervueren L, Cachin F, Berriolo-Riedinger A, Olivier P, Kolesnikov-Gautier H, Blagosklonov O, Bridji B, Devillers A, Collombier L, Courbon F, Gremillet E, Houzard C, Caignon JM, Roux J, Aide N, Brenot-Rossi I, Doyeux K, Dubray B, Vera P

JNM 2013 Sep;54(9):1543-50

8.1.2.2 Soumis

Comparison of hypermetabolic and hypoxic volumes by FDG and F-miso PET before radiotherapy in lung cancers.

Thureau S, Modzelewski R, Bohn P, Hapdey S, Gouel P, Dubray B, Vera P (per review)

Radiotherapy Boost in Patients with Hypoxic Lesions Identified by F-FMISO PET/CT in Non–small-cell Lung Carcinoma: Can We Expect a Better Survival Outcome without Toxicity? [RTEP5 study].

Vera P, Mihailescu SD, Lequesne J, Modzelewski R, Bohn P, Hapdey P, Dubray B, Chaumet-Riffaud P, Decazes P, **Thureau S**, and all investigators of RTEP5 study

8.2 Communications orales

Évaluation dosimétrique d'une augmentation de doses de radiothérapie dans le volume fonctionnel défini par la tomographie par émission de positons au fluoromisonidazole ou au fluorodésoxyglucose pour les cancers bronchiques non à petites cellules

S.Thureau, D.Gensanne, N.Pirault, R.Modzelewski, P.Gouel, E.Anger, S.Vincent, S.Hapdey, P.Bohn, B.Dubray, P.Vera

SFRO, 2017

TEP et planification en radiothérapie

Vera P, Giraud P, **Thureau S,** Gardin I

Hivernales de Médecine Ncléaire, 2017

Place de l'imagerie fonctionnelle dans la définition des volumes cible en cancérologie pulmonaire

Thureau S, Hapdey S, Vera P

SFRO, 2016

Place de l'imagerie fonctionnelle dans l'évaluation de la radiorésistance

Thureau S

TransOnco, Dijon, 2015

Workshop «Traitement, Analyse, Indexation en Imagerie du Vivant », Paris. 2015

Place de l'imagerie fonctionnelle en radiothérapie thoracique

Thureau S

Les lundis de l'enseignement, Caen. 2015

Réunion Scientifique – Département Radiothérapie IGR, Paris. 2015

Corrélation entre hotspot FDG et fixation F-miso dans les cancers Bronchiques non à petites cellules

Thureau S, Modzelewski R, Dubray B, Vera P

Cancéropole Nord Ouest, Axe 3, Lille. 2015

High FDG uptake areas on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemo-radiotherapy for locally advanced oesophageal cancer

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

Cancéropole Nord Ouest, Axe 3, Lille. 2015

8.3 Communications écrites

FDG and FMISO PET-guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in lung cancer

Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, Bohn P, Hapdey S, Gensanne D, Pirault N, Gouel P, Vera P

ESTRO, 2018

Étude de phase II sur l'efficacité et la tolérance d'une augmentation de dose de radiothérapie des lésions hypoxiques définies par TEP-scanographie au fluoromisonidazole chez les patients suivis par un cancer bronchique non à petites cellules

Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelwski R, Hapdey S, Mahé MA, Boisselier P, Beckendorf V, Salem N, Lerouge D, Dubray B, Vera P

SFRO. 2016 ***1er Prix Poster SFRO***

RTEP7-IFCT-1402 : un exemple de contrôle qualité « de qualité »

Thureau S, Modzelewski R, Hapdey S, Gouel P, Kirisli H, Dejean C, Lacornerie T, Lisbona A, Marchesi V, Vera P, Giraud P

SFRO. 2016

Corrélation entre hotspot FDG et fixation F-miso dans les cancers Bronchiques non à petites cellules

Thureau S, Modzelewski R, Dubray B, Vera P

3ème séminaire intercancéropôles Inca, Nantes. 2015

SFMN, La Rochelle. 2015

SFRO, Paris, 2015

Détermination des sites de récidives locales par TEP FDG dans les cancers broncho pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC).

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

Congrès National de la SFRO 2013

Chapitre IX

Annexe 1

Cancer Radiother. 2015 Oct;19(6-7):538-42. doi: 10.1016/j.canrad.2015.06.018. Epub 2015 Sep 3.

Benefits of functional imaging in radiotherapy.

Functional imaging with positron emission tomography (PET) is interesting to optimize radiotherapy planning, and probably to perform dose redistribution in many cancers. However, in 2015, fluorodeoxyglucose (FDG)-PET is validated only for therapy planning for lung cancer. The interest of dose painting, PET in non-lung cancers, the interest of other tracers (even PET hypoxia tracers), DW-MRI, and PET-MR for radiotherapy needs to be demonstrated in prospective multicentric phase III studies on large series of patients.

Annexe 2

Cancer Radiother. 2016 Oct;20(6-7):699-704. doi: 10.1016/j.canrad.2016.08.121. Epub 2016 Sep 7.

Role of functional imaging in the definition of target volumes for lung cancer radiotherapy

Functional imaging with positron emission tomography (PET) is interesting to optimize lung radiotherapy planning, and probably to deliver a heterogeneous dose or adapt the radiation dose during treatment. Only fluorodeoxyglucose (FDG) PET-computed tomography (CT) is validated for staging lung cancer and planning radiotherapy. The optimal segmentation methods remain to be defined as well as the interest of "dose painting" from pre-treatment PET (metabolism: FDG) or hypoxia (fluoromisonidazole: FMISO) and the interest of replanning based on pertherapeutic PET.

Annexe 3

Cancer Radiother. 2018 Oct;22(6-7):602-607. doi: 10.1016/j.canrad.2018.06.009. Epub 2018 Aug 10.

Image-guided radiotherapy in lung cancer

Image-guided radiotherapy takes place at every step of the treatment in lung cancer, from treatment planning, with fusion imaging, to daily in-room repositioning. Managing tumoral and surrounding thoracic structures motion has been allowed since the routine use of 4D computed tomography (4DCT). The integration of respiratory motion has been made with "passive" techniques based on reconstruction images from 4DCT planning, or "active" techniques adapted to the patient's breathing. Daily repositioning is based on regular images, weekly or daily, low (kV) or high (MV) energy. MRI and functional imaging also play an important part in lung cancer radiation and open the way for adaptative radiotherapy.

Chapitre X : Bibliographie

1 De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, Price A, Senan S.European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28(36):5301-10.

2 Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, Carette MF, Rosenwald JC, Cosset JM, Housset M, Touboul E. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Nov 1;48(4):1015-24.

3 Grills IS, Fitch DL, Goldstein NS, Yan D, Chmielewski GW, Welsh RJ, Kestin LL. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct 1;69(2):334-41.

4 Yuan S, Meng X, Yu J, Mu D, Chao KS, Zhang J, Zhong W, Yu Y, Wang J, Sun X, Yang G, Wang Y. Determining optimal clinical target volume margins on the basis of microscopic extracapsular extension of metastatic nodes in patients with non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mar 1;67(3):727-34.

5 Verellen D, Ridder MD, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. Nat Rev Cancer 2007;7:949–60.

6 De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, Belderbos J, Guckenberger M, Senan S; Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer.Radiother Oncol. 2017 Jul;124(1):1-10.

7 Giraud P, Yorke E, Jiang S, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. Cancer/Radiothérapie 2006;10:269–82.

8 Wolthaus JW, Sonke JJ, van Herk M, Belderbos JS, Rossi MM, Lebesque JV, Damen EM.Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 15;70(4):1229-38.

9 Rottmann J, Berbeco R. Using an external surrogate for predictor model training in real-time motion management of lung tumors. Med Phys 2014;41:121706.

10 Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 May 15;21(1):109-22.

11 Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Sep 1;45(2):323-9.

12 Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, Hurkmans CW, Timmerman R, Bezjak A, Bradley JD, Movsas B, Marsh L, Okunieff P, Choy H, Curran WJ Jr.Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 1;81(5):1442-57.

13 Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, Henning GT, Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Mar 1;55(3):724-35.

14 Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. E.D. Yorke, A. Jackson, K.E. Rosenzweig, L. Braban, S.A. Leibel, C.C. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Nov 1;63(3):672-82.

15 Giraud P, Cosset JM. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. Bull cancer, 91 (2004), pp. S147-S153

16 Ahn SJ, Kahn D, Zhou S, Yu X, Hollis D, Shafman TD, Marks LB. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Feb 1;61(2):335-47.

17 Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, Hellwig D, Niewald M, Ukena D, Kirsch CM, Sybrecht GW, Schnabel K.) 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jun 1;44(3)

18 Spratt DE, Diaz R, McElmurray J, Csiki I, Duggan D, Lu B, Delbeke D. Impact of FDG PET/CT on Delineation of the Gross Tumor Volume for Radiation Planning in Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Nucl Med. 2010 Apr;35(4):237-43.

19 Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y, Grès B, El Balaa H, Keraudy K, Kerrou K, Montravers F, Milleron B, Lebeau B, Talbot JN. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Dec 1;63(5):1432-41.

20 Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, Gatti GG, Huyskens DP, Kutcher GJ. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2000 Jun;55(3):317-24.

21 Søgaard R, Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L, Lassen U. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 May;38(5):802-9.

22 Giraud P, Elles S, Helfre S, De Rycke Y, Servois V, Carette MF, Alzieu C, Bondiau PY, Dubray B, Touboul E, Housset M, Rosenwald JC, Cosset JM. Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. Radiother Oncol. 2002 Jan;62(1):27-36.

23 Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lütolf UM, Steinert HC, Von Schulthess GK. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Nov 1;57(3):853-63.

24 Caldwell CB, Mah K, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, Ehrlich LE. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Nov 15;51(4):923-31.

25 Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, Mokhtar B, Goswami G, Kambam S, Abdel-Dayem H, Guirguis A, Ross P, Evola A. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Nov 15;63(4):1016-23.

26 Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I, Deurloo KE, Zijp LJ, Comans EF, Uitterhoeve AL, Rodrigus PT, Kramer GW, Bussink J, De Jaeger K, Belderbos JS, Nowak PJ, van Herk M, Rasch CR. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Feb 1;64(2):435-48.

27 Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3201-6.

28 Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Distexhe J, Poncelet AJ.Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 May;33(5):819-23.

29 Borst GR, Belderbos JS, Boellaard R, Comans EF, De Jaeger K, Lammertsma AA, Lebesque JV. Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2005 Jul;41(11):1533-41.

30 Xu X, Yu J, Sun X, Yang G, Li K, Fu Z, Han A, Zheng J.The prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake by using serial positron emission tomography and computed tomography in patients with stage III nonsmall cell lung cancer.Am J Clin Oncol. 2008 Oct;31(5):470-5.

31 Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, Scherpereel A, Mascaux C, Moreau M, Roelandts M, Alard S, Meert AP, Patz EF Jr, Lafitte JJ, Sculier JP; European Lung Cancer Working Party for the IASLC

Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol. 2008 Jan;3(1):6-12. Review

32 van Baardwijk A, Dooms C, van Suylen RJ, Verbeken E, Hochstenbag M, Dehing-Oberije C, Rupa D, Pastorekova S, Stroobants S, Buell U, Lambin P, Vansteenkiste J, De Ruysscher D. The maximum uptake of (18)F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1alpha and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2007 Jun;43(9):1392-8

33 Hicks RJ, Mac Manus MP, Matthews JP, Hogg A, Binns D, Rischin D, Ball DL, Peters LJ. Early FDG-PET imaging after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer: inflammatory changes in normal tissues correlate with tumor response and do not confound therapeutic response evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Oct 1;60(2):412-8.

34 Erdi YE, Macapinlac H, Rosenzweig KE, Humm JL, Larson SM, Erdi AK, Yorke ED. Use of PET to monitor the response of lung cancer to radiation treatment. Eur J Nucl Med. 2000 Jul;27(7):861-6.11

35 van Baardwijk A, Bosmans G, Dekker A, van Kroonenburgh M, Boersma L, Wanders S, Ollers M, Houben R, Minken A, Lambin P, De Ruysscher D. Time trends in the maximal uptake of FDG on PET scan during thoracic radiotherapy. A prospective study in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Radiother Oncol. 2007 Feb;82(2):145-52.

36 Aerts HJ, Bosmans G, van Baardwijk AA, Dekker AL, Oellers MC, Lambin P, De Ruysscher D. Stability of 18F-deoxyglucose uptake locations within tumor during radiotherapy for NSCLC: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Aug 1;71(5):1402-7.

37 Kong FM, Frey KA, Quint LE, Ten Haken RK, Hayman JA, Kessler M, Chetty IJ, Normolle D, Eisbruch A, Lawrence TS. A pilot study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans during and after radiation-based therapy in patients with non small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007 Jul 20;25(21):3116-23.

38 Gillham C, Zips D, Pönisch F, Evers C, Enghardt W, Abolmaali N, Zöphel K, Appold S, Hölscher T, Steinbach J, Kotzerke J, Herrmann T, Baumann M. Additional PET/CT in week 5-6 of radiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer as a means of dose escalation planning? Radiother Oncol. 2008 Sep;88(3):335-41.

39 Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, Ménard JF, Modzelewski R, Thureau S, Meyer ME, Jalali K, Bardet S, Lerouge D, Houzard C, Mornex F, Olivier P, Faure G, Rousseau C, Mahé MA, Gomez P, Brenot-Rossi I, Salem N, Dubray B. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Jun;41(6):1057-65.

40 Cherk MH, Foo SS, Poon AM, Knight SR, Murone C, Papenfuss AT, Sachinidis JI, Saunder TH, O'Keefe GJ, Scott AM. Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-Fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. J Nucl Med. 2006 47(12):1921-6.

41 Barendsen GW, Koot CJ, Van Kersen GR, Bewley DK, Field SB, Parnell CJ. The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 1966 10:317–327.

42 Hockel M, Schlenger K, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Hypoxia and radiation response in human tumors. Semin Radiat Oncol. 1996 6:3–9.

43 Gabalski EC, Adam M, Pinto H, Brown JM, Bloch DA, Terris DJ. Pretreatment and midtreatment measurement of oxygen tension levels in head and neck cancers. Laryngoscope. 1998 108:1856–1860.

44 Tatum JL, Kelloff GJ, Gillies RJ, et al. Hypoxia: importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. Int J Radiat Biol. 2006 82:699–757.

45 Thames HD, Schultheiss TE, Hendry JH, Tucker SL, Dubray BM, Brock WA. Can modest escalations of dose be detected as increased tumor control? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992 22(2):241-6.

46 [18F]Fluoromisonidazole. The MICAD Research Team. Molecular Imaging and Contrast Agent Database [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2010. 2005 Jul 18.

47 Chang J, Wen B, Kazanzides P, Zanzonico P, Finn RD, Fichtinger G, Ling CC.A robotic system for 18F-FMISO PET-guided intratumoral pO2 measurements. Med Phys. 2009 Nov;36(11):5301-9.

48 Gagel B, Piroth M, Pinkawa M, Reinartz P, Zimny M, Kaiser HJ, Stanzel S, Asadpour B, Demirel C, Hamacher K, Coenen HH, Scholbach T, Maneschi P, DiMartino E, Eble MJ. pO polarography, contrast enhanced color duplex sonography (CDS), [18F] fluoromisonidazole and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography: validated methods for the evaluation of therapy-relevant tumor oxygenation or only bricks in the puzzle of tumor hypoxia? BMC Cancer. 2007 Jun 28;7:113.

49 Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, Peters LJ; Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2098-104.

50 Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. Lancet. 1997 Jul 19;350(9072):161-5.

51 Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. Radiother Oncol. 1999 Aug;52(2):137-48.

52 Saunders MI, Rojas A, Lyn BE, Pigott K, Powell M, Goodchild K, Hoskin PJ, Phillips H, Verma N. Experience with dose escalation using CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) in non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1998 Nov;78(10):1323-8.

53 Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, Kepka L, Marschke G, Feltl D, Fietkau R, Budach V, Dunst J, Dziadziuszko R, Krause M, Zips D; CHARTWEL-Bronchus studygroup. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). Radiother Oncol. 2011 Jul;100(1):76-85

54 Graham MV, Pajak TE, Herskovic AM, Emami B, Perez CA. Phase I/II study of treatment of locally advanced (T3/T4) non-oat cell lung cancer with concomitant boost radiotherapy by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 83-12): long-term results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Feb 15;31(4):819-25

55 La Fontaine M, Vogel W, van Diessen J, van Elmpt W, Reymen B, Persson G, Westman G, De Ruysscher D, Belderbos J, Sonke JJ. A secondary analysis of FDG spatio-temporal consistency in the randomized phase II PET-boost trial in stage II-III NSCLC. Radiother Oncol. 2018 May;127(2):259-266.

56 Defraene G, La Fontaine M, van Kranen S, Reymen B, Belderbos J, Sonke JJ, De Ruysscher D. Radiation-Induced Lung Density Changes on CT Scan for NSCLC: No Impact of Dose-Escalation Level or Volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Nov 1;102(3):642-650.

57 Di Perri D, Lee JA, Bol A, Hanin FX, Janssens G, Labar D, Robert A, Sterpin E, Geets X. Correlation analysis of [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluoroazomycin arabinoside uptake distributions in lung tumours during radiation therapy. Acta Oncol. 2017 Sep;56(9):1181-1188.

58 Di Perri D, Lee JA, Bol A, Hanin FX, Janssens G, Labar D, Robert A, Sterpin E, Geets X.Evolution of [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluoroazomycin arabinoside PET uptake distributions in lung tumours during radiation therapy. Acta Oncol. 2017 Apr;56(4):516-524

59 Bekaert L, Valable S, Lechapt-Zalcman E, Ponte K, Collet S, Constans JM, Levallet G, Bordji K, Petit E, Branger P, Emery E, Manrique A, Barré L, Bernaudin M, Guillamo JS. [18F]-FMISO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(8):1383-1392.

60 Supiot S, Rousseau C, Dore M, Cheze-Le-Rest C, Kandel-Aznar C, Potiron V, Guerif S, Paris F, Ferrer L, Campion L, Meingan P, Delpon G, Hatt M, Visvikis D.Evaluation of tumor hypoxia prior to radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer using 18F-fluoromisonidazole PET/CT: a pilot study. Oncotarget. 2018 Jan 13;9(11):10005-10015.

61 Norikane T, Yamamoto Y, Maeda Y, Kudomi N, Matsunaga T, Haba R, Iwasaki A, Hoshikawa H, Nishiyama Y. Correlation of (18)F-fluoromisonidazole PET findings with HIF-1α and p53 expressions in head and neck cancer: comparison with (18)F-FDG PET. Nucl Med Commun. 2014 Jan;35(1):30-5.

62 Mapelli P, Bettinardi V, Fallanca F, Incerti E, Compierchio A, Rossetti F, Coliva A, Savi A, Doglioni C, Negri G, Gianolli L, Picchio M. 18F-FAZA PET/CT in the Preoperative Evaluation of NSCLC: Comparison with 18F-FDG and Immunohistochemistry.Curr Radiopharm. 2018;11(1):50-57.

63 Mac Manus MP, Everitt S, Bayne M, Ball D, Plumridge N, Binns D, Herschtal A, Cruickshank D, Bressel M, Hicks RJ. The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with mature survival data. Radiother Oncol. 2013 Mar;106(3):292-8.

64 Sindoni A, Minutoli F, Pontoriero A, Iatì G, Baldari S, Pergolizzi S. Usefulness of four dimensional (4D) PET/CT imaging in the evaluation of thoracic lesions and in radiotherapy planning: Review of the literature. Lung Cancer. 2016 Jun;96:78-86.

65 Chirindel A, Adebahr S, Schuster D, Schimek-Jasch T, Schanne DH, Nemer U, Mix M, Meyer P, Grosu AL, Brunner T, Nestle U. Impact of 4D-(18)FDG-PET/CT imaging on target volume delineation in SBRT patients with central versus peripheral lung tumors. Multi-reader comparative study. Radiother Oncol. 2015 Jun;115(3):335-41.

66 Nehmeh SA, Lee NY, Schröder H, Squire O, Zanzonico PB, Erdi YE, Greco C, Mageras G, Pham HS, Larson SM, Ling CC, Humm JL. Reproducibility of intratumor distribution of (18)F-fluoromisonidazole in head and neck cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jan 1;70(1):235-42.

67 Okamoto S1, Shiga T, Yasuda K, Ito YM, Magota K, Kasai K, Kuge Y, Shirato H, Tamaki N. High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by 18F-fluoromisonidazole PET for head and neck cancer. J Nucl Med. 2013 Feb;54(2):201-7.

68 Grkovski M, Schwartz J, Rimner A, Schöder H, Carlin SD, Zanzonico PB, Humm JL, Nehmeh SA. Reproducibility of 18F-fluoromisonidazole intratumour distribution in non-small cell lung cancer. EJNMMI Res. 2016 Dec;6(1):79.

69 Zegers CM, van Elmpt W, Szardenings K, Kolb H, Waxman A, Subramaniam RM, Moon DH, Brunetti JC, Srinivas SM, Lambin P, Chien D. Repeatability of hypoxia PET imaging using [^{18}F]HX4 in lung and head and neck cancer patients: a prospective multicenter trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Nov;42(12):1840-9. .

70 Sachpekidis C, Thieke C, Askoxylakis V, Nicolay NH, Huber PE, Thomas M, Dimitrakopoulou G, Debus J, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Combined use of (18)F-FDG and (18)F-FMISO in unresectable non-small cell lung cancer patients planned for radiotherapy: a dynamic PET/CT study. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Jan 15;5(2):127-42. eCollection 2015.

71 Askoxylakis V, Dinkel J, Eichinger M, Stieltjes B, Sommer G, Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Huber PE, Bischof M, Debus J, Thieke C. Multimodal hypoxia imaging and intensity modulated radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: the HIL trial. Radiat Oncol. 2012 Sep 14;7:157.

72 Bollineni VR, Widder J, Pruim J, Langendijk JA, Wiegman EM. Residual ^{18}F-FDG-PET uptake 12 weeks after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer predicts local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 15;83(4):e551-5.

.

73 Mac Manus MP, Ding Z, Hogg A, Herschtal A, Binns D, Ball DL, Hicks RJ. Association between pulmonary uptake of fluorodeoxyglucose detected by positron emission tomography scanning after radiation therapy for non-small-cell lung cancer and radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Aug 1;80(5):1365-71.

74 Vera P, Bohn P, Edet-Sanson A, Salles A, Hapdey S, Gardin I, Ménard JF, Modzelewski R, Thiberville L, Dubray B. Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with ^{18}F-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with ^{18}F-fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with ^{18}fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): a pilot study. Radiother Oncol. 2011 Jan;98(1):109-16.

75 Everitt S, Ball D, Hicks RJ, Callahan J, Plumridge N, Trinh J, Herschtal A, Kron T, Mac Manus M. Prospective Study of Serial Imaging Comparing Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET) and Fluorothymidine PET During Radical Chemoradiation for Non-Small Cell Lung Cancer: Reduction of Detectable Proliferation Associated With Worse Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):947-955. .

76 Trinkaus ME1, Blum R, Rischin D, Callahan J, Bressel M, Segard T, Roselt P, Eu P, Binns D, MacManus MP, Ball D, Hicks RJ. Imaging of hypoxia with 18F-FAZA PET in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with definitive chemoradiotherapy. J Med Imaging Radiat Oncol. 2013 Aug;57(4):475-81.