

LISTE DES ABREVIATIONS

cc : Centimètre cube

CT : Chimiothérapie

FLAB : Algorithme *Fuzzy Locally Adaptative Bayesian*

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MATV : Volume Tumoral Métaboliquement Actif

mm : millimètres

OSEM : Algorithme de reconstruction itérative

RT-CT: Radio-chimiothérapie

SUV max : *Maximum Standard Uptake Value* : valeur de fixation normalisée maximale

SUV mean : *Mean Standard Uptake Value* : valeur de fixation normalisée moyenne

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TEP-FDG : Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluorodesoxyglucose

TL : *Functional Tumor Length* : le plus grand axe de la fixation

TLG : *Total Lesion Glycolysis* : produit du MATV et du SUV mean

PLAN

INTRODUCTION	12
PATIENTS ET METHODE	14
RESULTATS	17
DISCUSSION	20
CONCLUSION.....	24
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	25
TABLE DES MATIERES	32

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage nécessite une prise en charge pluridisciplinaire (gastro-entérologue, chirurgien, oncologue médical et oncologue radiothérapeute). Pour les formes non-opérables, la radio-chimiothérapie (RT-CT) exclusive est le traitement de référence (1,2).

Pour les maladies localement avancées, l'association de RT-CT néoadjuvante suivie d'une résection chirurgicale donne des résultats intéressants, mais ces traitements doivent être réalisés dans des centres experts traitant un volume suffisant de patients (3–5). Dans ces formes localement avancées, la stratégie optimale est encore débattue. D'un côté, deux essais randomisés de phases 3 sont en faveur, chez les patients répondeurs, d'une équivalence entre la RT-CT exclusive et l'association RT-CT suivie d'une résection chirurgicale (6,7). La chirurgie ne se conçoit alors qu'en cas de rechute locale. D'un autre côté, certaines équipes estiment que la chirurgie, si elle est techniquement faisable, doit toujours être proposée en complément, même en cas de réponse complète à la RT-CT (8). Pour guider le choix de la stratégie thérapeutique, le bilan initial de la maladie est donc primordial.

L'écho-endoscopie est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégionale (9). L'atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique semble être un facteur pronostique (10). Cet examen opérateur-dépendant est parfois impossible en raison du caractère infranchissable de la lésion.

Une classification fondée sur l'utilisation de la tomodensitométrie (TDM) a été proposée (3). Le volume tumoral de la tumeur primitive œsophagienne défini sur la TDM ainsi que son hétérogénéité ont également été proposés comme facteurs pronostiques (11,12).

La tomographie par émission de positons au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), qui permet une meilleure détection des métastases à distance que le bilan standard, est une option dans le bilan initial du cancer de l'œsophage (13,14). Cependant, la méthode d'interprétation de la TEP n'est pas standardisée.

L'évaluation qualitative est une évaluation visuelle, subjective qui se résume le plus souvent à la détection d'une fixation et à la détermination de sa nature physiologique ou pathologique. Avec une évaluation quantitative, on cherche à chiffrer une caractéristique de l'image, ce qui a l'avantage théorique d'être plus robuste et reproductible. Dans ce contexte, le maximum *Standard Uptake Value* (SUV_{max}) est un indice aussi répandu que critiquable (15).

La plupart des autres approches de quantification en TEP sont fondées sur l'utilisation de mesures alternatives au SUV_{max} , comme par exemple le SUV_{peak} qui est défini comme la moyenne d'un petit nombre de voxels dans la tumeur (typiquement, la région de 1 cm³ de fixation la plus intense au sein de la tumeur), au lieu de n'en considérer qu'un seul (16).

La définition du volume tumoral métaboliquement actif (*Metabolically Active Tumor Volume* ou MATV) nécessite une segmentation des images TEP, étape pour laquelle de nombreuses méthodes ont été proposées (17) :

- d'un côté, il existe les méthodes de segmentation par seuillage : fixe (en pourcentage du SUV_{max} ou en valeur absolue du SUV) ou adaptatif (prenant en compte la fixation du fond environnant ou le SUV_{max}) (18,19) ;
- d'un autre côté, l'utilisation de méthodes plus avancées issues du domaine de la segmentation d'images possède le potentiel de fournir une segmentation automatique, robuste et reproductible, avec des dizaines de méthodes existantes ayant été adaptées et proposées pour la TEP (16,20).

Une fois le MATV déterminé, il est possible d'en extraire le SUV moyen (SUV_{mean}), le *Total Lesion Glycolysis* (TLG, défini comme le produit du MATV et du SUV_{mean}), le *Functional Tumor Length* (TL, défini comme le plus grand axe de la fixation) ou encore des mesures de l'hétérogénéité de la distribution du radiotraceur (21–23).

Une des méthodes de segmentation automatique du MATV, utilisée dans plusieurs études, est l'algorithme *Fuzzy Locally Adaptive Bayesian* (FLAB) (24–26).

Nous avons évalué la valeur pronostique de différents paramètres quantitatifs mesurés sur la TEP pré-thérapeutique dans une cohorte de patients traités pour un cancer de l'œsophage localisé à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, site Paul Papin.

PATIENTS ET METHODES

Patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique regroupant 83 patients consécutifs traités à visée curatrice de 2004 à 2010 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, site Paul Papin à Angers, et qui ont bénéficié d'une TEP-FDG pré-thérapeutique. La maladie était considérée comme locorégionale sur la TEP (atteinte ganglionnaire sus-claviculaire et/ou cœliaque, mais sans atteinte viscérale). Les patients étaient traités par une RT-CT exclusive, ou une RT-CT suivie d'une résection chirurgicale. Pour permettre une évaluation pronostique fiable, les patients présentant les critères suivants étaient exclus : comorbidités ne permettant pas une RT-CT concomitante, présence d'au moins une autre tumeur synchrone (ORL ou bronchique), mise en évidence sur la TEP d'une lésion métastatique.

Imagerie TEP

Les TEP/TDM au 18F-FDG étaient acquises sur une caméra hybride DISCOVERY ST (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA). Les acquisitions des données TEP 3D étaient réalisées 60 à 80 minutes après l'injection intraveineuse de 3 à 4 MBq/kg de 18F-FDG et s'étendaient du sommet du crâne à mi-cuisses. Les images étaient reconstruites avec l'algorithme de reconstruction itérative OSEM avec et sans correction d'atténuation utilisant la TDM, et des tailles de voxels de $3,91 \times 3,91 \times 3,27 \text{ mm}^3$. L'examen était réalisé chez les patients à jeun depuis au moins six heures. La glycémie capillaire était mesurée avant l'injection du radiotraceur. Afin d'éviter les fixations musculaires striées, les patients devaient observer une heure de repos strict après l'administration du traceur.

Critères pronostiques explorés

Des caractéristiques ont été relevées puis leur impact sur la survie a été analysé. Il s'agissait de :

- critères constitutifs : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC, dont la normale est entre 18 et 25 kg/m²),
- critères carcinologiques : localisation et histologie tumorale, stade TDM pré-thérapeutique selon la classification de Bosset, *et al.* (3), (seule la classification scanographique a été utilisée car un tiers des patients avait une tumeur infranchissable à l'écho-endoscopie),

- critères dérivés de la TEP-FDG :
 - le stade ganglionnaire dérivé de la classification TDM (N0 = pas d'atteinte ganglionnaire, N1 = atteinte ganglionnaire médiastinale, M1 = atteinte ganglionnaire sus-claviculaire et/ou cœliaque) (3),
 - la distance (en mm) entre la tumeur primitive et l'atteinte ganglionnaire la plus éloignée,
 - le *Maximum Standardized Uptake Value* (SUV_{max}),
 - le volume tumoral métaboliquement actif de la lésion primitive en centimètre cube (cc) défini à l'aide d'un logiciel de segmentation automatique implémentant l'algorithme FLAB ($MATV_{FLAB}$) (24) ou par méthode de seuillage adaptatif ($MATV_{seuil}$) : seuil de 3,5 pour un SUV_{max} inférieur à 10, de 5 pour un SUV_{max} entre 10 et 20, et de 6,5 pour un SUV_{max} supérieur à 20 (19,27),
 - le TLG ($MATV \times SUV_{mean}$) défini à partir du $MATV_{seuil}$ (TLG_{seuil}) et du $MATV_{FLAB}$ (TLG_{FLAB}).

L'impact du traitement a également été évalué (RT-CT exclusive versus associée à la chirurgie).

Analyse des images TEP

Le SUV_{max} , le $MATV_{seuil}$ et la distance entre la lésion primitive et l'atteinte ganglionnaire la plus distale étaient déterminés avec le logiciel KeosysTM. Le $MATV_{FLAB}$ était déterminé à l'aide du logiciel fourni par le LaTIM. Une région d'intérêt sur la lésion primitive oesophagienne était d'abord définie manuellement, puis la segmentation automatique par FLAB était réalisée (Figure 1).

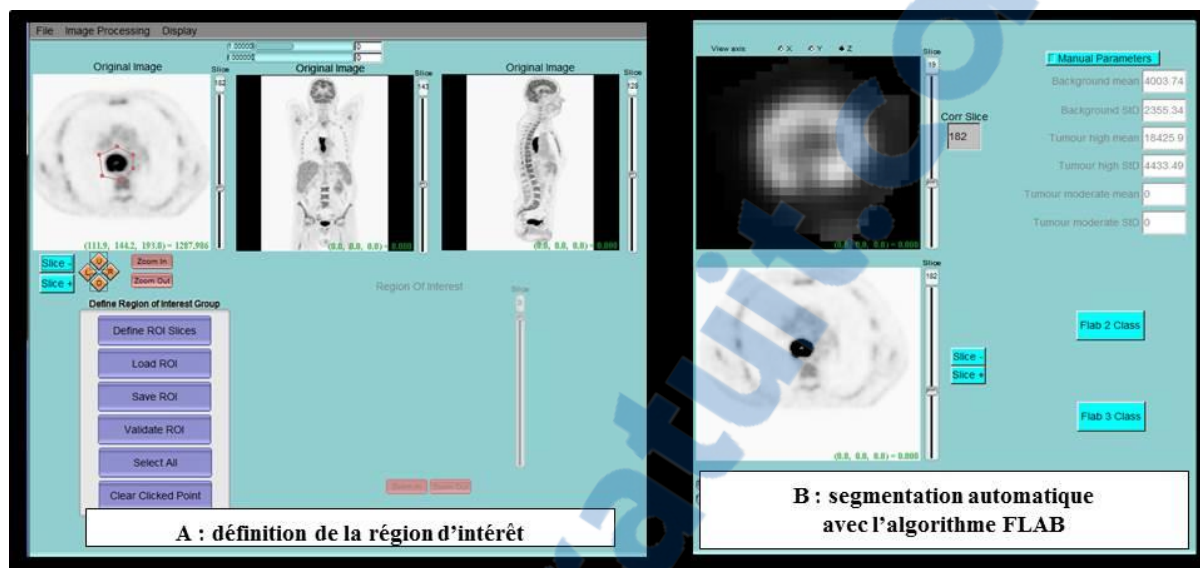


Figure 1 : Le logiciel FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian)

Analyse statistique

Les durées de survie étaient calculées à partir du début de la radiothérapie. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SAS version 9,1 (SAS Institut Inc., Cary, NA). La corrélation entre les paramètres était évaluée avec le test par rangs de Spearman. L'association entre la survie globale ou la survie spécifique (en censurant les décès qui n'étaient pas liés à une progression tumorale) et les critères évalués étaient déterminés avec un modèle de Cox. Les seuils utilisés pour binariser les variables étaient déterminés par l'utilisation de courbes *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Les analyses de groupe étaient réalisées avec les courbes de Kaplan-Meier et le log-rank test associé. Les facteurs pronostiques étaient considérés comme significatifs pour une p-value inférieure à 0,05.

RESULTATS

Patients et traitement

Les caractéristiques des 83 patients, de leur traitement et les données de la TEP sont présentées dans le tableau I. Vingt-neuf patients (35%) n'ont pas pu bénéficier d'une échographie.

Suivi et survie

Le suivi médian était de 21,8 mois (extrêmes (E) : 0,16 - 104). La survie globale médiane était de 22 mois (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 15,2 - 28,9). Au moment de l'analyse, 16 patients (16/83, soit 19,3%) étaient toujours vivants. Sur les 67 décès (67/83 soit 80,7%), 49 (49/83 soit 59%) étaient liés à une progression tumorale et 18 (21,6%) étaient en rapport à une autre cause : 8 décès (8/83, soit 9,6%) étaient liés à des pathologies intercurrentes (seconds cancers, infarctus, infections, etc.), 8 (8/83, soit 9,6%) dans les suites immédiates de la chirurgie, et 2 (2/83, soit 2,4%) dans les suites immédiates de la radio-chimiothérapie. Les survies à 1, 2 et 5 ans étaient respectivement de 70,7 % (IC95% : 59,6 - 79,3 %), 46 % (IC95% : 34,9 - 56,4 %) et de 20,7 % (IC95% : 11,9 - 31,2 %).

Facteurs pronostiques

En analyse univariée, aucun des facteurs testés n'avait un impact significatif sur la survie globale. En considérant qu'un quart des décès (18/67) n'était pas lié à une progression tumorale, nous avons étudié la survie spécifique. L'utilisation de courbes ROC a mis en évidence des seuils potentiels pour le SUV_{max} à 11,8, le $MATV_{seuil}$ à 10 cc, le $MATV_{FLAB}$ à 18 cc, le TLG_{FLAB} à 67 et le TLG_{seuil} à 142.

En analyse univariée, le $MATV_{FLAB}$, le TLG_{FLAB} et le TLG_{seuil} avaient chacun un impact statistiquement significatif sur la survie spécifique (respectivement $p=0,025$, $p=0,04$ et $p=0,04$). Aucun des autres facteurs n'était statistiquement significatif, notamment le SUV_{max} et le $MATV_{seuil}$ (respectivement $p=0,053$ et $p=0,1$). Les valeurs de $MATV$ et de TLG définies soit avec un seuil adaptatif soit avec $FLAB$ étaient fortement corrélées avec un coefficient de 0,91 ($p<0,0001$).

Tableau I : Caractéristiques de la population à l'inclusion (N=83).

¹ 46 patients avec atteinte ganglionnaire sur la TEP-FDG

Variables	Effectif (%)	Médiane (min-max)
Age		62 (43-82)
Sexe		
Homme	68 (82%)	
Femme	15 (18%)	
Body Masse Index		
< 18	7 (8%)	
Entre 18 et 25	42 (51%)	
> 25	34 (41%)	
Histologie		
Epidermoïde	74 (89%)	
Adénocarcinome	9 (11%)	
Localisation		
Tiers supérieur	19	
Tiers moyen	31	
Tiers inférieur	25	
Multifocal avec atteinte supérieure	2	
Multifocal sans atteinte supérieure	7	
Classification TNM		
T2	8 (10%)	
T3	73 (88%)	
T4	2 (2%)	
N0	8 (10%)	
N1	75 (90%)	
M0	77 (93%)	
M1	6 (7%)	
Traitement		
Radiochimiothérapie exclusive	53 (64%)	
Radiochimiothérapie puis chirurgie	30 (36%)	
Stade TEP		
N0 M0	37	
N1 M0	20	
N0 M1	8	
N1 M1	18	
Patients M1 sur la TEP	26	
atteinte sus-claviculaire	14	
atteinte coeliaque	11	
atteinte sus-claviculaire et coeliaque	1	
Distance tumeur-ganglion (mm)¹		41,5 (1-159)
SUV max		14,5 (3,7-37)
MATV FLAB (cc)		14,7 (1 102,6)
MATV seuil (cc)		14 (0,1-120)
TLG FLAB (cc)		76,2 (5-494)
TLG seuil (cc)		120,3 (0,4-1464)

En analyse multivariée, seul le $\text{MATV}_{\text{FLAB}}$ restait statistiquement significatif ($p=0,049$). Le $\text{MATV}_{\text{FLAB}}$ avec un seuil à 18 cc a permis de déterminer 2 groupes de patients avec des survies spécifiques significativement différentes ($p=0,025$) (Figure 2) :

- les patients ayant un $\text{MATV}_{\text{FLAB}}$ inférieur à 18 cc (51/83, 61,4 % des patients) avaient une survie spécifique médiane de 31,2 mois (IC95 : 21,7 - non atteint),
- les patients ayant un $\text{MATV}_{\text{FLAB}}$ supérieur à 18 cc (32/83, 38,6 % des patients) avaient une survie spécifique médiane de 20 mois (IC95 : 11,1- 228,9).

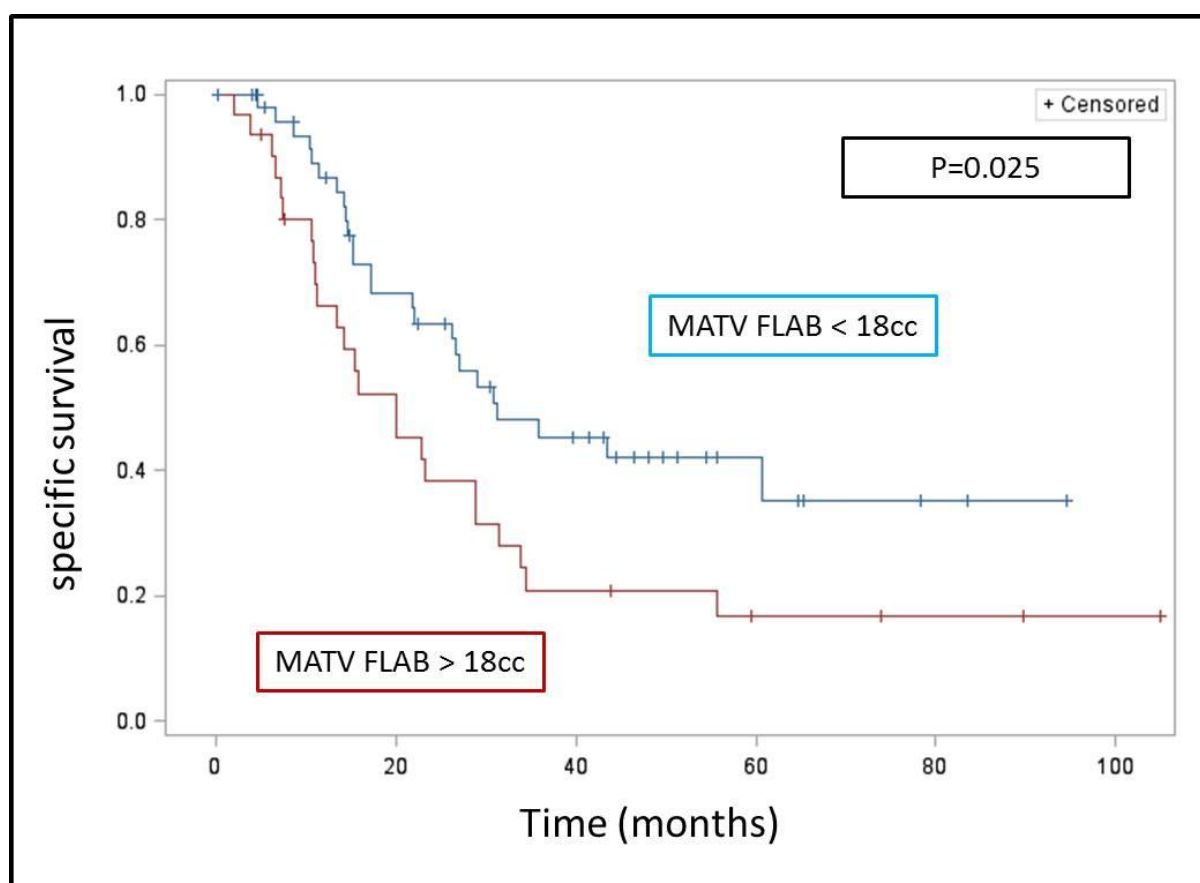


Figure 2 : Survie spécifique en fonction du MATV défini avec le logiciel FLAB

DISCUSSION

Limites de l'étude

Pour expliquer qu'aucun critère étudié n'a eu d'impact sur la survie globale, on peut avancer deux causes : d'une part, la faible taille de l'échantillon (83 patients), et d'autre part, le nombre important de décès non lié à une progression tumorale (21,6%). On peut noter que le suivi des patients était long, puisque seulement 16 patients (19,3 %) étaient toujours vivants au moment de l'analyse. Dans la mesure où un quart des décès (18/67) n'était pas lié à une progression tumorale (décès secondaires aux traitements et aux co-morbidités), nous avons estimé que la survie spécifique pouvait donner une information pertinente pour juger de la valeur des facteurs pronostiques étudiés. Le but de ce travail était ainsi de mettre en évidence les critères pronostiques qui semblent les plus intéressants et qui pourront être testés sur une population plus importante.

Quel critère pronostique sur la TEP pré-thérapeutique est pertinent?

Dans notre étude, c'est le MATV défini par FLAB qui est ressorti comme le facteur pronostique le plus intéressant : en analyse univariée c'est le paramètre qui semblait le plus significatif ($p=0,025$), et en analyse multivariée, c'est le seul paramètre qui est resté significatif ($p=0,049$). Avec un seuil de 18 cc, on peut discriminer deux groupes : un tiers des patients dont la médiane de survie spécifique est de moins de 20 mois et deux tiers des patients dont la médiane de survie spécifique est de 31 mois (Figure 2).

Ces résultats sont concordants avec quatre autres études dans lesquelles le MATV était un facteur pronostique significatif (19,25,26,28). Dans deux de ces études, le MATV était défini par le logiciel FLAB. Dans la première étude, le MATV_{FLAB} de la tumeur primitive de l'œsophage était un facteur prédictif de réponse à la RT-CT sur une cohorte de 50 patients (25). Dans la deuxième étude effectuée sur une cohorte de 45 patients, le MATV défini par FLAB avait un seuil de significativité meilleur qu'un seuillage adaptatif comme facteur pronostique sur la survie globale (26).

Dans notre étude, le SUV_{max} ne semble pas être le paramètre le plus fiable. Les données publiées sur le SUV_{max} sont contradictoires. Dans une étude portant sur 209 patients, Suzuki et al. ont retrouvé le SUV_{max} initial comme facteur pronostic indépendant (29). Dans une autre étude rétrospective intéressant 89 patients, la survie des patients à 4 ans avec un SUV_{max}

inférieur à 6,6 sur la TEP pré-thérapeutique était de 89% tandis qu'elle était de 31% pour ceux avec un SUV de plus de 6,6 (30). Cependant, dans une étude coréenne incluant 151 patients, le SUV_{max} et le MATV ont été comparés, et seul le MATV était un facteur pronostique indépendant (19). Dans une série rétrospective de 40 patients, le SUV_{max} pouvait aider à prédire la résécabilité mais n'était pas un facteur pronostic indépendant de survie (31).

On peut également rappeler que le SUV_{max} est un critère quantitatif qui présente des défauts (notamment un manque de reproductibilité) et, pour certains auteurs, son utilisation doit être abandonnée (15).

La segmentation du volume métabolique (MATV) est une étape fondamentale pour la quantification de l'imagerie TEP. Du MATV, on peut calculer d'autres paramètres, comme le TLG qui semble également être un critère intéressant. Une méthode de définition automatique du MATV telle que FLAB présente l'avantage d'une meilleure robustesse, quelque soient l'opérateur et/ou le matériel d'acquisition des images (32).

Intérêt d'un facteur pronostique : médecine adaptative ou « a priori » ?

Dans le concept de médecine adaptative, la stratégie thérapeutique est modifiée en cours de traitement en fonction de la réponse tumorale. La réponse à la RT-CT est classiquement évaluée dans les quatre à huit semaines après la fin du traitement. Cela pose un problème, car en cas de bonne réponse au traitement médical, un complément de dose en radiothérapie peut se discuter. Or, une irradiation en « split course » est moins efficace qu'un étalement standard (33). De plus, les résultats de la valeur de la TEP dans cette situation sont contradictoires, de même que les biopsies (34–36).

Dans ce contexte, disposer de facteurs pronostiques initiaux robustes peut aider à décider d'emblée de la stratégie thérapeutique (approche « a priori ») : soit la RT-CT exclusive, soit une stratégie multimodale avec RT-CT puis chirurgie. Cette approche « a priori » peut permettre d'optimiser la RT-CT et faciliter l'inclusion dans des essais. En cas de RT-CT exclusive, il n'y aura pas d'interruption de traitement, et on peut proposer une inclusion dans l'essai CONCORDE. En cas de RT-CT néoadjuvante à la chirurgie, la dose et le volume irradié peuvent être limités comme dans l'essai CROSS (4,37).

Une troisième approche est d'évaluer précocement après le début des traitements par RT-CT ou chimiothérapie (CT) la réponse au traitement avec la TEP-FDG. Cette approche adaptative précoce s'affranchirait des critiques formulées plus haut sur l'évaluation plusieurs semaines après la fin des traitements. Dans deux études qui ont évalué la TEP-FDG en court de RT-CT, la réponse métabolique précoce était un facteur prédictif de bonne réponse au traitement (38,39). Par contre, dans l'étude RTEP3 la diminution du MATV après 21 jours de RT-CT n'était pas un facteur pronostique significatif (40). Deux études ont évalué une stratégie de chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une évaluation par la TEP : la suite des traitements était alors décidée en fonction de la réponse métabolique (41, CALGB 80803). Cependant, ces stratégies expérimentales nécessitent d'autres études pour être validées. De plus, il faut disposer de critères quantitatifs fiables et reproductibles pour évaluer la tumeur en cours de traitement : le MATV semble un paramètre robuste pour cette approche.

TEP et planification en radiothérapie

Le volume tumoral œsophagien et les atteintes ganglionnaires associées peuvent parfois être difficiles à définir avec précision sur une TDM, même injectée. Le volume tumoral défini à partir du TEP-FDG s'est avéré plus proche de la vérité terrain, défini sur pièce histologique, que d'autres modalités d'imagerie (TDM et IRM) dans plusieurs types de cancer. On peut citer notamment : les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures, les adénocarcinomes du rectum, les carcinomes bronchiques non à petites cellules et les cancers de l'œsophage (42–46).

En plus d'une meilleure définition du volume tumoral, l'utilisation de la TEP améliore la reproductibilité et réduit la variabilité inter- et intra-utilisateur. Cette meilleure reproductibilité de la définition du volume cible avec l'utilisation de la TEP a notamment été mise en évidence pour les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures, les adénocarcinomes du rectum et les carcinomes bronchiques non à petites cellules (47–49). L'utilisation de la TEP permettrait une homogénéité des volumes traités, quelque soit l'opérateur, ce qui serait un avantage notamment dans le cadre d'essais thérapeutiques. Définir le volume tumoral sur la TEP est devenu essentiel en radiothérapie, mais il n'existe aucun standard ni aucune recommandation officielle (17). L'algorithme FLAB peut être une solution adaptée pour définir ces volumes cibles.

Dans le concept de *dose painting*, le volume irradié ne reçoit pas une dose homogène (50). La dose varie au sein du volume traité grâce à la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité, ce qui permet une escalade de dose dans certains sous-volumes tumoraux. Dans cette approche, la TEP pourrait permettre de définir des zones tumorales qui nécessiteraient une dose de radiation plus élevée, soit dès le bilan initial, soit en cours de traitement (40,51). Dans notre étude, nous avons utilisé la segmentation FLAB uniquement de façon binaire (tumeur versus bruit de fond). Toutefois l'algorithme FLAB offre également la possibilité de définir plusieurs régions d'intérêt dans une tumeur hétérogène en fonction de l'intensité de fixation.

CONCLUSION

En TEP-FDG, le MATV initial défini avec l'algorithme de segmentation automatique FLAB semble être un facteur pronostique pertinent qui doit être évalué sur une plus grande cohorte.

L'intégration à la radiothérapie des volumes segmentés par FLAB pourrait également être étudiée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al., Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and UNICANCER-GI Group. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):305–14.
2. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992 Jun 11;326(24):1593–8.
3. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiet E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997 Jul 17;337(3):161–7.
4. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al., CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2074–84.
5. Crehan G, Bonnetain F, Peignaux K, Truc G, Blanchard N, Rat P, et al. Preoperative radiochemotherapy for resectable localised oesophageal cancer: a controversial strategy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Sep;75(3):235–42.
6. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Apr 1;25(10):1160–8.
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2310–7.
8. Piessen G, Messager M, Mirabel X, Briez N, Robb WB, Adenis A, et al. Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study. *Ann Surg.* 2013 Nov;258(5):793–9; discussion 799–800.
9. Tio TL, Coene PP, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology.* 1990 Aug;37(4):376–81.
10. Burtin P, Bouché O, Giovannini M, Pelletier M, Conroy T, Ruget O, et al. Endoscopic ultrasonography is an independent predictive factor of prognosis in locally advanced esophageal cancer. Results from the randomized FFCD 9102 study from the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2008 Mar;32(3):213–20.

11. Créhange G, Bosset M, Lorchel F, Fabrice L, Buffet-Miny J, Dumas JL, et al. Tumor volume as outcome determinant in patients treated with chemoradiation for locally advanced esophageal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006 Dec;29(6):583–7.
12. Ganeshan B, Skogen K, Pressney I, Coutroubis D, Miles K. Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival. *Clin Radiol*. 2012 Feb;67(2):157–64.
13. Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12;98(3):547–57.
14. Thésaurus National de Cancérologie Digestive
15. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1995 Oct;36(10):1836–9.
16. Velasquez LM, Boellaard R, Kolia G, Hayes W, Hoekstra OS, Lammertsma AA, et al. Repeatability of 18F-FDG PET in a multicenter phase I study of patients with advanced gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2009 Oct;50(10):1646–54.
17. Hatt M, Boussion N, Cheze-Le Rest C, Visvikis D, Pradier O. [Metabolically active volumes automatic delineation methodologies in PET imaging: review and perspectives]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2012 Feb;16(1):70–81; quiz 82, 84.
18. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rübe C, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 Aug;46(8):1342–8.
19. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):115–22.
20. Foster B, Bagci U, Mansoor A, Xu Z, Mollura DJ. A review on segmentation of positron emission tomography images. *Comput Biol Med*. 2014 Jul;50:76–96.
21. Foley KG, Fielding P, Lewis WG, Karran A, Chan D, Blake P, et al. Prognostic significance of novel ¹⁸F-FDG PET/CT defined tumour variables in patients with oesophageal cancer. *Eur J Radiol*. 2014 Jul;83(7):1069–73.
22. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Pradier O, Visvikis D. Robustness of intratumour ¹⁸F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct;40(11):1662–71.
23. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges J-P, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images

- predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2011 Mar;52(3):369–78.
24. 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 Jun;28(6):881–93.
 25. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline ^{18}F -FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Sep;38(9):1595–606.
 26. Hatt M, Visvikis D, Albarghach NM, Tixier F, Pradier O, Cheze-le Rest C. Prognostic value of ^{18}F -FDG PET image-based parameters in oesophageal cancer and impact of tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jul;38(7):1191–202.
 27. Hatt M, Visvikis D. Defining radiotherapy target volumes using ^{18}F -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 Dec 1;78(5):1605.
 28. Lemarignier C, Di Fiore F, Marre C, Hapdey S, Modzelewski R, Gouel P, et al. Pretreatment metabolic tumour volume is predictive of disease-free survival and overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2008–16.
 29. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, Macapinlac HA, Welsh J, Lin SH, et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Cancer*. 2011 Nov 1;117(21):4823–33.
 30. Cerfolio RJ, Bryant AS. Maximum standardized uptake values on positron emission tomography of esophageal cancer predicts stage, tumor biology, and survival. *Ann Thorac Surg*. 2006 Aug;82(2):391–4; discussion 394–5.
 31. Van Westreenen HL, Plukker JTM, Cobben DCP, Verhoogt CJM, Groen H, Jager PL. Prognostic value of the standardized uptake value in esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Aug;185(2):436–40.
 32. Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr;38(4):663–72.
 33. Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'guyen TD, Mirabel X, Marchal C, et al., Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4895–901.
 34. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response

after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):66–76.

35. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4714–21.
36. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, Tang LH, Ilson DH, Minsky BI, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):764–7.
37. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Feb 10;32(5):385–91.
38. Seol KH, Lee JE. PET/CT planning during chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol J*. 2014 Mar;32(1):31–42.
39. Wieder HA, Brücher BLD, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):900–8.
40. 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 Sep;40(9):1345–55.
41. Zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T, Geinitz H, Langer R, Becker K, et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2011 Aug;52(8):1189–96.
42. Daisne J-F, Duprez T, Weynand B, Lonnew M, Hamoir M, Reyckers H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology*. 2004 Oct;233(1):93–100.
43. Buijsen J, van den Bogaard J, Janssen MHM, Bakers FCH, Engelsman S, Öllers M, et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011 Feb;98(2):270–6.
44. 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 Jul 1;68(3):771–8.

45. Han D, Yu J, Yu Y, Zhang G, Zhong X, Lu J, et al. Comparison of (18)F-fluorothymidine and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in delineating gross tumor volume by optimal threshold in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1235–41.
46. Zhong X, Yu J, Zhang B, Mu D, Zhang W, Li D, et al. Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jan 1;73(1):136–41.
47. Geets X, Daisne J-F, Arcangeli S, Coche E, De Poel M, Duprez T, et al. Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: comparison between CT-scan and MRI. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2005 Oct;77(1):25–31.
48. Buijsen J, van den Bogaard J, van der Weide H, Engelsman S, van Stiphout R, Janssen M, et al. FDG-PET-CT reduces the interobserver variability in rectal tumor delineation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Mar;102(3):371–6.
49. Fox JL, Rengan R, O'Meara W, Yorke E, Erdi Y, Nehmeh S, et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 May 1;62(1):70–5.
50. Supiot S, Lisbona A, Paris F, Azria D, Fenoglietto P. ["Dose-painting": myth or reality?]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Oct;14(6-7):554–62.
51. 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 May;42(6):858–67.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le logiciel FLAB (Fuzzy Locally Adaptative Bayesian).....	16
Figure 2 : Survie spécifique en fonction du MATV défini avec le logiciel FLAB	19

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques de la population à l'inclusion (N=83).	18
---	----

TABLE DES MATIERES

COMPOSITION DU JURY	6
REMERCIEMENTS	7
LISTE DES ABREVIATIONS	10
PLAN	11
INTRODUCTION	12
PATIENTS ET METHODES	14
Patients	14
Imagerie TEP.....	14
Critères pronostiques explorés	14
Analyse des images TEP	15
Analyse statistique.....	16
RESULTATS	17
Patients et traitement	17
Suivi et survie	17
Facteurs pronostiques	17
DISCUSSION.....	20
Limites de l'étude	20
Quel critère pronostique sur la TEP pré-thérapeutique est pertinent?	20
Intérêt d'un facteur pronostique : médecine adaptative ou « a priori » ?	21
TEP et planification en radiothérapie	22
CONCLUSION	24
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	25
LISTE DES FIGURES	30
LISTE DES TABLEAUX	31
TABLE DES MATIERES.....	32