



HAL
open science

Textural analysis in FDG PET of locally advanced non-small cell lung cancer: Prognostic value of entropy

Abdenasser Moubtakir, J. Chrusciel, Paul Lalire, K. El Farsaoui, A. Legendre, A. Debreuve, M. Dewolf, D. Huglo, G. Petyt, David Morland, et al.

► To cite this version:

Abdenasser Moubtakir, J. Chrusciel, Paul Lalire, K. El Farsaoui, A. Legendre, et al.. Textural analysis in FDG PET of locally advanced non-small cell lung cancer: Prognostic value of entropy. Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique, 2020, 44 (1), pp.18-25. 10.1016/j.mednuc.2019.09.001 . hal-02478354

HAL Id: hal-02478354

<https://hal.science/hal-02478354>

Submitted on 22 Aug 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Analyse texturale en TEP au FDG des cancers pulmonaires non à petites cellules de
stade localement avancé : valeur pronostique de l'entropie**

**Textural analysis in FDG PET of locally advanced non-small cell lung cancer:
prognostic value of entropy**

Abdenasser Moubtakir¹, Jan Chrusciel¹, Paul Lalire¹, Khadija El Farsaoui¹, Alexandre Legendre⁶, Adeline Debreuve¹, Maxime Dewolf⁴, Damien Huglo⁵, Gregory Petyt⁶, David Morland¹²³, Sébastien Dejust¹, Dimitri Papathanassiou¹²³

¹Unité de Médecine Nucléaire, Institut Jean Godinot, Reims; ² Laboratoire de Biophysique, Université de Reims-Champagne Ardenne; ³CRESTIC EA 3804, Reims; ⁴ Service Pneumologie, CHU hôpital Maison-Blanche, Reims; ⁵Univ Lille, CHU Lille, Inserm U1189 OncoTHAI; ⁶CHU Lille, Médecine Nucléaire, Hôpital Salengro, Lille, France.

Auteur correspondant Abdenasser MOUBTAKIR
Institut Jean Godinot, 1 rue du général Koenig
51100, Reims, France
amoubtakir@gmail.com

Résumé

Introduction : Dans le contexte actuel de médecine personnalisée, l'analyse texturale se révèle être prometteuse dans l'évaluation pronostique des néoplasies. Cependant, l'absence de standardisation et la multitude des paramètres de texture limitent la reproductibilité des études de radiomique et constituent un obstacle à l'introduction de l'analyse texturale dans la pratique clinique. Notre étude évaluait le caractère pronostique de l'entropie en TEP/TDM au ¹⁸F-FDG dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés.

Méthode : Les patients ayant bénéficié d'une TEP/TDM au ¹⁸F-FDG pour bilan d'extension d'une néoplasie pulmonaire entre septembre 2015 et avril 2017 dans 2 centres ont été inclus pour extraire les paramètres TEP conventionnels (SUVmax, MTV) et l'entropie (entropy GLCM). Une analyse rétrospective des dossiers des patients a été réalisée sur 24 mois pour déterminer la survie sans progression et la survie globale. **Résultats :** Au total, 42 patients ont été inclus. La survie sans progression était significativement corrélée à l'entropie sur les analyses univariée et multivariée pour un seuil de 8,4 avec un hazard ratio à 3,04 (IC 95% 1,13 – 8,16) (p=0,03), de même que le MTV (p<0,001). Il n'a pas été mis en évidence d'association significative sur la survie globale. **Conclusion :** Ces résultats renforcent la validité externe et la robustesse de l'entropie mesurée sur la TEP au FDG pré thérapeutique en tant que facteur pronostique indépendant de la survie sans progression à 2 ans chez les patients atteints d'un CBNPC de stade localement avancé, en plus des paramètres TEP conventionnels.

Tomographie par émission de positons au fluorodeoxyglucose ; Radiomique ; Hétérogénéité ; Cancer broncho-pulmonaire ; Analyse texturale

Abstract

Introduction: In the current context of personalized medicine, textural analysis promises to be an accurate approach of cancer prognosis. The lack of standardization and the multitude of textural indices limited radiomics studies reproducibility as an obstacle of introduction of textural analysis into clinical practice. Our study assessed the prognostic value of entropy in 18F-FDG PET/CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Method:** Patients who performed 18F-FDG PET/CT for lung cancer staging between September 2015 and April 2017 in 2 hospitals were included for conventional and textural PET parameters extraction. A retrospective analysis of patient was performed over 24 months to determine the progression-free survival and overall survival. **Results:** Forty-two patients were included. Progression-free survival was significantly correlated with entropy on multivariate regression (cut-off at 8.4) with a hazard ratio of 3.04 (95% CI 1.13-8.16) ($p = 0.03$), as MTV ($p < 0.001$). Neither conventional PET parameters nor entropy was a significant association with overall survival. **Conclusion:** These results confirmed the external validity and robustness of FDG PET entropy as an independent prognostic factor of progression-free survival in patients with locally advanced NSCLC, in addition to Conventional PET.

Fluoro deoxy glucose positron emission tomography ; Radiomics ; Heterogeneity ; lung cancer ; textural analysis

1 Introduction

Le cancer pulmonaire est la principale cause de décès par cancer en France et dans le monde, le tabac figurant comme le principal facteur de risque [1,2]. Les derniers chiffres des autorités sanitaires françaises projetaient sur l'année 2017 une incidence et une mortalité estimées respectivement à 32 260 et 20 815 [1]. Grâce au diagnostic de plus en plus précoce et aux avancées thérapeutiques récentes, la mortalité chez les hommes est en baisse, contrastant avec une augmentation significative de l'incidence et de la mortalité chez les femmes, principalement due à l'augmentation du nombre de fumeuses. Bien que le pronostic du cancer du poumon reste péjoratif avec une survie moyenne à 5 ans de 15% [3], l'espérance de vie est très variable selon le stade, le sous-type histologique et le profil moléculaire [3,4]. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent environ 85% des cancers du poumon [3,5]. La classification TNM des cancers du poumon est primordiale car elle guide dans la prise en charge [6] et permet de stratifier le risque pronostique [7]. En janvier 2017, la 8e édition de la stadification des cancers pulmonaires a été proposée comme nomenclature TNM par l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) et résumée par Detterbeck et al [8]. La classification des cancers du poumon peut être établie de manière précise par les examens d'imagerie, notamment par la TEP/TDM au 18F-FDG qui est recommandée pour le bilan d'extension des CBNPC en l'absence de localisation à distance avérée [9]. Trente pour cent des cancers du poumon sont diagnostiqués au stade localement avancé (stade III de la classification TNM) [3]. Il constitue un groupe hétérogène de degré d'atteinte tumorale pulmonaire et/ou ganglionnaire variable [8]. Les divers sous-types histologiques et moléculaires, les caractéristiques intrinsèques des patients et les spécificités locales des pratiques [10], conduisent à personnaliser la prise en charge en combinant les modalités thérapeutiques. Cette personnalisation nécessite de multiplier l'analyse des facteurs

pronostiques afin de déterminer la meilleure option thérapeutique compte tenu du risque de récurrence précoce.

Plusieurs études récentes menées sur différents cancers ont montré un intérêt pronostique de l'hétérogénéité mutationnelle intra-tumorale, permettant de prédire la résistance au traitement ou la progression de la maladie [11–13], en particulier dans le cancer du poumon [14]. Même si cela n'a pas été démontré formellement, on peut supposer que l'hétérogénéité en imagerie peut traduire la présence d'une hypoxie (hypermétabolique) et de nécrose (hypométabolique) et, éventuellement, une part de l'hétérogénéité mutationnelle tumorale sous-jacente. Il en résulte ces dernières années un intérêt grandissant pour l'analyse texturale en imagerie, notamment en TEP/TDM, en tentant d'évaluer cette hétérogénéité tumorale de manière non invasive et reproductible à l'aide de logiciels d'analyse post-traitement. Cependant, l'absence de standardisation et l'utilisation de différents logiciels limitent la reproductibilité des études de radiomique et constituent un obstacle à l'introduction de l'analyse texturale dans la pratique clinique. De plus, il existe de multiples paramètres de texture en TEP/TDM au 18F-FDG mais peu d'indices semblent robustes. Cependant, plusieurs études suggèrent que les CBNPC les plus hétérogènes en TEP/TDM au 18F-FDG sont plus agressifs et associés à un pronostic péjoratif [15–18B] sous réserve de biais méthodologiques récurrents et, à ce jour, l'entropie (entropy GLCM : gray level co-occurrence matrix) se révèle être l'un des indices les plus pertinents dans l'évaluation pronostique des néoplasies [19–21A].

2 Matériels et Méthodes

2.1 Population

Les patients ayant bénéficié d'une TEP/TDM au 18F-FDG, adressés pour caractérisation de lésion pulmonaire ou bilan d'extension d'une néoplasie pulmonaire entre septembre 2015 et avril 2017 répartis sur 2 centres français, ont été rétrospectivement analysés.

Les critères d'inclusion étaient :

- 1) patients adultes,
- 2) TEP/TDM au 18F-FDG réalisée avant le début du traitement,
- 3) cancer bronchique non à petites cellules prouvé histologiquement,
- 4) stade localement avancé selon la classification internationale.

Les critères d'exclusion étaient :

- 1) autre histologie tumorale (cancer pulmonaire à petites cellules) ou cause inflammatoire ou infectieuse des lésions,
- 2) volume métabolique de la lésion principale inférieur à 2 ml,
- 3) autre cancer actif,
- 4) refus du patient.

Une analyse rétrospective des dossiers de patients a été réalisée sur les 24 mois suivant la date de la TEP/TDM au 18F-FDG initiale pour déterminer l'apparition d'une rechute, d'une progression tumorale (survie sans progression : SSP) ou d'un décès (survie globale : SG). Les informations recueillies comportaient également l'âge, le sexe, le statut OMS, le type histologique, le TNM, le stade et les lignes thérapeutiques. Les données ont été anonymisées pour l'analyse. Les patients ont bénéficié d'une prise en charge médico-chirurgicale conforme aux recommandations, après réunion de concertation multidisciplinaire d'oncologie. Les patients ont été suivis régulièrement sur le plan clinique et paraclinique par leur oncologue

réfèrent. La stadification TNM était définie sur la base de la 8^e édition de la classification des tumeurs pulmonaires par l'IASLC à partir des analyses de la pièce opératoire chez les patients opérés (pTNM) ou à partir de l'imagerie (cTNM). L'étude a été enregistrée auprès de la CNIL sous le numéro MR 2215060319.

2.2 Analyse des images TEP

Les acquisitions TEP/TDM au 18F-FDG étaient réalisées suivant les dernières recommandations (version 2.0) de l'association européenne de médecine nucléaire [22] soit : acquisition de la racine des cuisses au vertex, 60 min après l'injection intraveineuse de 18F-FDG. Les patients devaient être à jeun au moins 4 heures avant l'injection et avoir une glycémie adéquate (<200mg/dL) au moment de l'examen. Les acquisitions ont été réalisées dans 2 centres différents ayant des caméras TEP différentes (**Tableau 1**).

Les images TEP ont été corrigées d'atténuation à partir des données du scanner. Il n'y avait pas de correction de l'effet volume partiel ou des mouvements respiratoires.

Les paramètres TEP conventionnels SUVmax, SUVmin (SUV minimale), MTV (volume métaboliquement actif au-delà de 40% du SUVmax) et l'entropie max (entropyGLCM de la lésion principale) ont été mesurés à partir du logiciel Lifex[®] (www.lifex.org) [23] selon le protocole suivant :

- 1) Tracé semi-automatique d'un volume d'intérêt sur chaque cible (lésions pulmonaires et adénopathies médiastino-hilaires et sus-claviculaires homolatérales), avec un seuillage à 40% de la SUVmax [24].
- 2) Traitement textural conforme aux recommandations établies par Orhac et al [25] et the Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI)[26].

a) Ré-échantillonnage des SUV sur 64 niveaux de gris suivant la formule suivante :

$$R(x) = (64 \times \frac{I(x) - SUV_{inf}}{SUV_{sup} - SUV_{inf}})$$

- R(x)= niveau de gris du voxel x. Les valeurs de R(x) supérieures à 64 sont fixées à 64.
- I(x)= intensité en SUV du voxel x avant ré-échantillonnage
- SUV_{inf} et SUV_{sup} ont été fixés respectivement entre 0 et 20 plutôt qu'à la SUV_{min} et la SUV_{max}, compte tenu de la publication de Orhac [25], démontrant une plus grande robustesse de cette méthode pour les volumes de petite taille.

b) L'entropie est déterminée à partir d'une matrice de co-occurrence [27] qui évalue la différence de niveaux de gris entre 2 voxels voisins selon les 26 voxels voisins (13 directions). Ce qui permet d'estimer une probabilité de changement de niveaux de gris entre 2 voxels voisins sur la région d'intérêt. L'entropie GLCM (Gray Level Co-occurrence Matrix) mesure le degré de désordre parmi les pixels de l'image à partir d'une matrice de co-occurrence d'après la formule :

$$- \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \log[p(i, j)]$$

- N_g= taille de la matrice de co-occurrence.

- p(i,j)= probabilité de changement d'un niveau de gris i au niveau de gris j entre 2 voxels voisins.

2.3 Analyse statistique des données

Les variables qualitatives ont été décrites par des moyennes et leurs écarts-types ou des médianes avec l'intervalle interquartile. Les analyses de survie ont été menées sur les lésions principales correspondant à la lésion ayant l'entropie la plus élevée pour chaque patient. Les mesures réalisées sur les examens TEP des deux centres ont été comparées par un test U de Mann-Whitney. Les caractéristiques des patients des différents centres ont été comparées par un test du χ^2 ou un test exact de Fisher en fonction des conditions de validité des tests. La survie sans progression et la survie globale ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier en fonction des paramètres TEP et des caractéristiques cliniques des patients. Les survies ont été comparées par le test du log-rank en analyse univariée et par un modèle de Cox en analyse multivariée. Les Hazards Ratios (HR) ont été calculés en utilisant le modèle de Cox. Les variables à inclure dans le modèle multivarié ont été définies a priori en fonction de l'objectif de l'étude (entropie) et en incluant les facteurs pronostiques établis dans la littérature : MTV et stade TNM. Les seuils pronostiques pour les variables continues ont été déterminés à partir de courbes ROC évaluant la survie sans progression à 2 ans. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.5.2 www.R-project.org/ [28].

3 Résultats

3.1 Descriptif de la population et du protocole d'acquisition

Au total, 42 patients ont été inclus (**Figure 1**) avec une moyenne d'âge de 63,6 ans (écart-type : 8,64) au moment de la TEP/TDM au 18FDG, avec une majorité d'hommes (n=38 ; 82,6%). Vingt-trois patients avaient un carcinome épidermoïde (52,5%) et 19 patients un adénocarcinome (41,3%). Au moment du diagnostic, environ la moitié des patients étaient classés en stade IIIa (n=22 ; 52,4%), de même que pour la classe OMS 1 (n=23 ; 53,5%). Les patients étaient le plus souvent pris en charge initialement par radio-chimiothérapie

concomitante ou séquentielle (n=16 ; 38,1%), et par chirurgie dans un tiers des cas. En 2^e et 3^e lignes thérapeutiques, 11 patients ont bénéficié d'une immunothérapie. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le **tableau 2**.

Les acquisitions TEP/TDM étaient réalisées 60 min après l'injection intraveineuse de 18F-FDG. Les sujets avaient une glycémie moyenne de 109,2 mg/dL (68-247 mg/dL) au moment de l'examen. Le délai entre la TEP/TDM et le début du traitement était d'une durée médiane de 49 et 57 jours à dans chaque centre.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les paramètres conventionnels et de texture (entropie) extraits des TEP/TDM issues des 2 centres, d'après le test U de Mann-Whitney, ($p > 0,4$ - **tableau 3**).

3.2 Caractéristiques des lésions

Au total, 161 lésions ont été mesurées, soit 58 lésions pulmonaires et 103 adénopathies. Pour chaque patient, les valeurs de SUVmax et d'entropie max étaient retenues parmi les lésions pulmonaires et ganglionnaires. Les valeurs moyennes de SUVmax, entropie max et MTV étaient de 19,2 g/mL ; 8,32 et 153,4 mL respectivement (**tableau 4**).

3.3 Survie sans progression à 2 ans

En analyse univariée, la survie sans progression était significativement corrélée à l'entropie en utilisant un seuil de 8,4 ($p=0,0033$), à la SUVmax avec un seuil de 18,5 g/mL ($p=0,0086$), ainsi qu'aux stades IIIb et IIIc ($p=0,043$). Le MTV était le facteur le mieux corrélé à la survie sans récurrence pour un seuil à 130 mL avec un HR à 3,73 [IC 95% 1,77 – 7,86 $p<0,001$]. Ce n'était pas le cas du type histologique ($p=0,58$).

Après ajustement sur le stade et le MTV, l'analyse multivariée montrait que l'entropie restait un facteur significatif et indépendant avec un hazard ratio (HR) à 3,04 [IC 95% 1,13 – 8,16 ; p=0,03] et une médiane de survie à 245 jours en cas d'entropie supérieure ou égale à 8,4 et à 632 jours si l'entropie est inférieure à 8,4. Les résultats des analyses uni et multivariées sont résumés dans le **tableau 5** et la **figure 2**.

3.4 Survie globale

Dix-sept décès sont survenus durant la période de suivi, le statut vital à 24 mois était inconnu chez 3 patients (perdus de vue).

Les analyses univariées et multivariées ne montraient pas de facteur pronostique significatif. L'entropie avait les résultats les plus proches du significatif, notamment en univarié avec un hazard ratio (HR) de 2,57 (IC95% 0,83 - 8,00 p=0,09), suivie du MTV, HR à 2,31 (IC95% 0,83 - 6,43 p=0,10) et de la SUVmax, HR à 2,16 (IC95% 0,78 - 5,95 p=0,13). Les résultats sont détaillés dans le **tableau 6**.

4 Discussion

4.1 Survie sans progression

Dans notre étude rétrospective multicentrique, l'entropie s'est révélée être un facteur indépendant de la survie sans récurrence à 2 ans des CBNPC localement avancés en analyse univariée (p=0,003) et après ajustement sur le stade et le MTV (p=0,03). Plusieurs études ont montré un intérêt pronostique de la texture en TEP/TDM au 18FDG pour les patients atteints

de CBNPC [18,21] mais, à notre connaissance, aucun auteur n'avait encore montré un intérêt pronostique dans les CBNPC de stade III. De nombreuses études ont mis en évidence la valeur pronostique des paramètres conventionnels en TEP/TDM au 18FDG, notamment dans l'évaluation initiale des CBNPC [29-31]. Néanmoins, la TEP/TDM au 18FDG n'est pas actuellement recommandée pour une évaluation pronostique dans le but de modifier les traitements ultérieurs [9]. La plupart des études suggèrent toutefois d'établir des valeurs seuils des paramètres pronostiques en TEP qui permettraient de les appliquer en routine [9,32]. Dans notre étude, un seuil de MTV \geq 130 mL était le facteur le plus pronostique de survie sans récurrence à 2 ans (HR=3,67 IC95% 1,4-9,2 p=0,005).

La stadification TNM quant à elle n'était pas identifiée comme élément pronostique (p=0,35). En effet, bien qu'elle soit la méthode de référence pour l'estimation du risque et la prise de décision en matière de traitement ces résultats ont pu être influencés par plusieurs facteurs. Le stade TNM anatomopathologique après résection est considéré comme référence, mais peut être différent du stade au moment du diagnostic chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. De plus, l'atteinte ganglionnaire est dépendante du nombre de ganglions prélevés pendant la chirurgie et de la qualité de résection qui peut être altérée par les difficultés opératoires [33,34]. Enfin, la classification TNM anatomopathologique n'est pas réalisable chez les patients avec une maladie avancée. Le stade localement avancé des CBNPC regroupe une variété d'extension tumorale (du T1 au T4 et du N0 au N3), semblant difficile à apprécier sur le plan pronostique [8].

4.2 Survie globale

L'analyse de la survie globale était influencée par plusieurs facteurs : un plus faible nombre d'évènements associé à des perdus de vue et à la survenue de décès d'origine non tumorale

dans une population à haut risque cardio-vasculaire. En conséquence, les risques de 2^{ème} espèce de l'ensemble des paramètres étudiés sont plus grands. Tous les facteurs testés, dont l'entropie et les paramètres TEP conventionnels (MTV et SUVmax), étaient statistiquement non significatifs ($p > 0,05$) sur la survie globale en analyse univariée et a fortiori en analyse multivariée. La faible population et le manque de données n'ont pas permis de conclure quant à l'intérêt des paramètres de texture sur la survie globale.

L'apparition ces dernières années des thérapies ciblées, en particulier de l'immunothérapie (popularisée durant l'étude), a eu un impact considérable sur la prise en charge des récurrences ou des progressions chez les patients éligibles à ces traitements [35]. Dans notre population, 11 patients sur 25 ayant progressé (44%) ont bénéficié d'une immunothérapie en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne thérapeutique, dont 8 avec une réponse favorable documentée, ce qui a pu impacter ces résultats.

Concernant l'effectif limité de notre population, des études de plus grande ampleur et prospectives semblent nécessaires pour déterminer l'intérêt de l'entropie sur la survie globale.

4.3 Analyse texturale

La radiomique est une approche innovante, pratique (non invasive), reproductible et n'entraînant aucune procédure supplémentaire au patient. Grâce aux logiciels bénéficiant d'algorithmes automatisés, la texture tumorale est relativement facile et rapide à mesurer sur les examens d'imagerie, raison pour laquelle elle fait l'objet de nombreuses publications cherchant à démontrer son intérêt clinique dans le but de personnaliser la prise en charge des patients [36,37].

Notre étude multicentrique exploitait des données TEP issues de deux caméras différentes pouvant potentiellement induire des biais. Grâce à des modèles statistiques, il a été démontré que l'analyse de texture n'est pas entravée par l'utilisation de différents systèmes TEP, comportant notamment des tailles de voxels différentes [38,39].

L'application de la radiomique en TEP a été initiée par El Naqa et al en 2009 [40]. De nombreuses modalités d'analyse de texture existent (plusieurs paramètres d'échantillonnage, plusieurs ordres d'indices, plusieurs matrices avec de nombreuses données qui en découlent) rendant le champ d'investigation immense. Une multitude de paramètres de texture en TEP/TDM au 18F-FDG existent mais peu d'indices semblent robustes. D'un point de vue statistique, compte tenu du nombre limité de patients dans notre étude, nous avons choisi de nous concentrer sur un seul indice de texture parmi les plus robustes pour confirmer sa validité pronostique, afin d'éviter une augmentation du taux d'erreur de type I, conformément aux observations de Chalkidou et al [41]. Parmi tous les paramètres de textures disponibles, l'entropie se révèle être l'un des indices les plus pertinents dans l'évaluation pronostique des néoplasies [19–21]. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'analyser spécifiquement ce paramètre.

L'entropie en TEP au FDG est la modélisation mathématique et quantitative de l'hétérogénéité de l'intensité du métabolisme glucidique. Les valeurs d'entropie sont maximales lorsqu'il existe de nombreuses interfaces entre des zones très fixantes et des zones peu fixantes au sein d'une lésion. Il est intéressant de noter que ce modèle est assez proche du modèle proposé pour l'hypoxie tumorale. Ainsi, la mesure de l'entropie de la lésion pourrait être une mesure adaptée à la quantification de ce phénomène d'hypoxie. Les études utilisant les traceurs de l'hypoxie comme le ^{18}F -FMISO ont permis de démontrer le caractère

pronostique défavorable de l'hypoxie sur la réponse à la radiothérapie et sur le risque de récurrence locale [42–44].

A notre connaissance, aucune étude n'a analysé exclusivement l'entropie dans le cancer du poumon localement avancé. Pyka et al [21] ont rétrospectivement évalué chez 45 patients le risque de récurrence locale des CBNPC de stade précoce traités par radiothérapie à partir de plusieurs paramètres (taille de la tumeur primitive T, paramètres TEP conventionnels et texturaux) issus de la TEP/TDM au 18F-FDG (suivi médian de 21 mois de 3.1 à 71.1 mois) et ont montré des résultats similaires à notre étude : parmi tous les paramètres analysés, seule l'entropie était significativement associée à la survie sans récurrence en analyse multivariée (HR à 7.48, $p = 0,016$), sans association statistiquement significative sur la survie globale.

Le caractère rétrospectif de notre étude est à l'origine de biais inévitables, notamment du délai variable de prise en charge après la réalisation de la TEP/TDM au 18F-FDG (de 11 jours à 264 jours). Cependant, les durées médianes sont proches entre les 2 centres (49 et 57 jours respectivement dans chaque centre).

La population étudiée concernait un stade précis de la maladie, mais la population restait hétérogène en termes de prise en charge et d'origine de la stadification (anatomopathologique pTNM ou clinique cTNM), posant le problème de l'atteinte ganglionnaire occulte en imagerie notamment décrite par Madsen et al [45], dont les influences sur les résultats dans notre étude n'ont pu être évaluées statistiquement.

L'évaluation du métabolisme glucidique de lésions thoraciques en TEP/TDM au 18F-FDG peut être influencée par les mouvements respiratoires. Plusieurs auteurs ont rapporté que les

mouvements respiratoires affectaient de manière significative les valeurs de la texture [17] et concernaient principalement les lésions des lobes inférieurs. Bien qu'il existait une différence significative sur les mesures de texture, l'impact sur le caractère pronostique de ces valeurs n'était pas significatif [17].

Il reste, cependant, des obstacles à franchir avant de pouvoir concrétiser son utilisation. Pour cela, les auteurs préconisent l'établissement de consensus par les sociétés savantes [46,47] afin de standardiser et d'homogénéiser les pratiques de la radiomique. L'intérêt de notre étude était de participer au processus de sélection des paramètres de texture pertinents et complémentaires comme biomarqueurs d'imagerie pour la prédiction de récurrence ou de décès au sein d'une population difficilement discernable sur le plan pronostique.

La texture fait apparaître d'innombrables indices dans le champ d'investigation et grâce à de puissants outils statistiques désormais à notre disposition, il est possible d'exploiter les paramètres pertinents pour estimer de manière plus accrue le pronostic ou de prédire la réponse thérapeutique. C'est l'une des pistes exploitées notamment par Kirienko et al [38,39] qui obtient des résultats très prometteurs. De plus, l'intégration d'un score combiné par exemple SUVmax et entropie maximale, ou encore les paramètres texturaux de la TEP et de la TDM, permettrait d'augmenter la complémentarité de la texture [48].

Dans notre étude, comme dans la plupart des autres études cliniques, la mesure des paramètres de texture est réalisée sur des images reconstruites avec des paramètres optimisés pour l'analyse visuelle par le médecin nucléaire et non pour le traitement de la texture. En optimisant les paramètres de reconstruction (en augmentant par exemple le nombre

d'itérations), l'hétérogénéité métabolique serait plus fine et les performances pourraient être accrues [49].

En outre, l'usage de la texture n'est pas restreint à l'étude du métabolisme glucidique. Elle a récemment été étudiée pour d'autres radiotraceurs [50,51].

5 Conclusion

A notre connaissance, aucune étude n'avait évalué le caractère pronostique de l'entropie de manière exclusive en TEP/TDM au 18F-FDG dans les cancers du poumon localement avancés.

Notre étude a montré que l'entropie mesurée sur la TEP/TDM au 18F-FDG initiale, est un nouveau facteur pronostique indépendant de la survie sans progression à 2 ans chez les patients atteints d'un CBNPC de stade localement avancé, en plus des paramètres conventionnels, renforçant la validité externe et la robustesse de cet indice textural. Ces résultats peuvent être utiles en pratique clinique car ils pourraient permettre d'identifier des patients à haut risque de récurrence et de personnaliser leur prise en charge, si des études prospectives de grandes ampleurs confirmaient son intérêt, en particulier sur la survie globale

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

1. Jéhannin-Ligier K, al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. :80.
2. International Agency for Research on Cancer, éditeur. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 11 - 18 June 2002. Lyon: IARC; 2004. 1452 p.
3. Colonna M. Epidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). Rev Mal Respir Actual. 2016;8:308-18.
4. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. Ann Oncol. 2017;28:1117-23.
5. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. 2009;19.
6. Cancer-Bronchique-NonPetitesCellules-interactif.pdf.
<http://oncologik.fr/referentiels/interregion/cancer-bronchique-non-a-petites-cellules>
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage

- Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:39-51.
8. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151:193-203.
 9. Salain P-Y, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Update of the recommendations of good clinical practice for the use of PET in oncology. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106:262-74.
 10. Grivaux M, Goupil F, Asselain B, Blanchon F, Collon T, Coëtmeur D, et al. Stratégies thérapeutiques les 2 premières années après un diagnostic de cancer du poumon. ESCAP-2011-CPHG, étude en situation réelle réalisée dans les hôpitaux généraux français. *Rev Mal Respir*. 2017;34:991-9.
 11. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:883-92.
 12. Zandberg DP, Tallon LJ, Nagaraj S, Sadzewicz LK, Zhang Y, Strome MB, et al. Intratumor genetic heterogeneity in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* [Internet]. 14 mars 2019 [cité 19 mars 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25719>
 13. Beca F, Polyak K. Intratumor Heterogeneity in Breast Cancer. In: Stearns V, éditeur. *Novel Biomarkers in the Continuum of Breast Cancer* [Internet]. Cham: Springer

International Publishing; 2016 [cité 19 mars 2019]. p. 169-89. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22909-6_7

14. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, Birkbak NJ, Watkins TBK, Veeriah S, et al. Tracking the Evolution of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:2109-21.
15. Carvalho S, Leijenaar RTH, Troost EGC, van Timmeren JE, Oberije C, van Elmpt W, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET)-Radiomics of metastatic lymph nodes and primary tumor in non-small cell lung cancer (NSCLC) – A prospective externally validated study. Ahmad A, éditeur. *PLOS ONE.* 2018;13:e0192859.
16. Cheng N-M, Fang Y-HD, Tsan D-L, Hsu C-H, Yen T-C. Respiration-Averaged CT for Attenuation Correction of PET Images – Impact on PET Texture Features in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Ng QS, éditeur. *PLOS ONE.* 2016;11:e0150509.
17. Grootjans W, Tixier F, van der Vos CS, Vriens D, Le Rest CC, Bussink J, et al. The Impact of Optimal Respiratory Gating and Image Noise on Evaluation of Intratumor Heterogeneity on 18F-FDG PET Imaging of Lung Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:1692-8.
18. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, et al. Visual Versus Quantitative Assessment of Intratumor 18F-FDG PET Uptake Heterogeneity: Prognostic Value in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med.* 2014;55:1235-41.

19. Lapa P, Marques M, Isidoro J, Barata F, Costa G, de Lima JP. 18F-FDG PET/CT in lung cancer. The added value of quantification. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed.* 2017;36:342-9.
20. Park S, Ha S, Lee S-H, Paeng JC, Keam B, Kim TM, et al. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor. Gelovani JG, éditeur. *PLOS ONE.* 2018;13:e0189766.
21. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, Mayer B, Specht HM, Papp L, et al. Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat Oncol [Internet].* déc 2015 [cité 10 mars 2019];10(1).
Disponible sur: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-015-0407-7>
22. 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;42:328-54.
23. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res.* 2018;78:4786-9.

24. Bailly C, Hatt M, Le Gouill S, Kraeber-Bodéré F, Visvikis D, Bodet-Milin et al. Étude de la robustesse des paramètres d'hétérogénéité en TEP-FDG des lymphomes du manteau inclus dans l'étude LyMa. *Médecine nucléaire* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2016.05.141>.
25. Orlhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. Adusumilli PS, éditeur. *PLOS ONE*. 2015;10:e0145063.
26. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. *ArXiv161207003 Cs* [Internet]. 21 déc 2016 [cité 10 mars 2019]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1612.07003>
27. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973;SMC-3:610-21.
28. Bunn A, Korpela M. An introduction to dplR. :16.
29. Im H-J, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim S-J, Kim I-J, et al. Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:241-51.
30. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Patnaik S, éditeur. *PLOS ONE*. 2016;11:e0146195.

31. Sharma A, Mohan A, Bhalla AS, Sharma MC, Vishnubhatla S, Das CJ, et al. Role of Various Metabolic Parameters Derived From Baseline 18F-FDG PET/CT as Prognostic Markers in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Platinum-Based Chemotherapy: Clin Nucl Med. 2018;43:e8-17.
32. Im H-J, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? Nucl Med Mol Imaging. 2018;52:5-15.
33. Gagliasso M, Migliaretti G, Ardissone F. Assessing the prognostic impact of the International Association for the Study of Lung Cancer proposed definitions of complete, uncertain, and incomplete resection in non-small cell lung cancer surgery. Lung Cancer. 2017;111:124-30.
34. Korasidis S, Menna C, Andreotti C, Maurizi G, D'Andrilli A, Ciccone AM, et al. Lymph node dissection after pulmonary resection for lung cancer: a mini review. Ann Transl Med. 2016;4:368-368.
35. Hofman V, Ilie M, Long E, Butori C, Lassalle S, Washetine K, et al. Enjeux et limites actuelles de l'évaluation du statut de PD-L1 par immunohistochimie sur des biopsies bronchiques. Bull Cancer (Paris). 2016;103:368-80.
36. F. Orlhac, S. Boughdad, C. Nioche, M. Soussan, I. Buvat. Distinction de différents tissus caractérisés par la même activité métabolique en TEP au FDG au moyen d'index de texture. Médecine Nucléaire. 2017;41:155

37. M. Hadzic, F. Tixier, A. Beby-Defaux, E. Frouin, L. Parquet, X. Dufour et al. Confrontation des données de la TEP/TDM au 18FDG initiale aux statuts p16 (INK4a) et HPV des cancers des VADS localement avancés traités par radiochimiothérapie *Médecine Nucléaire*. 2017;41:73-82
38. Kirienko M, Cozzi L, Antunovic L, Lozza L, Fogliata A, Voulaz E, et al. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:207-17.
39. Kirienko M, Cozzi L, Rossi A, Voulaz E, Antunovic L, Fogliata A, et al. Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1649-60.
40. El Naqa I, Grigsby PW, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*. 2009;42:1162-71.
41. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. Rubin DL, éditeur. *PLOS ONE*. 2015;10:e0124165.
42. Li L, Wei Y, Huang Y, Yu Q, Liu W, Zhao S, et al. To Explore a Representative Hypoxic Parameter to Predict the Treatment Response and Prognosis Obtained by [18F]FMISO-PET in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2018;20:1061-7.

43. Chang JH, Wada M, Anderson NJ, Lim Joon D, Lee ST, Gong SJ, et al. Hypoxia-targeted radiotherapy dose painting for head and neck cancer using ¹⁸F-FMISO PET: A biological modeling study. *Acta Oncol.* 2013;52:1723-9.
44. Rajendran JG, Hendrickson KRG, Spence AM, Muzi M, Krohn KA, Mankoff DA. Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:44-53.
45. Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Høilund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2084-97.
46. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *RadioGraphics.* 2017;37:1483-503.
47. Han S, Woo S, Suh CH, Kim YJ, Oh JS, Lee JJ. A systematic review of the prognostic value of texture analysis in ¹⁸F-FDG PET in lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2018;32:60-10.
48. Desseroit M-C, Visvikis D, Tixier F, Majdoub M, Guillevin R, Perdrisot R, et al. Development of a nomogram combining clinical staging with (18)F-FDG PET/CT image features in non-small-cell lung cancer stage I-III. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1477-85.

49. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Visvikis D. Nouveaux indices en TEP/TDM : mythe et réalités. *Médecine Nucl.* 2015;39:331-8.
50. Ulrich E, al. FLT PET Radiomics for Response Prediction to Chemoradiation Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Tomography.* 2019;5:161-9.
51. Khurshid Z, Ahmadzadehfar H, Gaertner FC, Papp L, Zsóter N, Essler M, et al. Role of textural heterogeneity parameters in patient selection for ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy via response prediction. *Oncotarget [Internet].* 7 sept 2018 [cité 19 mars 2019];9(70). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/26051>

Figure 1

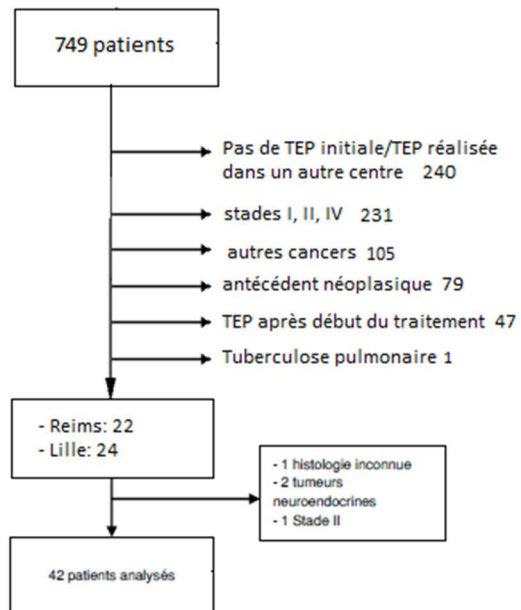


Figure 2

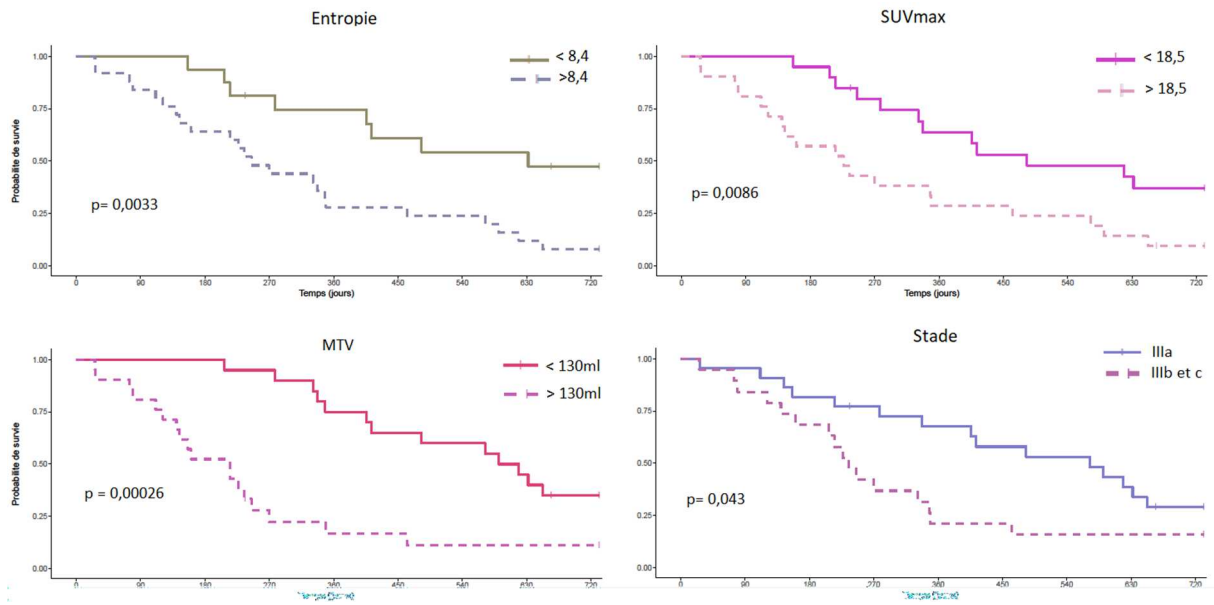


Tableau 1

| Modèle | General Electric Healthcare Discovery® 710 | Siemens Biograph® mCT 4D flow |
|-------------------------------------|--|---|
| Mise en service | 11/09/2015 | 16/11/2015 |
| Accréditation EARL | oui | oui |
| Scanner | 16 barrettes | 16 barrettes |
| Acquisition TEP | Acquisition statique ; 2 min par position ; 11% de chevauchement | Balayage continu ; 1,2mm/sec et 0,8mm/sec à l'étage thoracique |
| Reconstruction | Fully 3D TOF itératif + option Sharp de correction de PSF | Algorithme itératif TrueX time of flight ultra HD |
| Paramètres de reconstruction | 2 itérations ; 24 sous-ensembles ; Fréquence de coupure 6,4mm ; pas de post-filtrage | 3 itérations ; 21 sous- ensembles ; post-filtrage Gaussien à 2 mm de LMH |
| Matrices | 256 x 256 pixels | 200 x 200 pixels |
| Taille des voxels (x,y,z) | 2,73 x 2,73 x 3,25 mm ³ | 4,07 x 4,07 x 2,02 mm ³ |

Tableau 2

| Caractéristique | Total^a n (%) |
|--|--------------------------------|
| n | 42 |
| Âge au moment de la TEP - moyenne (ET) | 63,6 (8,64) |
| Sexe : homme - n (%) | 34 (80,95) |
| Classification OMS - n (%) | |
| 0 | 11 (28,2) |
| 1 | 21 (53,8) |
| 2 | 6 (15,4) |
| 3 | 1 (2,5) |
| Histologie - n (%) | |
| Adénocarcinome | 19 (45,2) |
| Carcinome épidermoïde | 23 (54,7) |
| Stade - n (%) | |
| IIIa | 22 (52,4) |
| IIIb | 14 (33,3) |
| IIIc | 6 (14,3) |
| Première ligne de traitement | |
| Radiochimiothérapie - n (%) | 16 (38,1) |
| Chirurgie ^b - n (%) | 14 (33,3) |
| Chimiothérapie - n (%) | 7 (16,7) |
| Autres ^c | 5 (11,9) |
| Ligne de traitement après progression | |
| Immunothérapie - n (% parmi les progressions) | 11 (64,7) |
| Evènements à 2 ans | |
| Nombre de récurrence | 25 |
| Nombre de décès (toute cause) | 17 |

ET : Ecart-Type. ^a Les pourcentages sont donnés en proportion des valeurs non manquantes. ^b +/- traitement néoadjuvant et adjuvant. ^c Soins de support (2), radiothérapie (1), décès avant initiation du traitement (1), non connu (1).

Tableau 3

| | Lille | Reims | p |
|---|---------------------|---------------------|-------------------|
| SUVmax - médiane [min - max] | 20,3 [4,5 – 43,5] | 15,7 [8,1 – 32,8] | 0,41 ^a |
| Entropie max - médiane [min - max] | 8,60 [4,91 – 10,14] | 8,64 [7,15 – 9,61] | 0,48 ^a |
| MTV (mL) - médiane [min - max] | 55,5 [5,4 – 659,1] | 137,3 [6,1 – 641,3] | 0,86 ^a |
| Âge TEP - médiane [min - max] | 64,5 [45 - 80] | 61,5 [50 - 85] | 0,43 ^a |
| Sexe : homme - n (%) | 17 (77,3) | 17 (85,0) | 0,70 ^b |
| Histologie - n (%) | | | 0,20 ^c |
| Adénocarcinome | 12 (54,5) | 7 (35,0) | |
| Carcinome épidermoïde | 10 (45,5) | 13 (65,0) | |
| Stade - n (%) | | | 0,70 ^b |
| IIIa | 12 (54,5) | 10 (50,0) | |
| IIIb | 6 (27,3) | 8 (40,0) | |
| IIIc | 4 (18,2) | 2 (10,0) | |

^a Test U de Mann-Whitney. ^b Test exact de Fisher ^c Test du χ^2

Tableau 4**Imagerie :**

| | |
|--------------------------------------|---------------|
| Toutes lésions | |
| SUVmax – moyenne \pm ET | 19,2 (9,26) |
| GLCM Entropy log2 – moyenne \pm ET | 8,32 (1,20) |
| MTV (ml) – moyenne \pm ET | 153,4 (182,0) |
| Lésions pulmonaires | |
| SUVmax – moyenne \pm ET | 19,2 (9,1) |
| GLCM Entropy log2 – moyenne \pm ET | 8,18 (1,24) |
| Lésions ganglionnaires | |
| SUVmax – moyenne \pm ET | 13,3 (9,0) |
| GLCM Entropy log2 – moyenne \pm ET | 7,21 (1,31) |

Tableau 5

| | Cox univariée : HR [IC] | P^a | Cox multivariée : HR [IC] | P^a |
|---|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| SUVmax \geq 18,5 | 2,566 [1,238 – 5,316] | 0,009 | - | - |
| MTV (mL) \geq 130 | 3,731 [1,771 – 7,858] | <0,001 | 3,677 [1,459 – 9,268] | 0,005 |
| Entropie max \geq 8,4 | 3,187 [1,411 – 7,202] | 0,003 | 3,040 [1,132 – 8,161] | 0,03 |
| Stade IIIb/IIIc | 2,07 [1,010 – 4,243] | 0,04 | 0,613 [0,217 – 1,727] | 0,35 |
| Histologie CE | 0,822 [0,406 – 1,664] | 0,58 | - | - |

Tableau 6

| | Cox univariée : HR [IC] | P^a | Cox multivariée : HR [IC] | P^a |
|---------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| SUVmax ≥ 18,5 | 2,158 [0,783 – 5,947] | 0,13 | - | - |
| MTV (mL) ≥ 130 | 2,316 [0,834 – 6,434] | 0,10 | 2,262 [0,651 – 7,859] | 0,20 |
| Entropie max ≥ 8,4 | 2,577 [0,830 – 8,007] | 0,09 | 2,554 [0,680 – 9,586] | 0,17 |
| Stade IIIb/IIIc | 1,685 [0,626 – 4,538] | 0,30 | 0,69 [0,177 – 2,691] | 0,59 |
| Histologie CE | 1,095 [0,407 – 2,944] | 0,85 | - | - |