

Université de Liège  
Faculté de Médecine  
CHU de Liège  
Département de Physique Médicale  
Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Oncologique

**$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in oncology: contribution to the  
tumor characterization using quantitative analysis of  
the signal**

**$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT en oncologie : contribution à la  
caractérisation tumorale par analyse quantitative du  
signal**

**Pierre Lovinfosse**

**Promotor: Prof. Dr Roland Hustinx**



Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of  
Doctor in Medical Sciences  
2018



## Remerciements

Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration et à la concrétisation des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse de doctorat.

Je remercie le Professeur Roland Hustinx, promoteur de cette thèse, qui m'a accompagné à chaque étape de ce projet. Je le remercie chaleureusement de m'avoir transmis le goût de la recherche scientifique et de me faire profiter au quotidien de son exceptionnelle clairvoyance clinique et scientifique.

Je remercie mes collègues et amis du service de Médecine Nucléaire et Imagerie Oncologique Catherine Beckers, Henri Lilet, Alexandre Jadoul, François Cousin, Carmen Bisogni et tout particulièrement le Docteur Nadia Withofs pour son soutien et ses conseils avisés.

Je remercie Sébastien Jodogne, ingénieur informaticien au département de Physique Médicale du CHU de Liège, pour la conception du logiciel ayant permis d'extraire les paramètres de l'analyse de la texture des images PET. Frédéric Lambert et Benjamin Koopmansch du service de Biologie Moléculaire Hémato-Oncologique du CHU de Liège pour leur participation à l'élaboration du projet et la recherche de mutations sur une large population de néoplasies rectales. Laurence Seidel et le Professeur Adelin Albert pour la réalisation des analyses statistiques et les discussions critiques que nous avons eues sur l'interprétation et la robustesse des résultats. Mathieu Hatt et Dimitris Visvikis, respectivement chargé de recherche et directeur au Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale (LaTIM, INSERM UMR 1101) à Brest et véritables experts internationaux en radiomique, pour la relecture critique des papiers. Frédéric Daenen du service de Médecine Nucléaire du CHR de Liège pour son aide à récupérer les informations du suivi de certains patients. Tous les cliniciens qui ont ponctuellement donné un avis et ainsi participé à la concrétisation de ces études dont Marc Polus, Daniel Van Daele, Philippe Martinive, Levente Janvary et Bernard Duysinx. Enfin, Mylène Defgnée du secrétariat du service de Médecine Nucléaire pour sa disponibilité et le travail qu'elle accomplit dans le service.

Je remercie les membres du comité et du jury de thèse, les Professeurs Philippe Delvenne, Roland Hustinx, Guy Jérusalem, Yves Beguin et Philippe Coucke pour leurs conseils durant les différentes étapes de la réalisation de ce projet. Je remercie le Professeur Catherine Cheze-Le Rest du service de Médecine Nucléaire et Biophysique Médicale du CHU de Poitiers et le Professeur Christophe Deroose de la KU Leuven, chef de service adjoint du service de Médecine Nucléaire de l'UZ Leuven et vice-président du groupe imagerie de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), pour avoir accepté de faire partie du Jury de cette thèse.

Je conclurai en remerciant mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes études et mes projets, ma soeur Lucie et ma compagne Marion pour le temps qu'elle m'a permis de consacrer à ces travaux. Je voudrais enfin dédier cette thèse à mes deux filles, Charlotte et Rose.



## Table des matières

<b>Abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>9</b>
<b>Chapitre 1 Hétérogénéité tumorale</b> .....	<b>15</b>
1.1 Mécanismes oncogénétiques et développement de l'hétérogénéité tumorale.....	15
1.2 Conséquences de l'hétérogénéité tumorale .....	20
1.3 Perspectives d'exploration non-invasive de l'hétérogénéité tumorale.....	24
<b>Chapitre 2 Analyse de l'hétérogénéité de l'image</b> .....	<b>27</b>
2.1 Texture de l'image .....	27
2.2 Analyse de la texture en imagerie médicale .....	27
2.3 Analyse de la texture de l'imagerie PET .....	30
2.3.1 Paramètres d'analyse de l'hétérogénéité des images PET .....	30
2.3.1.1 Paramètres du 1er ordre (analyse globale) .....	30
2.3.1.2 Paramètres d'analyse de la texture locale et régionale .....	32
2.3.2 Aspects méthodologiques et limites .....	37
2.3.2.1 Répétabilité des paramètres .....	39
2.3.2.2 Acquisition des images .....	43
2.3.2.3 Reconstruction des images et effet de volume partiel .....	44
2.3.2.4 Discrétisation .....	52
2.3.2.5 Délimitation ou segmentation tumorale .....	58
2.3.2.6 Corrélations entre les paramètres de la texture et le MTV .....	65
2.3.2.7 Mouvements respiratoires .....	68
2.3.2.8 Limites et problèmes rencontrés dans la littérature .....	71

2.3.2.9 Logiciels d'analyse de la texture .....	73
2.3.2.10 Analyse de l'hétérogénéité des images PET et analyse visuelle .....	74
2.3.3 Application oncologique de l'analyse de l'hétérogénéité des images PET .....	76
2.3.3.1 Identification de tissu tumoral et staging .....	76
2.3.3.2 Caractérisation histopathologique .....	83
2.3.3.3 Délimitation du champ de radiothérapie .....	93
2.3.3.4 Prédiction de la réponse au traitement et valeur pronostique .....	94
<b>Chapitre 3 Travaux de thèse -----</b>	<b>115</b>
3.1 Introduction aux travaux de thèse .....	115
3.2 Objectifs et choix des populations à étudier .....	115
3.3 Avis du Comité d'Ethique institutionnel .....	116
3.4 Inclusion des patients et collecte des données clinico-pathologiques .....	116
3.5 Acquisition et reconstruction des images 18F-FDG PET .....	117
3.6 Logiciel d'analyse quantitative des images PET et sélection des paramètres étudiés .....	118
3.7 Analyse de l'image .....	119
3.8 Analyses statistiques .....	119
3.9 Limites communes aux études .....	121
3.10 Travail original intitulé : « FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy » .....	123
3.11 Travail original intitulé : « 18F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status » .....	133
3.12 Travail original intitulé : « FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer » .....	147
<b>Chapitre 4 Discussion générale et perspectives -----</b>	<b>163</b>

<b>Annexes</b>	<b>169</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>185</b>
<b>Curriculum vitae</b>	<b>215</b>



## Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ASM	Angular second moment
AUC	Area under the curve
Bq	Becquerel
CAD	Computer-aided diagnosis
CCC	Concordance correlation coefficient
CH <sub>AUC</sub>	Area under the curve of the cumulative histogram
CNN	Convolutional neural network
COV	Coefficient of variation
DFS	Disease-free survival
DSS	Disease-specific survival
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EARL	EANM Research Ltd
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ER	Estrogen receptor
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FLAB	Fuzzy locally adaptive bayesian (algorithm)
GLCM	Gray-level co-occurrence matrix
GLNU	Gray-level non uniformity
GLRLM	Gray-level run-length matrix
GLSZM	Gray-level size-zone matrix
GLUT	Glucose transporter
GLZLM	Gray-level zone length matrix
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HF	Heterogeneity factor
HGZE	High gray-level zone emphasis
HGRE	High gray-level run emphasis
HIF	Hypoxia-inducible factor

HILAE	High intensity large area emphasis
HI	Heterogeneity index
HPV	Human Papillomavirus
IBSI	Image biomarker standardisation initiative
ICC	Intraclass correlation coefficient
IV	Intensity variability
k-NN	k-nearest neighbor
<i>KRAS</i>	Kirsten rat sarcoma-2 viral oncogene
LARC	Locally-advanced rectal cancer
LGZE	Low gray-level zone emphasis
LISZE	Low-intensity short-zone emphasis
LRE	Long run emphasis
LRLGE	Long run low gray-level emphasis
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MATH	Mutant-allele tumor heterogeneity
MTV	Metabolic tumor volume
nCRT	Neoadjuvant chemoradiotherapy
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGTDM	Neighborhood gray-tone difference matrix
<i>NRAS</i>	Neuroblastoma <i>RAS</i> viral oncogene homolog
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall survival
OSEM	Ordered subset expectation maximization
pCR	Pathological complete response
PDGFRA	Platelet derived growth factor receptor alpha
PET	Positron emission tomography
PET/CT	Positron emission tomography – computed tomography
PFS	Progression-free survival
PR	Progesterone receptor
PSF	Point spread function
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors

RLNU	Run length non-uniformity
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROC	Receiver operating characteristic
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
SRE	Short run emphasis
SUV	Standardized uptake value
SUVmax	Maximum standardized uptake value
SUVmean	Mean standardized uptake value
SUVpeak	Peak standardized uptake value
SVM	Support vector machine
SZE	Short zone emphasis
SZV	Size-zone variability
TBR	Tumor-to-background ratio
TDM	Tomodensitométrie
TLG	Total lesion glycolysis
TOF	Time of flight
US	Ultrasound
VOI	Volume of interest
ZP	Zone percentage
ZSNU	Zone-size non-uniformity
<sup>18</sup> F-FES	<sup>18</sup> F-fluoroestradiol
<sup>18</sup> F-FET	<sup>18</sup> F-fluoro-ethyl-tyrosine
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose
<sup>18</sup> F-FLT	<sup>18</sup> F-fluorothymidine





## Introduction générale

Au cours des dernières décennies, les progrès réalisés dans le domaine oncologique ont été extraordinaires que ce soit dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques tumoraux, dans le développement d'outils aidant au diagnostic, au bilan d'extension de la maladie et à l'évaluation de la réponse au traitement ou enfin, dans le développement de nouveaux traitements. Grâce notamment à une prévention accrue, une détection plus précoce de la maladie, un *staging* plus précis et un panel élargi d'options thérapeutiques, la courbe de mortalité des cancers les plus fréquents s'est infléchie. Néanmoins, le taux de mortalité reste à ce jour élevé pour de nombreux cancers, ce qui justifie de poursuivre la recherche afin de mieux comprendre les processus pathologiques tumoraux et de développer des traitements les ciblant le plus précisément [1, 2].

La prise en charge oncologique s'oriente indéniablement vers une médecine personnalisée, également appelée médecine de précision, dont le but est de définir au mieux le profil de la maladie de chaque patient afin de lui faire bénéficier du traitement optimal à sa situation, en adaptant individuellement les recommandations générales actuelles [3]. La démonstration de la résistance des cancers colorectaux porteurs d'une mutation *KRAS* aux traitements par anticorps antimono-clonaux anti-EGFR (Epidermal growth factor receptor), le cétuximab et le panitumumab, est une des découvertes majeures dans le concept de la médecine personnalisée [4, 5]. Les autres exemples les plus notables des traitements liés à la médecine personnalisée sont les traitements anti-EGFR dans les cancers pulmonaires non à petites cellules (NSCLC) EGFR mutés (erlotinib, gefitinib, afatinib), les inhibiteurs de la voie Raf/MEK/ERK dans les mélanomes métastatiques porteurs d'une mutation *BRAF*, les traitements anti-HER2 dans les cancers du sein HER2 positifs (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib), ou encore les inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein métastatiques porteurs d'une mutation *BRCA* (olaparib) [6-10]. A chaque fois, il existe une base biologique rationnelle au traitement et un biomarqueur reconnu pour l'identification des patients pouvant bénéficier du traitement. Les connaissances que nous avons des mécanismes tumoraux grandissent sans cesse, que cela soit au niveau cellulaire, moléculaire ou génétique, et les études cliniques s'orientent de plus en plus vers l'étude de sous-populations caractérisées en fonction de biomarqueurs au lieu d'une caractérisation classique par la localisation tumorale

ou le résultat du bilan d'extension [11, 12]. Bien que certains traitements ciblés aient déjà montré de bons résultats [5, 7, 13], la situation n'est malheureusement pas si simple et cette médecine de précision doit encore s'affiner pour trouver sa place et faire ses preuves d'une manière plus globale [14]. Certains sont néanmoins pessimistes, peut être précocement, par rapport à sa réelle efficacité [15]. Il est nécessaire de poursuivre la recherche de biomarqueurs et le développement de méthodes permettant d'identifier des phénotypes tumoraux sensibles ou au contraire agressifs et résistants aux thérapies actuelles et futures. Les approches pour y arriver sont multiples : génomique (ADN), transcriptomique (ARN), métabolomique (métabolites), protéomique (protéines) et enfin iconographique, cette dernière étant communément appelée radiomique. L'une des principales difficultés rencontrée par la médecine de précision est l'hétérogénéité tumorale dont les composantes et les conséquences seront détaillées dans ce manuscrit.

La radiomique consiste en un ensemble de procédés qui permettent d'extraire à un haut débit de nombreuses informations quantitatives, non visibles à l'œil nu, à partir d'images médicales échographiques (US), tomodensitométriques (TDM), de résonance magnétique nucléaire (RMN), de tomographie par émission de positons (PET) ou encore de microscopie [16-18]. La radiomique peut potentiellement être appliquée à tout type de pathologie, mais son développement est particulièrement important dans le domaine de l'oncologie. L'hypothèse sous-tendant la radiomique est que les données extraites traduisent des phénomènes biologiques et pathologiques des tumeurs dont l'un de leur aspect, qui sera particulièrement développé au sein de ce manuscrit, est l'évaluation de l'hétérogénéité tumorale par l'analyse de l'hétérogénéité de l'image. Comme cela sera décrit dans ce manuscrit, la radiomique a été étudiée à ce jour pour permettre la discrimination entre des tissus malins et d'autres origines dans plusieurs types d'organes, pour prédire la réponse au traitement oncologique et le devenir de la maladie et du patient, pour aider à établir le *staging* tumoral, pour décrire l'hétérogénéité tumorale et enfin pour prédire les caractéristiques moléculaires et génétiques de la tumeur. Par définition, l'imagerie moléculaire se prête particulièrement bien à la recherche de corrélations entre les données contenues au sein de l'image et les caractéristiques biopathologiques tumorales, et l'augmentation du panel de traceurs explorant différents aspects de la biologie tumorale ne pourra ultérieurement que

renforcer ces perspectives [19-21]. Les résultats sont prometteurs et le nombre d'études sur l'usage de la radiomique, dont l'analyse de la texture de l'image, est en croissance exponentielle comme l'illustre la Figure 1 [22, 23].

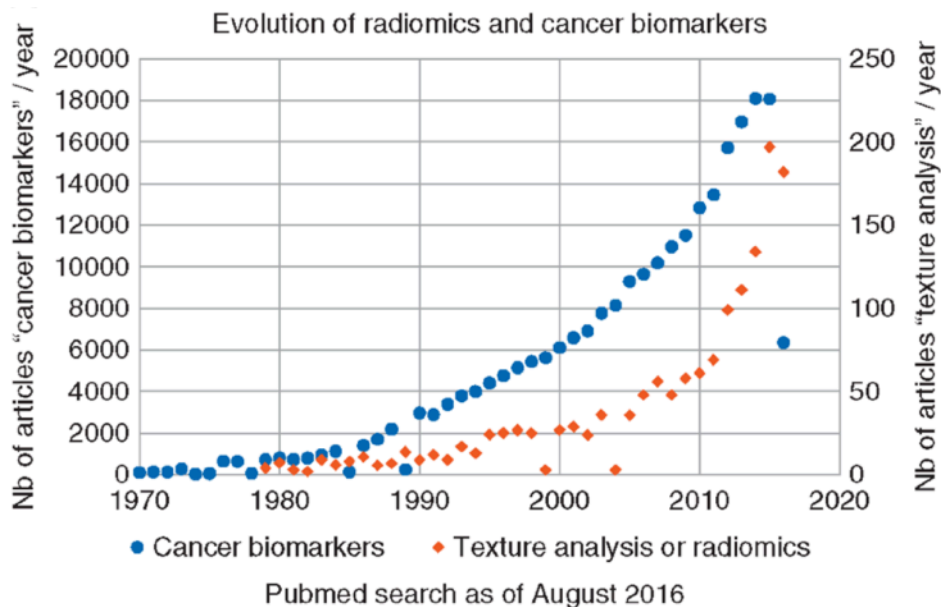


Figure 1. Evolution du nombre de publications portant sur la recherche de biomarqueurs dans le domaine oncologique (points bleus) et sur l'analyse de la texture et la radiomique (points rouges). Figure reproduite avec autorisation de Limkin et al. « Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. » (License Number 4264271440465) [23].

Les patients atteints d'un cancer bénéficient tous de plusieurs examens d'imagerie médicale dans le cadre du diagnostic, du bilan d'extension et du suivi de la maladie. Ces examens sont la source potentielle de nombreuses données exploitables et facilement accessibles en vue de l'établissement de phénotypes tumoraux. Les avantages principaux de la radiomique sont son caractère non invasif, son accessibilité, le fait qu'elle tient compte de l'ensemble de la tumeur et évite donc l'erreur d'échantillonnage unique, qu'elle permet l'évaluation synchrone des métastases et enfin qu'elle peut être répétée facilement, en cours de traitement et durant le suivi de la maladie. La notion d'évolutivité de la maladie néoplasique et d'« hétérogénéité temporelle » est capitale dans la compréhension du

développement de résistances au traitement et le caractère répétable de la radiomique en fait un outil de choix pour l'évaluation de cette problématique. La radiomique est subdivisée en plusieurs sous-types comprenant de manière non exhaustive l'analyse tumorale de la taille (*size-based features*), de la forme (*shape-based features*) [24, 25], les analyses par modèles dont les analyses fractales [26-28], l'analyse de la texture par décomposition en ondelettes (*wavelets*) [29], par détection des contours (*Laplacian of Gaussian filtered images*) [30, 31], ou, plus simplement, les paramètres descriptifs de l'image extraits de l'histogramme d'intensité. Enfin, une importante partie de la radiomique concerne l'analyse des relations qui existent entre des voxels ou des groupes de voxels au sein de l'image tumorale, ce qui est une approche statistique de la texture, la plus utilisée à ce jour dans la littérature PET et qui sera ultérieurement développée dans ce manuscrit. La Figure 2 illustre différentes approches de la texture en imagerie médicale [32].

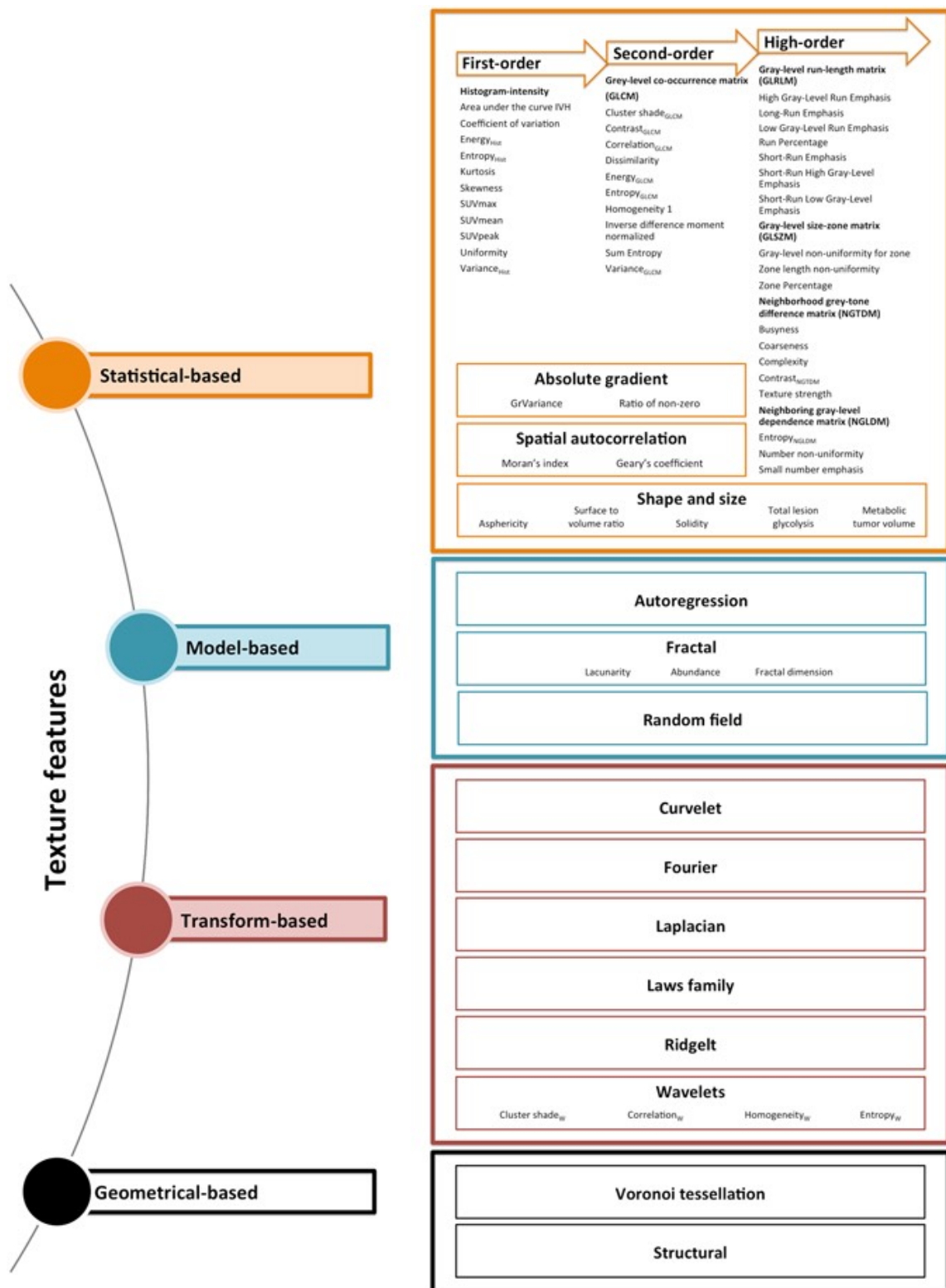


Figure 2. Différentes approches d'évaluation de la texture en imagerie médicale. Figure reproduite de Sollini et al. «PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology. ». Figure libre d'utilisation, Creative Commons Attribution 4.0 International License [32].

Le chapitre 1 de ce manuscrit introduit la notion d'hétérogénéité tumorale et le rôle que celle-ci joue dans la résistance aux traitements anti-tumoraux. Le chapitre 2 développe le concept d'analyse de la texture d'une image en particulier dans le cadre du PET/CT, les relations avec les processus tissulaires tumoraux dont l'hétérogénéité tumorale, les aspects méthodologiques, les limites de ces analyses et enfin présente une revue de la littérature des publications actuelles sur l'analyse de l'hétérogénéité des images PET. Dans le chapitre 3, la méthodologie et les résultats des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse de doctorat sont exposés et discutés. Enfin, le chapitre 4 présente une discussion générale des résultats de nos travaux et introduit les perspectives à venir dans le cadre de la radiomique.

L'objectif de nos travaux est de rechercher la présence de corrélations entre l'analyse quantitative du signal  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose) PET pré-thérapeutique, en particulier de l'analyse de la texture, et les caractéristiques pathologiques de certaines tumeurs correspondant soit à l'identification de patterns agressifs de moins bon pronostic, soit à l'identification de mutations. Dans la première étude, nous avons testé la valeur de l'analyse quantitative du signal PET pour prédire le devenir de patients atteints d'un NSCLC traités par radiothérapie stéréotaxique. Dans le second travail, nous avons recherché si les cancers du rectum porteurs d'une mutation *RAS* présentaient un profil métabolique PET différent des cancers non mutés et enfin, dans le dernier travail nous avons évalué si l'analyse quantitative des images PET de la tumeur primitive était capable de prédire l'évolution de la maladie et le devenir de patients atteints d'une néoplasie rectale localement avancée (LARC) non métastatique.

# Chapitre 1 Hétérogénéité tumorale

## 1.1 Mécanismes oncogénétiques et développement de l'hétérogénéité tumorale

L'oncogenèse est un processus lent qui se déroule en de nombreuses étapes consistant notamment en un enchaînement d'altérations génétiques responsables d'une dédifférenciation de la tumeur par rapport à ses tissus d'origine, ce qui est parfois comparé à un processus darwinien permettant la croissance et l'adaptation au milieu [33-36]. Sous l'influence de ce déséquilibre génétique et d'un terrain pro-inflammatoire, les cellules cancéreuses développent 8 principales caractéristiques proposées par **Hanahan et Weinberg** : maintien du signal prolifératif, perte de sensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, résistance à l'apoptose, immortalité réplivative, induction de l'angiogenèse, développement de capacité d'invasion tissulaire et de prolifération métastatique, reprogrammation du métabolisme énergétique et résistance à la destruction par le système immunitaire [37-54]. Les tumeurs contiennent de surcroît des cellules non cancéreuses contribuant à former un micro-environnement tumoral propice au développement des caractéristiques décrites ci-dessus et qui doit également être considéré pour comprendre le processus tumoral. Ce micro-environnement contient des cellules cancéreuses, des cellules cancéreuses souches, des cellules inflammatoires, des fibroblastes associés au cancer, des cellules endothéliales et des péricytes [48, 55] et est lui-même hétérogène et dynamique, créant des niches au sein desquelles peuvent se développer de manière optimale les cellules cancéreuses [48, 56-58]. Une récente revue de la littérature dresse l'état des avancées et les perspectives en terme d'imagerie in vivo d'une partie des composants du micro-environnement tumoral [59].

Les interactions épigénétiques entre les cellules tumorales et les cellules du micro-environnement tumoral sont régies par une variété de signaux dont une partie est illustrée dans la Figure 3 [34, 48, 60-62]. La découverte progressive de l'architecture tumorale et des nombreux signaux intercellulaires promouvant sa croissance et sa résistance a montré la complexité de cette maladie et a permis le développement de traitements ciblés, dont une partie est illustrée dans la Figure 4. L'ensemble des mécanismes et signaux intercellulaires tumoraux est néanmoins loin d'être établi et pour espérer pouvoir fournir une arme thérapeutique personnalisée à chaque patient, il est primordial de continuer l'identification des

mutations génétiques responsables du développement tumoral, appelées « drivers » mutations, afin de développer des traitements les ciblant directement ou ciblant leur voie d'action [35, 63], mais également les interactions entre les cellules tumorales et leur micro-environnement (Figures 3 et 4).

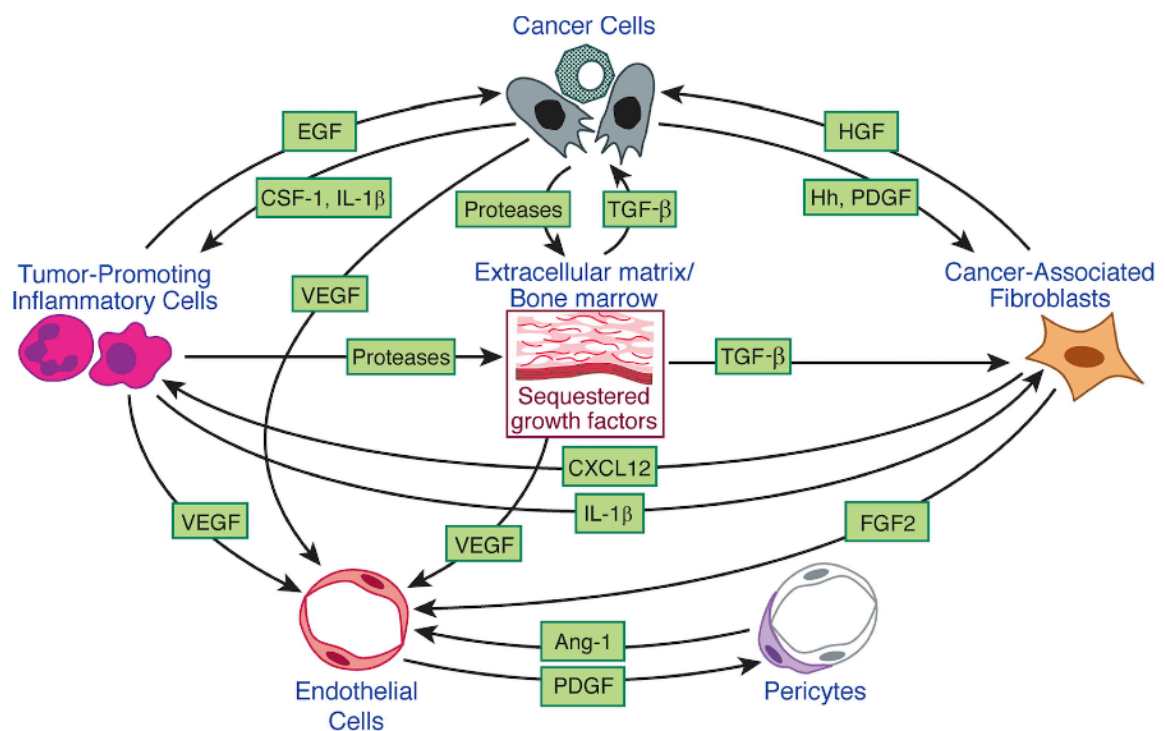


Figure 3. Illustration de signaux intercellulaires du micro-environnement tumoral. Figure reproduite avec autorisation de Hanahan et Weinberg « Hallmarks of cancer: the next generation. » (License number 4253050616394) [48].



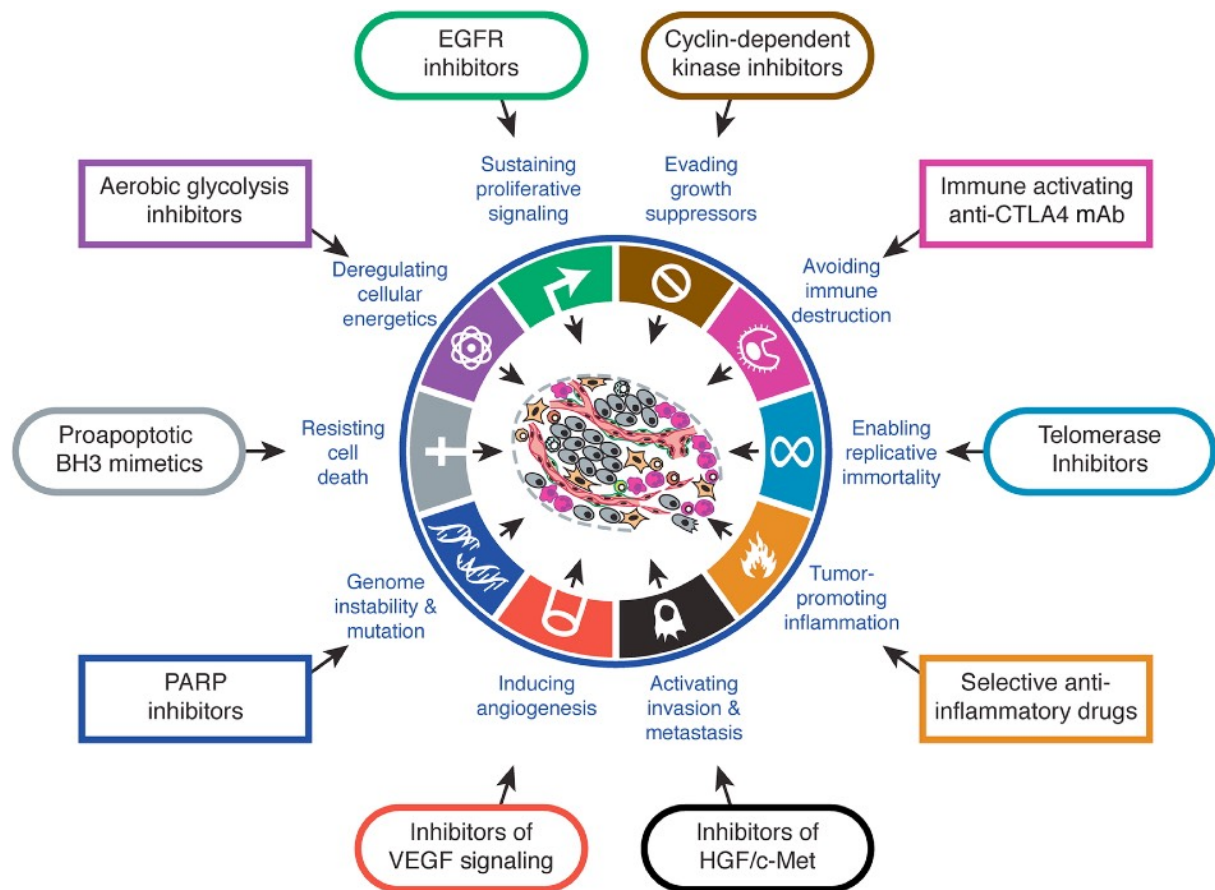


Figure 4. Illustration des cibles thérapeutiques sur base des caractéristiques tumorales définies par Hanahan et Weinberg. Figure reproduite avec autorisation de Hanahan et Weinberg « Hallmarks of cancer: the next generation. » (License number 4253050616394) [48].

Le concept d'hétérogénéité tumorale n'est pas récent [33, 64, 65] mais le nombre de travaux sur le sujet a augmenté de manière très significative au cours des 15 dernières années en raison particulièrement du développement des techniques de séquençage permettant l'étude du génome [66]. La notion d'hétérogénéité tumorale peut être exprimée à plusieurs niveaux : entre les tumeurs de différents patients, au sein d'une tumeur, entre une tumeur primitive et ses métastases (Figure 5) et enfin au cours du temps. L'hétérogénéité au sein d'une tumeur résulte d'une hétérogénéité génétique des cellules cancéreuses, d'une hétérogénéité épigénétique et d'une hétérogénéité du micro-environnement tumoral incluant notamment la vascularisation. La notion d'hétérogénéité phénotypique décrit la population cellulaire tumorale qui résulte des composantes génétiques et non génétiques (Figure 6) [67].

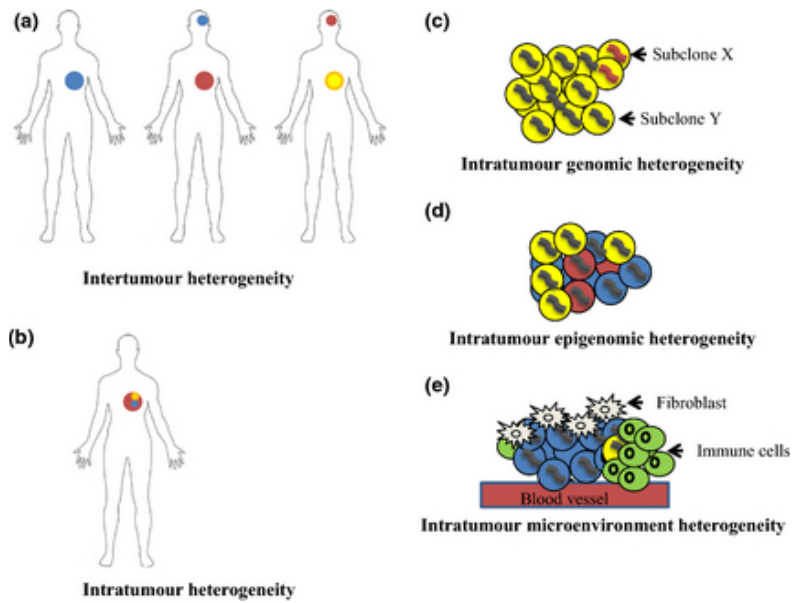


Figure 5. Illustration des différentes formes d'hétérogénéité tumorale. Figure reproduite avec autorisation de Seoane et De Mattos-Arruda « The challenge of intratumour heterogeneity in precision medicine. » (License number 4253051074838) [58].

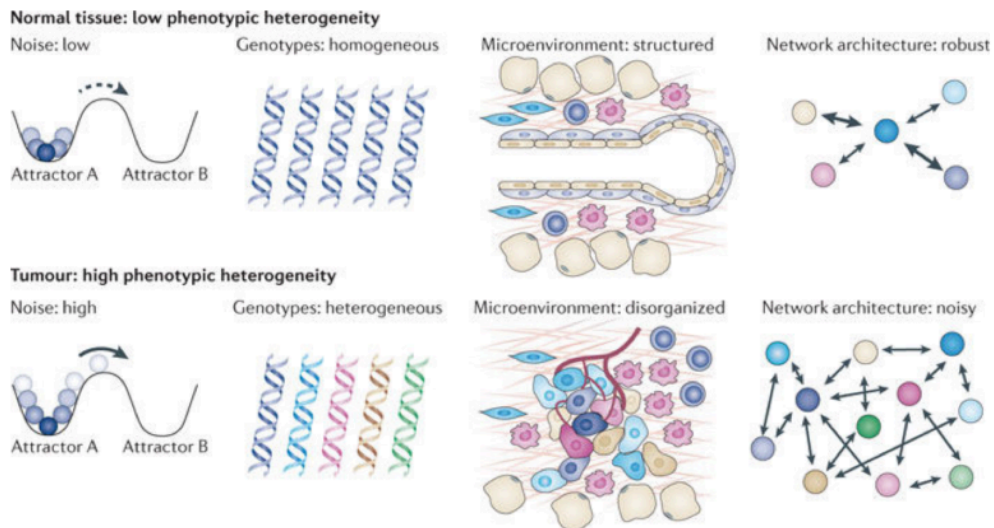


Figure 6. Illustration de la notion d'hétérogénéité phénotypique. Figure reproduite avec autorisation de Marusyk et al. « Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer ? » (License number 4253051412963) [67].

Un processus tumoral ne doit pas être considéré comme une entité composée de cellules tumorales semblables mais plutôt comme une collection de cellules tumorales et non tumorales comprenant des sous-clones présentant leur propre panel de mutations, en partie communes et en partie propres [68-71], le tout étant en perpétuelle évolution [72-74]. L'origine de l'hétérogénéité tumorale génétique n'est à ce jour pas encore complètement élucidée. Certaines équipes présentent une théorie liée aux cellules souches cancéreuses [75-77] qui seraient des cellules cancéreuses peu différenciées à haut potentiel tumoral [58, 78], alors que d'autres équipes sont plutôt en faveur d'une théorie basée sur l'instabilité génétique [79-82]. En outre, l'évolution du phénotype tumoral, et donc de son hétérogénéité, est influencée par les divers signaux que celui-ci reçoit de son environnement dont l'oxygénation [83], mais également par les phénomènes épigénétiques [75, 84, 85]. En particulier, la vascularisation tumorale est un phénomène dynamique hétérogène indispensable à la croissance tumorale grâce à l'oxygène et aux nutriments qu'elle fournit aux cellules tumorales et à l'élimination de leurs métabolites mais également responsable de la formation de zones hypoxiques. Cette vascularisation tumorale peut provenir de réarrangements des vaisseaux préalablement présents ou de la formation de nouveaux vaisseaux, phénomène appelé angiogenèse. Au final, de plus en plus d'éléments plaident en faveur d'une évolution génomique darwinienne prédominante, où sous la pression du micro-environnement tumoral et d'événements extérieurs dont les traitements oncologiques en particulier, les sous-clones les plus performants seraient sélectionnés lors du processus métastatique [58, 86-88].

La grande diversité de mutations génétiques rencontrées dans les tumeurs est un frein au développement des traitements ciblés. En effet, seul un faible taux des mutations identifiées présentent une grande prévalence et sont considérées comme des « drivers mutations », cibles préférentielles des traitements personnalisés dont le développement est dès lors limité [35, 72, 89, 90]. Il existe de nombreuses mutations présentes dans les cellules tumorales initiales ou se développant au cours de l'évolution tumorale, nommées « passagers », qui ne présenteraient pas de propriété pro-oncogénique [35]. En analysant les mutations somatiques, la variabilité du nombre de copies et l'hyperméthylation d'une population de plus de 11.000 échantillons issus de 29 types tumoraux différents, **Ioro et al.** ont créé un vaste registre des mutations

connues, de leur voie d'action et de leur sensibilité au traitement [91]. L'augmentation constante du nombre d'échantillons tumoraux analysés majore néanmoins le nombre de mutations identifiées, sans pour autant que toutes celles-ci ne jouent a priori un rôle fondamental dans le développement tumoral [35]. Dans le but d'identifier exclusivement les mutations sur lesquelles concentrer les recherches, **Lawrence et al.** ont utilisé une analyse mathématique permettant d'éliminer la majorité des mutations « passagers » jugées fortuites et artéfactuelles [92]. Le caractère inoffensif de ces mutations « passagers » n'est néanmoins pas définitivement établi dans le sens où certaines pourraient devenir des « drivers » lors de la progression tumorale et dans le décours d'un traitement [90].

Un autre volet de l'hétérogénéité tumorale tout aussi important est celui entre la lésion primitive et ses métastases, ces dernières étant les principales responsables de la mortalité par cancer. Les métastases présentent les mêmes caractéristiques architecturales désorganisées que la tumeur primitive mais leur panel mutationnel diffère sensiblement. En effet, il semblerait que les métastases contiennent les mêmes mutations que la lésion primitive [93] auxquelles viendraient s'ajouter de nouvelles mutations, fruits d'une sélection positive darwinienne les rendant plus résistantes [94].

## 1.2 Conséquences de l'hétérogénéité tumorale

L'hétérogénéité au sein d'une tumeur induit que la recherche de mutations sur un échantillon biopsique peut être partiellement erronée [69, 95]. En réalisant le séquençage de l'exome, l'analyse des aberrations chromosomiques et l'évaluation du niveau de ploïdie de plusieurs échantillons tissulaires issus de carcinome rénaux primitifs et de métastases associées, **Gerlinger et al.** ont démontré que l'hétérogénéité intratumorale pouvait mener à la sous-estimation du profil génomique tumoral défini par des biopsies uniques [69]. En effet, plus de 60 % des mutations somatiques n'étaient pas retrouvées dans l'ensemble des prélèvements au sein d'une même tumeur, y compris des mutations potentiellement candidates à un traitement ciblé. Le défaut d'identification de certaines mutations dans plusieurs régions de la tumeur compromet bien sûr le succès de la prise en charge thérapeutique et en particulier d'un traitement ciblé.

Dans le contexte d'une maladie métastatique, il n'est pas possible de réaliser des biopsies de chaque site tumoral pour des raisons d'accessibilité, pour le risque lié au geste invasif ou encore pour des raisons financières. Or, des discordances significatives d'expression de récepteurs et de mutations peuvent être rencontrées entre la néoplasie primitive et ses métastases, comme le montre le Tableau 1 [96]. Il existe également un risque que le prélèvement soit incomplet en raison de l'hétérogénéité tumorale au sein de la métastase. Le problème est également rencontré dans le cadre du suivi de la pathologie tumorale en cours et en fin de traitement, ainsi que lors de la mise en évidence d'une récurrence. En effet, dans ce dernier cas de figure, il est loin d'être systématique qu'une nouvelle biopsie soit réalisée lors de la mise en évidence de la récurrence et souvent, les analyses complémentaires sont demandées sur la biopsie ou la pièce chirurgicale initiale [97] avec le risque important que la maladie ait évolué entretemps, que ces prélèvements initiaux ne soient plus d'actualité et que cela soit responsable d'un manque d'efficacité des traitements ciblés.

Tumour type	Biomarker	Prognostic or predictive biomarker	Evidence of discordance
Oligodendroglioma	1p and 19q co-deletion <i>MGMT</i> promoter methylation	Prognostic/predictive Prognostic/predictive	Not applicable
Medullary thyroid	<i>RET</i> mutation	Prognostic <sup>102</sup>	Unknown
Breast	ER expression PR expression <i>HER2</i> amplification	Prognostic/predictive Prognostic Prognostic/predictive	7–25% <sup>8,11,14</sup> 16–49% <sup>8,11,12,14</sup> 3–24% <sup>13,24</sup>
Lung	<i>EGFR</i> mutation <i>EML4-ALK</i> translocation	Prognostic/predictive Prognostic/predictive	0–38% <sup>103,104</sup> 1–2% <sup>18,105</sup>
Gastric	<i>HER2</i> amplification	Prognostic <sup>106</sup> /predictive <sup>107</sup>	1–3% <sup>20,21</sup>
Colorectal	<i>KRAS</i> mutation	Predictive	0–10% <sup>22,108</sup>
Melanoma	<i>BRAF</i> mutation	Prognostic/predictive	4–25% <sup>109</sup>
Gastrointestinal stromal	<i>KIT</i> mutation <i>PDGFRA</i> mutation	Predictive Predictive	Acquired mutations evolve during tyrosine kinase inhibitor treatment <sup>110,111</sup>

Tableau 1. Taux de discordance dans l'identification de biomarqueurs entre les néoplasies primitives et leurs métastases. Tableau reproduit avec autorisation de Bedard et al. « Tumour heterogeneity in the clinic. » (License number 4253060545761) [96].

L'hétérogénéité tumorale induit des résistances aux traitements oncologiques de diverses manières. La présence de certaines mutations dans des sous-clones de la tumeur crée localement une résistance par des mécanismes tels que l'activation de voies ciblées par les traitements oncologiques. Un des exemples les plus connus concerne les mutations *KRAS* qui active la voie *RAS/MAPK* en aval du récepteur membranaire EGFR et donc indépendamment de sa stimulation, rendant faible voire nulle l'efficacité des traitements anti-EGFR [98]. Certaines mutations peuvent également empêcher la liaison de la molécule thérapeutique avec sa cible, comme par exemple les mutations *KIT* ou *PDGFRA* qui entraînent une résistance primaire ou plus souvent secondaire à l'imatinib dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales [99]. Ces mutations expliquent également la résistance de certaines métastases aux traitements ciblés. Ensuite, le micro-environnement tumoral hétérogène joue aussi un rôle capital dans la résistance au traitement en protégeant les cellules tumorales par l'architecture développée au sein de la tumeur, par le développement de niches comme précédemment décrit, par l'expression de signaux, par la sécrétion de facteurs spécifiques [100, 101], et enfin par le rôle de l'angiogenèse qui en se développant de manière hétérogène crée des zones hypoxiques dites chroniques associées à des phénomènes hypoxiques transitoires [102, 103]. Ces phénomènes hypoxiques atteignent aussi bien les cellules tumorales que les cellules vasculaires elles-mêmes, déclenchant des cascades réactionnelles qui induisent une prolifération cellulaire accrue (tumorale et vasculaire), la formation de métastases et le développement de plus grandes résistances aux traitements [103-106]. En plus de déclencher ces mécanismes de prolifération tumorale et d'angiogenèse, ces zones hypoxiques sont en effet plus résistantes à la radiothérapie (« effet oxygène ») ainsi qu'aux traitements de chimiothérapie. Enfin, dans une population de cellules génétiquement homogènes, **Sharma et al.** ont démontré qu'une hétérogénéité épigénétique pouvait induire rapidement le développement d'une résistance d'une partie de la population cellulaire aux traitements [107].

Par ailleurs, l'hétérogénéité tumorale étant responsable de résistance aux traitements ciblés et non ciblés, elle induit à terme une balance désavantageuse entre l'efficacité de ceux-ci et les coûts conséquents des médicaments pharmaceutiques, pour leur part en perpétuelle augmentation [108, 109]. Pour les 71 traitements anti-tumoraux approuvés par la Food and

Drug Administration (FDA) entre 2002 et 2012 incluant 52 traitements ciblés, le bénéfice médian en survie globale a été estimé à 2,1 mois, pour un coût moyen mensuel par traitement de plus de 10.000 dollars par patient et un coût estimé de 207.000 dollars par année de vie sauvée, alors que ce dernier était de 54.000 dollars en 1995 [109, 110].

La conséquence ultime de cette résistance thérapeutique induite par l'hétérogénéité tumorale est bien sûr un plus sombre pronostic. Une grande partie des cancers récidive en effet après une phase de réponse au traitement, ce qui s'explique notamment par la sélection de clones résistants présents initialement sous la pression exercée par les traitements anti-cancéreux [111]. Plusieurs études ont montré que la présence d'une hétérogénéité tumorale génétique est corrélée à un pronostic plus péjoratif [87, 90, 112-114]. Dans deux études regroupant environ 400 patients atteints d'une néoplasie ORL, **Mroz et al.** ont montré que les patients porteurs d'une tumeur à haute hétérogénéité génétique (quantification de l'hétérogénéité tumorale des allèles mutés : MATH) ont une survie globale significativement moins bonne, comme illustré dans la Figure 7 [115, 116]. Dans une large cohorte de 2433 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire, **Pereira et al.** ont également montré que les tumeurs présentant la plus grande hétérogénéité génétique quantifiée par le MATH étaient responsables d'une mortalité liée au cancer nettement plus grande [113]. Enfin, dans une petite série de 7 patients atteints d'une néoplasie colorectale de stade II ou III, **Rajput et al.** ont montré qu'une plus haute hétérogénéité tumorale quantifiée par le MATH était corrélée à un plus grand risque de développement de métastases [114].

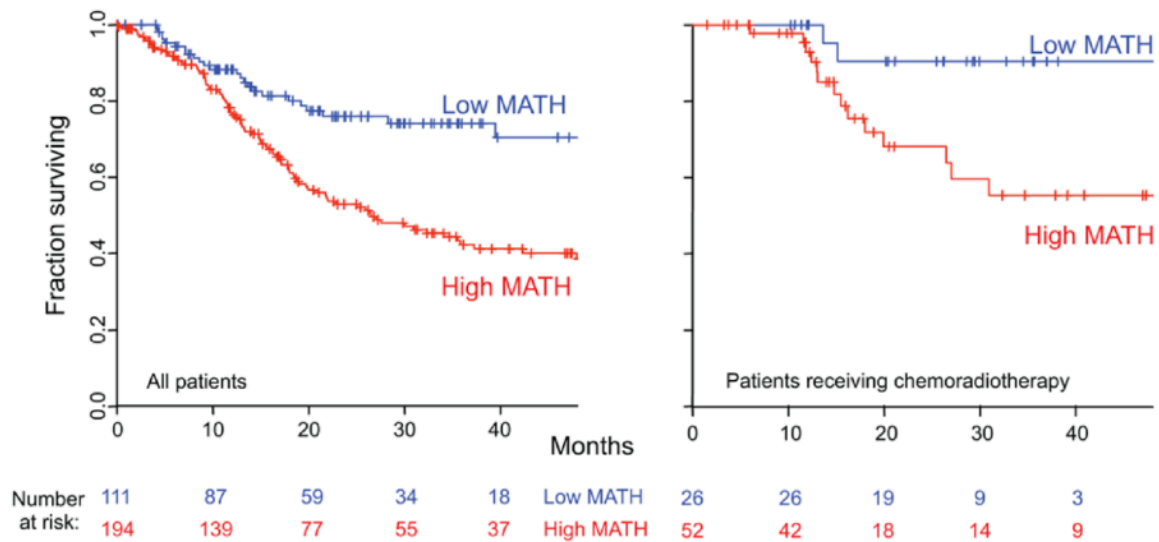


Figure 7. Courbes de survies de Kaplan-Meier en fonction de l'hétérogénéité tumorale génétique d'une population de 305 patients atteints d'une néoplasie de la sphère ORL (partie de gauche) et d'une sous-population de 78 patients traités par radiochimiothérapie en plus de la chirurgie (partie de droite). Les patients atteints d'une tumeur plus hétérogène présentent une survie globale moins bonne. Figure reproduite de Mroz et al. « Intra-tumor genetic heterogeneity and mortality in head and neck cancer: analysis of data from the Cancer Genome Atlas. ». Figure libre d'utilisation, Creative Commons Attribution License [116].

### 1.3 Perspectives d'exploration non-invasive de l'hétérogénéité tumorale

L'hétérogénéité tumorale joue donc un rôle capital dans l'efficacité thérapeutique et le pronostic des patients. Dans l'objectif d'une médecine personnalisée, il est dès lors indispensable de continuer les recherches amenant à sa compréhension ainsi que le développement de méthodes permettant de l'évaluer lors du diagnostic et du suivi des patients. Ces méthodes doivent idéalement être non-invasives et permettre l'identification de cette hétérogénéité aussi bien au niveau de la néoplasie primitive que de ses métastases.

L'analyse des cellules tumorales circulantes et de l'ADN tumoral circulant est une technique non invasive permettant la caractérisation génomique de la maladie et l'appréciation de l'hétérogénéité de l'ensemble de la pathologie tumorale pour de multiples biomarqueurs lors du diagnostic, en cours et après le traitement à la recherche du développement d'une hétérogénéité tumorale et de l'apparition de nouveaux clones [117-127]. La « biopsie liquide » par dosage sanguin des cellules tumorales circulantes a par exemple



ainsi montré ses capacités à identifier une hétérogénéité dans l'expression des récepteurs aux oestrogènes alpha et du HER2 des cellules de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique [128]. Plusieurs études ont de plus montré que cette technique peut avoir une valeur pronostique en termes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) et une valeur prédictive de la réponse au traitement dans différents types de cancers [122, 127, 129-135]. Comme exemple d'implication thérapeutique/pronostique de cette technique, dans une population de 48 patients atteints d'un mélanome métastatique, **Gray et al.** ont étudié la présence d'ADN circulant tumoral et de mutations *BRAF* et *NRAS* à ce niveau avant et pendant un traitement ciblé ou une immunothérapie [122]. Indépendamment du type de traitement, ils ont montré qu'un taux initial plus faible d'ADN circulant tumoral est corrélé à une meilleure réponse thérapeutique et à une plus longue PFS. De plus, une diminution du taux d'ADN tumoral circulant en cours de traitement est corrélée à une réponse au traitement par inhibiteur MAPK et ils ont enfin identifié l'apparition d'une mutation *NRAS* dans l'ADN circulant lors de la progression tumorale chez des patients dont la maladie tumorale avait initialement répondu aux traitements ciblés. Cette dernière découverte est importante dans la compréhension de l'apparition d'une résistance au traitement et la progression tumorale. L'apparition de mutations en cours de traitement avait déjà été identifiée notamment dans le cadre de cancers colorectaux initialement étiquetés « wild-type » et traités par anti-EGFR, série dans laquelle une mutation *KRAS* apparaissait au niveau de l'ADN circulant dans 38 % de la population [118]. L'analyse des cellules tumorales circulantes et de l'ADN tumoral circulant offre donc un panel de biomarqueurs très prometteurs mais de plus amples investigations sont néanmoins nécessaires afin d'établir le rôle qu'ils pourraient jouer prochainement en routine clinique.

La radiomique permet également d'apprécier de manière non invasive le phénotype tumoral dans son ensemble ainsi que les modifications qu'il présente en cours de traitement. De multiples études montrent des corrélations entre la radiomique et les phénotype et génotype tumoraux [136-143], mais la signification biologique réelle de la radiomique reste encore à éclaircir. Outre l'exploration globale de la maladie, un des avantages de la radiomique est de pouvoir caractériser chaque lésion tumorale individuellement en un seul examen et dès lors de pouvoir potentiellement identifier les lésions les plus à risque de

mauvaise réponse au traitement. Bien qu'un nombre croissant d'études fournissent des résultats prometteurs à la radiomique en terme de prédiction de réponse au traitement et de pronostic, leur place en routine clinique n'est à ce jour pas établie [16, 144]. Ces notions sont abordées dans ce manuscrit, plus spécifiquement pour l'analyse des images PET.

## Chapitre 2 Analyse de l'hétérogénéité de l'image

### 2.1 Texture de l'image

La texture est une notion pouvant avoir plusieurs définitions en fonction du domaine dans lequel elle est utilisée. Dans le cadre de l'imagerie, il s'agit de la distribution spatiale existant entre les différentes intensités du signal au sein de l'image. L'analyse de la texture d'une image est une série de méthodes mathématiques permettant la classification de l'image et l'extraction d'un large panel d'informations quantitatives liées à cette distribution spatiale. Elle a été utilisée dans divers domaines autres que médical comme par exemple dans l'analyse d'images aériennes et satellites, en cartographie (télédétection), en métallurgie, pour l'inspection des textiles, l'inspection de peintures automobiles, dans l'analyse de document ou encore dans la reconnaissance faciale [145-150].

### 2.2 Analyse de la texture en imagerie médicale

Il existe diverses méthodes pour évaluer la texture de l'image que cela soit en imagerie médicale ou non médicale. Les différentes approches d'analyse de la texture d'une image ont précédemment été résumées dans la Figure 2 [32].

L'approche statistique est celle qui est la plus utilisée et qui sera développée ultérieurement dans ce manuscrit, étant celle de référence de nos travaux. Elle peut se baser sur des données simples de l'image extraites de l'histogramme d'intensité (approche quantitative non-texturale de l'hétérogénéité de l'image), sur des données plus complexes quantifiant les relations existants entre les voxels, ou encore les paramètres volumétriques que sont le volume métabolique tumoral (MTV) et la glycolyse lésionnelle totale (TLG). Deux autres approches également rencontrées dans le domaine sont l'approche par modélisation comprenant notamment l'analyse fractale [26-28]; et l'approche par transformées qui analyse la texture sur base de la fréquence contenue dans l'image, utilise des filtres et comprend notamment les transformées de Fourier, par ondelettes ou de Gabor [29, 151].

L'analyse de la texture en imagerie médicale n'est pas récente, mais connaît depuis quelques années une recrudescence d'intérêt en particulier dans le domaine de l'oncologie.

Plusieurs groupes ont étudié l'analyse de la texture en radiographie dès les années 1970, en particulier au niveau thoracique dans le cadre notamment de la mise au point de pneumoconiose ou de pathologies interstitielles [152-157], ou encore dans le domaine ostéo-articulaire avec notamment l'étude de la micro-architecture trabéculaire osseuse [158] et la recherche d'une ostéolyse périprothétique de prothèse totale de hanche [159].

Une analyse de la texture des images échographiques est également possible. Elle a été étudiée notamment au niveau hépatique pour classifier du parenchyme sain, des lésions hépatiques et du parenchyme cirrhotique [160]. **Chen et al.** ont montré la corrélation entre l'analyse de la texture échographique (*dissimilarity*) et les caractéristiques histopathologiques de lésions mammaires dans un groupe de 33 patientes [161]. **Yang et al.** ont montré la faisabilité d'utiliser en échographie les paramètres de texture issus des matrices de co-occurrences (GLCM) pour évaluer les remaniements d'origine post-radique au niveau de glandes parotides [162].

L'analyse de la texture des images tomodensitométriques est le sujet d'un plus grand nombre d'études, plus récentes et concernant le plus souvent le domaine oncologique. Plusieurs études ont utilisé l'analyse de la texture des images TDM le souvent réalisées sans injection de produit de contraste pour tenter de caractériser des lésions et différencier une origine bénigne et maligne au niveau pulmonaire [163-167], hépatique [168], pancréatique [169], rénal [170, 171] et colorectal [172]; d'identifier l'origine maligne de ganglions périrectaux dans le bilan d'extension de néoplasies rectales [173], et enfin d'estimer le grade histologique de gliomes [174]. Cette technique semble ainsi pouvoir contribuer au diagnostic assisté par ordinateur (*Computer aided diagnostic*) [175-177]. D'autres études ont étudié la capacité de l'analyse de la texture des images TDM à évaluer la réponse au traitement de patients atteints de néoplasies rénales métastatiques traités par inhibiteurs de tyrosine kinase [178] ou de métastases hépatiques de cancers colorectaux traités par chimiothérapie [179].

Enfin, un certain nombre d'études ont exploré la valeur de l'hétérogénéité liée à l'analyse de la texture des images TDM comme outil pronostique de l'OS et de la survie sans maladie (DFS) de patients atteints d'un cancer pulmonaire [180-184], de l'oesophage [185], colorectaux [186], de sarcomes des tissus mous [187] et plus récemment dans le cadre de pathologies lymphomateuses [188].

L'analyse de la texture des images de résonance magnétique nucléaire a également été maintes fois étudiée ces dernières années dans diverses indications oncologiques. La majorité des études porte sur la caractérisation lésionnelle que cela soit pour quantifier la présence de micro-calcifications au sein de régions du parenchyme mammaire [189], dans la mise au point de lésions ou cancers mammaires [190-195], de la prostate [196, 197], du foie [198, 199], cérébrales [200-205] ou de la thyroïde [206]. Enfin, quelques études ont montré la valeur de l'analyse de la texture des images RMN pour prédire la réponse au traitement de lymphome non-hodgkinien [207], de métastases hépatiques de cancers colorectaux [208], prédire la réponse au traitement néoadjuvant de cancers mammaires [209] et rectaux [210, 211]; prédire la survie à 12 mois de patients atteints de glioblastome [205] et dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement de cancers O.R.L [212].

L'analyse de la texture a aussi été étudiée dans d'autres domaines médicaux comme par exemple pour différencier automatiquement les types de globules blancs [213], ou encore observer le temps de chromatolyse de cellules neuronales hypoglosses en régénération et dégénération [214].

## 2.3 Analyse de la texture de l'imagerie PET

En imagerie PET, l'activité au sein d'un voxel est exprimée en kBq/ml. En normalisant cette activité par rapport à l'activité injectée corrigée pour la décroissance radioactive, on obtient le *standardized uptake value* (SUV) dont la variante la plus utilisée est celle rapportée à la masse du patient [215]. Le SUVmax est la valeur d'activité maximale au sein d'un volume d'intérêt (VOI) délimité alors que le SUVmean est la moyenne de l'intensité de tous les voxels inclus au sein du VOI. Le MTV représente le volume de la tumeur en ml dont l'activité métabolique excède une certaine valeur prédéfinie au sein d'un VOI délimité. Enfin, la TLG correspond au produit du SUVmean par le MTV et comporte donc des informations relatives à l'intensité de la tumeur et à son volume [216].

### 2.3.1 Paramètres d'analyse de l'hétérogénéité des images PET

Le nombre de paramètres d'analyse de l'hétérogénéité croît en permanence. Les paramètres décrits dans ce chapitre sont ceux ayant été utilisés dans le cadre de nos travaux. Ils ne sont pas spécifiques à l'analyse des images PET et sont également utilisés pour les autres types d'imagerie médicale. Les algorithmes et la méthodologie utilisés pour le calcul des paramètres explorés dans nos travaux sont retranscrits dans les publications insérées dans ce manuscrit ainsi que dans leurs matériels supplémentaires au sein de l'annexe 1.

#### 2.3.1.1 Paramètres du 1er ordre (analyse globale)

Les paramètres dits de premier ordre (simple voxel) sont extraits de l'histogramme d'intensité, qui représente la distribution de l'intensité des voxels au sein de l'image (Figure 8). Pour chaque intensité est associé le nombre de voxels correspondant au sein de l'image. Ils décrivent l'image et apportent des informations sur l'ensemble de la tumeur délimitée, et sont donc pour cela généralement appelés paramètres globaux. Ces paramètres étudient un voxel à la fois sans contenir d'information sur les relations qui existent entre les voxels et ne peuvent dès lors pas être catalogués comme faisant partie des analyses de la texture (Figure 9). Ils présentent pour la plupart une grande sensibilité aux méthodes de délimitation [217, 218].

Les paramètres les plus « simples » se retrouvent dans l’histogramme d’intensité, notamment le SUVmax et le SUVmean.

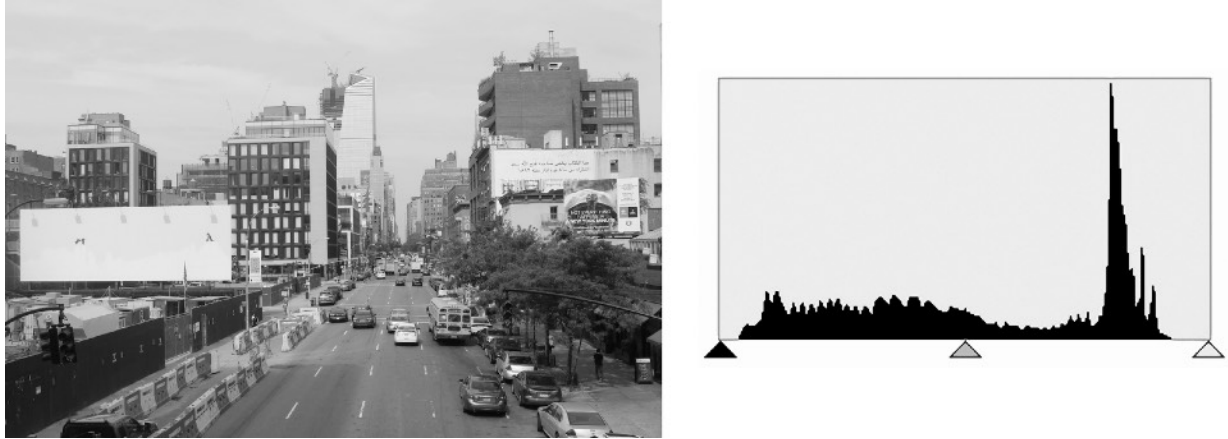


Figure 8. Photo originale de New-York à gauche et son histogramme d’intensité à droite montrant la distribution du nombre de pixels (ordonnée) par intensité (abscisse).

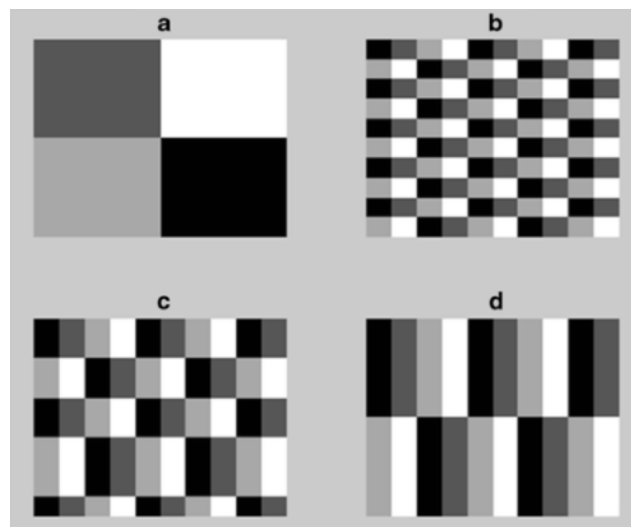


Figure 9. Exemple de 4 variations d’intensité présentant des paramètres du premier ordre strictement identiques, ceux-ci ne tenant pas compte des relations entre les voxels (non-texturaux). Les paramètres du second ordre issus de la GLCM sont différents entre l’image A et les 3 autres, alors qu’ils sont identiques entre les images B, C et D. Les paramètres d’ordre élevé issus des NGTDM et GLSZM sont différents entre les 4 images. Figure reproduite avec autorisation de Chicklore et al. « Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. » (License number 4253070508547) [219].

Le coefficient de variation (COV) mesure la dispersion des valeurs d'intensité autour de la moyenne (écart-type/moyenne) [220].

Le *skewness* (asymétrie) quantifie l'asymétrie de l'histogramme et vaut zéro lorsque la distribution de l'histogramme est normale (gaussienne) [221].

Le *kurtosis* (aplatissement) évalue si l'histogramme présente une distribution gaussienne en mesurant la différence existant entre la valeur maximale de l'histogramme et les autres valeurs [221].

### 2.3.1.2 Paramètres d'analyse de la texture locale et régionale

Un grand nombre de paramètres appréciant la texture de l'image à l'échelle locale ou régionale peuvent être extraits de diverses matrices d'analyse des niveaux de gris de l'image (Figure 10). Ces paramètres sont indépendants de la taille de la tumeur, de sa forme et de sa position [32, 222].

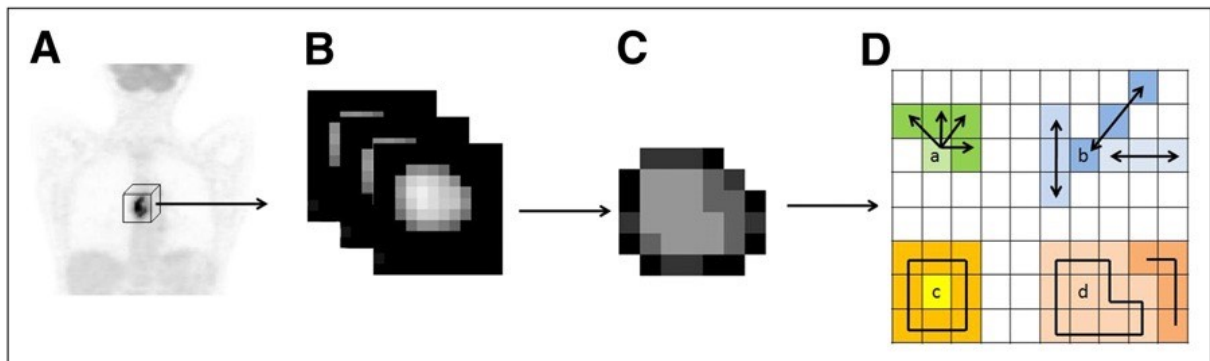


Figure 10. Illustration de la séquence d'extraction de paramètres de textures locale et régionale à partir d'une image de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (A). Segmentation tumorale (B). Ré-échantillonnage de l'intensité des voxels (C). Extraction de différents paramètres de texture de l'image (D) (a: analyse des voxels voisins dans une direction pour les matrices de co-occurrence; b: alignement des voxels de même intensité; c: différence entre les voxels et leurs voisins; d: zones de voxels de même intensité). Figure reproduite avec autorisation de Tixier et al. « Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. » J Nucl Med. 2011 Mar;52(3):369-78. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [223].



### 2.3.1.2.1 Paramètres de texture locale (second ordre et ordre élevé)

Les paramètres dits de second ordre (2 voxels) et d'ordre élevé (3 voxels et plus) étudient les relations existant entre les paires de voxels au sein de l'image et sont donc généralement appelés paramètres d'hétérogénéité locale. Ces paramètres représentent la moyenne des variations d'intensité entre voxels voisins au sein de la tumeur.

#### Paramètres du second ordre :

Les paramètres du second ordre peuvent être calculés grâce à l'usage de matrices de co-occurrences (GLCM) décrites par Haralick [222]. Ces matrices sont de dimensions égales au nombre de niveaux d'intensité présents dans l'image et sont construites par l'observation de la fréquence avec laquelle un voxel d'intensité  $i$  est en relation avec un voxel d'intensité  $j$ , en considérant 2 paramètres que sont la direction et la distance. Une distance de 1 a été utilisée dans les calculs de nos travaux (Figure 11). Elles permettent donc de caractériser la répétition de « motifs » au sein de la région étudiée.

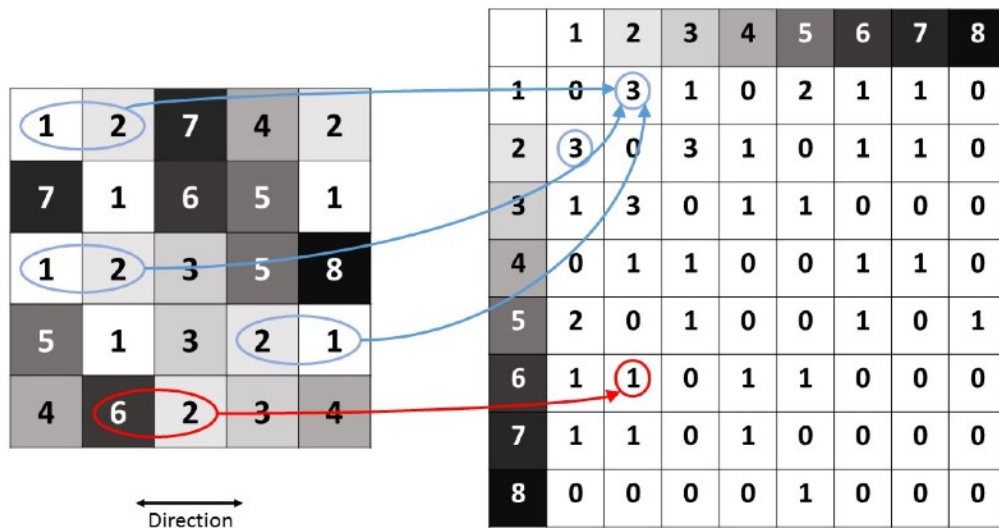


Figure 11. Formation d'une matrice de co-occurrence à partir d'une image contenant 8 valeurs d'intensité avec utilisation d'une distance de 1 pour une direction prédéfinie.

En considérant les trois dimensions, un voxel a 26 voisins directs soit 13 directions possibles comme illustré dans la Figure 12. La matrice définitive est au final obtenue par la somme des matrices calculées dans les 13 directions.

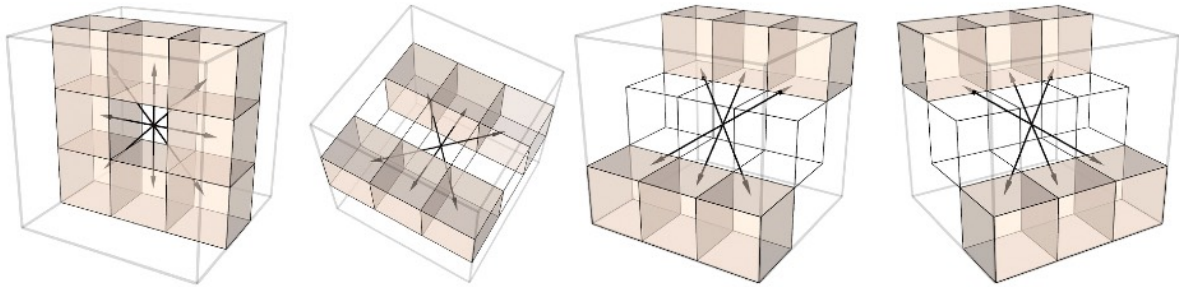


Figure 12. Illustration des 13 directions utilisées dans nos travaux pour le calcul des matrices de l'analyse de la texture de l'image. Le voxel central présente 26 voxels voisins.

De multiples paramètres peuvent être extraits des matrices de co-occurrence :

Le second moment angulaire (ASM), parfois appelé énergie ou uniformité, mesure la répétition de paires de voxels et vaut la somme des éléments de la matrice au carré. Sa valeur sera d'autant plus grande que l'image est homogène et vaudra 1 pour une image constante [222].

Le contraste ( $contrast_{GLCM}$ ) mesure la variation d'intensité locale et est plus élevé lorsqu'il y a plus de valeurs en dehors de la diagonale de la matrice et que donc l'image est plus hétérogène. Ici,  $i$  doit être différent de  $j$  [221, 222].

L'entropie (*entropy*) est l'un des paramètres les plus étudiés dans les études portant sur l'analyse de la texture en imagerie médicale. Elle quantifie le caractère aléatoire de la distribution de l'intensité des voxels au sein de l'image. Sa valeur sera d'autant plus grande qu'il y a de niveaux de gris et que l'image est hétérogène [222].

La corrélation (*correlation*) mesure la dépendance linéaire de l'intensité des voxels aux positions spécifiées les uns par rapport aux autres [222].

L'homogénéité (*homogeneity*) quantifie l'uniformité de l'image en mesurant la proximité de la répartition des éléments par rapport à la diagonale de la matrice [221, 222].

La dissimilarité (*dissimilarity*) représente la variation de paires d'intensité au sein de l'image [222].

Paramètres d'ordre élevé :

Les paramètres d'ordre élevé peuvent être calculés grâce à l'usage de matrices de différences de niveaux de gris de voisinage (NGTDM) décrites par Amadasun [224]. Les paramètres extraits de ces matrices se rapprochent de la perception humaine de la vision de l'image [221] et ils estiment la différence d'intensité entre un voxel et la moyenne de celle des voxels de son entourage délimité par une certaine distance. Dans le cadre de nos travaux, la distance a été définie à 1 et l'analyse NGTDM a été étendue dans les 3 dimensions avec 26 connexités au lieu de 8 en utilisant un facteur de pondération (Figure 13). Plusieurs paramètres peuvent être extraits des NGTDM.

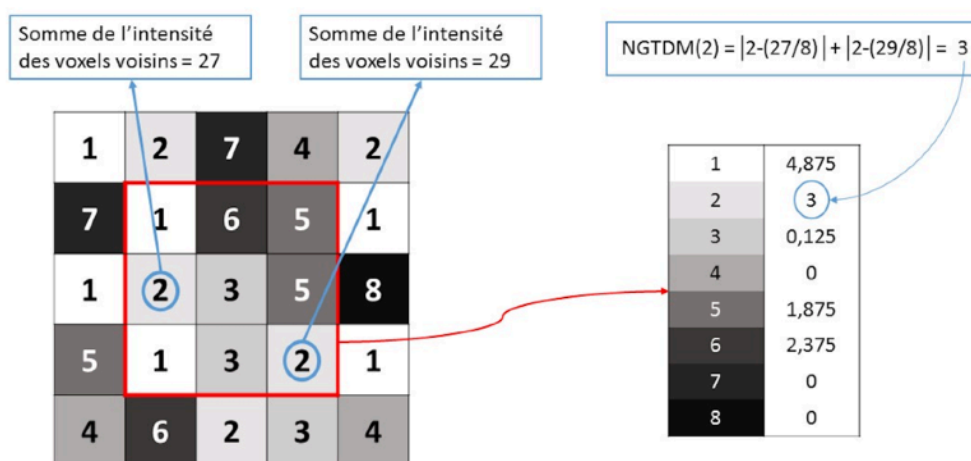


Figure 13. Illustration de la formation d'une NGTDM à partir d'une image contenant 8 valeurs d'intensité et en utilisant une distance de 1. La NGTDM est calculée pour les voxels inclus dans le cadre rouge. Cet exemple illustre la méthodologie appliquée en ne considérant ici que 8 voxels voisins, alors que 26 connexités ont été considérées dans le calcul des paramètres de nos travaux avec une pondération différente.

La rugosité (*coarseness*) décrit la granularité de l'image et correspond à une mesure de la densité des bords. Elle est considérée comme l'une des propriétés les plus fondamentales de la texture et fait partie de la plus large gamme au sein des diverses échelles de texture étudiées dans nos travaux. Dans une image avec un *coarseness* élevé, la texture est constituée de gros motifs tels que de grandes surfaces avec une répartition uniforme de l'intensité [224, 225].

Le contraste ( $contrast_{NGTDM}$ ) exprime le niveau de variation locale d'intensité, soit la gamme dynamique de niveaux d'intensité. Une image présente un haut  $contrast_{NGTDM}$  lorsque des zones avec différents niveaux d'intensité sont clairement visibles signifiant que la différence d'intensité entre des régions voisines est large [224, 225].

L'occupation (*busyness*) exprime le taux de changement d'intensité au sein de l'image. Sa valeur sera d'autant plus grande que la variation d'intensité entre un voxel et son voisinage est rapide [224, 225].

#### 2.3.1.2.2 Paramètres de texture régionale

Les paramètres régionaux décrivent des régions de voxels de même intensité sous forme de longueurs (*Run-length matrix*) ou de zones (*Zone-Size matrix*) en s'affranchissant d'un choix de direction [226, 227]. Dans nos travaux, nous avons étudié dans les 3 dimensions deux paramètres de taille de zone reconnus comme étant reproductibles [228]. La *variabilité d'intensité* (IV) exprime la variabilité de l'intensité de zones tumorales homogènes, et la *variabilité de la taille de zone* (SZV) exprime la variabilité de la taille de zones tumorales homogènes [228].

### 2.3.2 Aspects méthodologiques et limites

Les paramètres issus de l'analyse de la texture des images PET sont sensibles aux conditions de chaque étape de l'acquisition, du traitement et de l'analyse de l'image. Pour que ces paramètres puissent être utilisés de manière fiable, il est nécessaire qu'ils soient répétables c'est à dire qu'une même valeur soit obtenue lorsque la mesure est réalisée à différentes reprises dans les mêmes conditions. Il est également idéalement nécessaire qu'ils soient reproductibles ou robustes, caractéristiques de fiabilité lorsque les conditions de mesures ne sont pas les mêmes. En résumé, il est nécessaire que les mesures soient fiables lorsque réalisées entre des patients différents, dans différentes institutions mais également pour un même patient dans le cadre de son suivi thérapeutique. Un des problèmes majeurs de l'étude quantitative des images de PET, en particulier de l'analyse de la texture, reste le manque de standardisation et le risque couru que les conditions d'acquisition et de reconstruction de l'image puissent entraîner des variations des valeurs de ces paramètres qui pourraient être, à tort, interprétées comme d'origine biologique. Cette partie de ce travail décrit l'influence que chaque étape du processus d'obtention des paramètres de l'analyse de la texture des images PET a sur leur répétabilité et leur reproductibilité. D'une manière générale, l'influence sur les paramètres étudiés dans nos travaux est privilégiée dans cette revue de la littérature. Il est également discuté plus généralement de plusieurs problèmes et limites des études actuelles traitant du sujet. Le Tableau 2 est issu d'une revue récente de la littérature et récapitule les pièges d'origine méthodologique rencontrés en radiomique ainsi que certaines solutions proposées [23].

Step	Pitfall	Solution
Image acquisition and reconstruction	Differences in acquisition parameters	Need for standardized protocols adapted to each modality (CT, PET, MRI); and comprehensive description of the parameters being used.
Image segmentation	Contrast enhancement protocols vary across machines and across patients (sarcopenia, adipose level, heart rate, etc.).	Exclusion of images with outlier acquisition parameters. Standardized control ROIs such as muscle
	Intra/inter-observer variability	Semi-automatic segmentation with human correction/improvement
Feature extraction	Time consuming contouring methods	Development of (semi-)automated contouring methods (ideally open source)
	Large range of voxel intensities and image noise	Filtering procedure aiming to preserve the signal and reduce the unwanted noise
Statistical learning	Different discretization methods producing different results	Using fixed bin sizes (absolute discretization)
	Volume dependence	Testing for correlation between radiomics variables and volume
General	Large number of features, small population ( $p \gg n$ ) resulting into a high probability of false positives results and overfitting, the 'curse of dimensionality'	Bonferroni, Benjamini–Hochberg corrections Cross-validation Dimensionality reduction through supervised and unsupervised (PCA <sup>a</sup> , ICA <sup>b</sup> , ISOMAP, LLE <sup>c</sup> ) techniques
	Feature selection and classification uncertainties, susceptibility to human error	Advanced machine learning approaches such as neural networks
General	Reproducibility is limited	Publications should include access to raw data, segmented ROIs, methods used for feature extraction A repository should be initiated containing imaging data, radiomics features, extraction software, methods, formulae and statistical learning methods

<sup>a</sup>Principal component analysis.  
<sup>b</sup>Independent component analyses.  
<sup>c</sup>Locally linear embedding.

Tableau 2. Résumé des principaux problèmes méthodologiques rencontrés en radiomique et de solutions proposées. Tableau reproduit avec autorisation de Limkin et al. « Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. » (License number 4264271501354) [23].

### 2.3.2.1 Répétabilité des paramètres

La valeur des paramètres d'analyse de l'hétérogénéité tumorale peut fluctuer lorsque des examens sont répétés dans de mêmes conditions d'acquisition et de reconstruction d'images [228-231]. La question primordiale est dès lors de savoir quelle est la fluctuation tolérée afin de pouvoir utiliser ces paramètres, notamment dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique où il est nécessaire de savoir si la modification de la valeur du paramètre étudié est due à une fluctuation par manque de répétabilité ou si elle est imputable à une réponse au traitement. Dans le cadre des SUV, **Wahl et al.** ont fixé le seuil de diminution à 30 % pour pouvoir considérer une réponse au traitement car le précédent seuil de 15 % proposé par l'EORTC en 1999 était jugé trop proche de la variabilité liée au manque de répétabilité [232]. Ce sont les tests de répétabilité (*test-retest*) qui permettent d'évaluer cette problématique en utilisant les coefficients de corrélation intra-classe (ICC), les coefficients de concordance de Lin (*Concordance Correlation Coefficient: CCC*) ou encore les coefficients de répétabilité de Bland et Altman [233, 234].

Dans une population de 16 patients atteints d'une néoplasie oesophagienne, **Tixier et al.** ont étudié la répétabilité de la mesure des paramètres d'hétérogénéité en analyse <sup>18</sup>F-FDG PET en répétant 2 fois le même examen à un intervalle médian de 4 jours au moment du bilan d'extension initial de la maladie [228]. La répétabilité a ainsi été étudiée pour 8 paramètres de l'histogramme d'intensité et 17 paramètres de l'analyse de la texture grâce au test de Bland-Altman et aux ICC. Les SUVmax et SUVmean présentent une variation moyenne de 5 % ± 20 % (limites : -34 %, +43 %) et de 6 % ± 21 % (-36 %, +47 %) avec un ICC de 0,94 et de 0,92 respectivement, alors que les autres paramètres issus de l'histogramme d'intensité ont une répétabilité plus variable : le *kurtosis* a une répétabilité semblable aux SUV mais avec une ICC plus faible de 0,80, le COV une ICC de 0,82 tandis que le *skewness* et le SUVsd présentent les plus larges variations allant de -45 % à +60 %. Concernant les paramètres de texture locaux, l'*entropy*, l'*homogeneity* et la *dissimilarity* ont une meilleure répétabilité que le SUVmax, alors que l'ASM et la corrélation présentent de larges limites de répétabilité allant de -40 % à +63 %. Les paramètres de texture issus de la NGTDM n'ont pas été étudiés dans cette publication. Pour finir, les 2 paramètres de texture régionaux étudiés dans nos travaux, l'IV et la SZV, présentent une bonne répétabilité dans cette étude. **Leijenaar et al.**

ont inclus 18 lésions de 11 patients atteints d'un NSCLC au sein d'une étude *test-retest* où ont été réalisés deux  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT à un jour d'intervalle dans les mêmes conditions [229]. Pour près de 100 paramètres incluant 44 paramètres de la texture, ils ont montré que 71 % présentent une haute répétabilité ( $\text{ICC} > 0,8$ ), 18 % une répétabilité modérée ( $0,5 < \text{ICC} < 0,8$ ) et 11 % une faible répétabilité. De plus, grâce à une analyse par 5 observateurs différents, ils ont montré que 91 % des paramètres présentent une bonne stabilité inter-observateur et seulement 1 % une faible, dont l'IV. Les paramètres les plus stables en étude *test-retest* sont également ceux présentant la plus faible variabilité en analyse inter-observateurs dans cette étude. Dans une série de 29 patients atteints d'un cancer colorectal, **Van Velden et al.** ont étudié la répétabilité des paramètres d'analyse de l'hétérogénéité du 1er ordre en répétant le  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT dans un délai de moins de 7 jours [230]. Ils ont montré que la répétabilité est bonne pour la majorité de ces paramètres avec des ICC allant de 0,78 à 0,97 et une faible variabilité *test-retest* ( $< 12\%$ ), à l'exception du *kurtosis* qui présente une ICC de 0,66 et une large variabilité *test-retest*. Dans une série multicentrique de 73 patients atteints d'un NSCLC de stade IIIb-IV, **Desseroit et al.** ont étudié la répétabilité de la mesure des paramètres de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET par étude *test-retest* sur 73 tumeurs primitives et 32 autres lésions supplémentaires, ganglionnaires et métastatiques [231]. Ils ont ainsi évalué la répétabilité de paramètres du premier ordre (SUVmax, SUVmean, *skewness*, *kurtosis* et  $\text{CH}_{\text{AUC}}$  notamment), des paramètres de forme, de paramètres de l'analyse de la texture statistique issus des GLCM, NGTDM et *grey-level zone-size matrix*, et enfin la répétabilité des paramètres de la texture des images TDM qui ne sera pas discuté dans ce manuscrit. Ils ont également étudié l'impact de la méthode de discrétisation sur la fiabilité des paramètres, ce qui sera discuté ultérieurement dans ce manuscrit. Dans cette étude, le MTV présente une répétabilité de  $-1,4 \pm 11,1\%$  (limites de  $-23,2\%$  et  $+20,3\%$ ) influencé par le volume tumoral, les plus petits volumes présentant une faible répétabilité. Les paramètres de forme et le  $\text{CH}_{\text{AUC}}$  montrent une grande répétabilité alors qu'elle est modérée pour les paramètres d'intensité (SUVmax et SUVmean), pour le *kurtosis* et le SUVsd, et pauvre pour le *skewness* (Figure 14). Dans les paramètres du second ordre, ceux issus de la GLCM sont d'une manière générale plus répétables que ceux issus de la NGTDM. En particulier, l'*entropy* montre une haute répétabilité, elle est modérée supérieure pour la *dissimilarity*, modérée pour le *coarseness* et le *busyness*, et enfin pauvre pour le  $\text{contrast}_{\text{NGTDM}}$  (Figure 15). Concernant les



paramètres d'ordre élevé, 2 paramètres sont ici très fiables et 3 fiables. Une des limites de ce travail est de ne pas avoir tenu compte des mouvements respiratoires qui peuvent influencer les valeurs quantitatives entre les images *test* et *retest* dans les cancers pulmonaires et surestimer la répétabilité par rapport à des images où une correction des mouvements respiratoires serait appliquée ou dans l'analyse de cancers situés dans des régions moins sujettes aux mouvements.

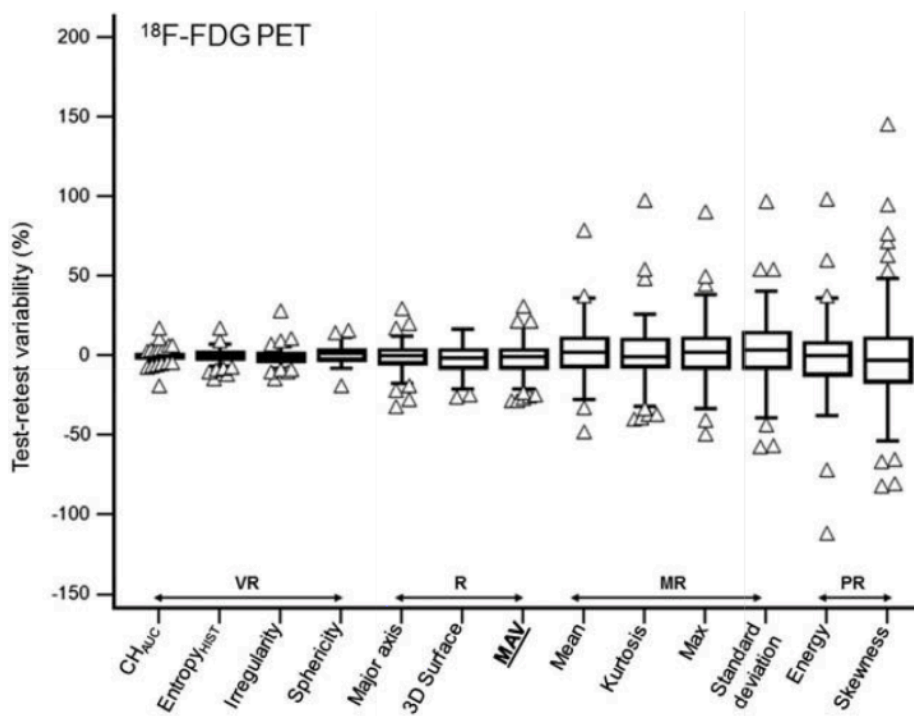


Figure 14. Répétabilité des paramètres de premier ordre. Les paramètres très répétables (VR = very reliable) sont situés vers la gauche et les moins répétables vers la droite (PR = poorly reliable). CH<sub>AUC</sub> = Area under the curve of the cumulative histogram; MAV = Metabolically active volume; MR = moderately reliable. Figure reproduite avec autorisation de Desseroit et al. « Reliability of PET/CT Shape and Heterogeneity Features in Functional and Morphologic Components of Non-Small Cell Lung Cancer Tumors: A Repeatability Analysis in a Prospective Multicenter Cohort. » J Nucl Med. 2017 Mar; 58(3):406-411. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [231].

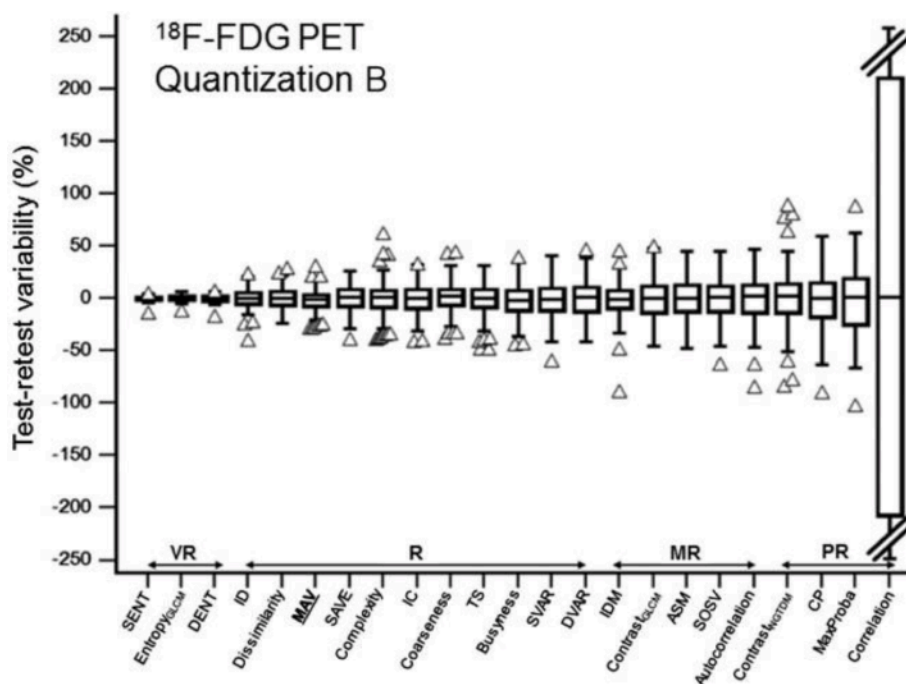


Figure 15. Répétabilité des paramètres de texture locale dans le cadre d'un ré-échantillonnage par nombre défini de bords. Les paramètres très répétables (VR = very reliable) sont situés vers la gauche et les moins répétables vers la droite (PR = poorly reliable). CP = cluster prominence; DENT = difference entropy; DVAR = difference variance; IC = information correlation; ID = inverse difference; IDM = inverse different moment; MaxProba = maximum probability; MAV = metabolically active volume; MR = moderately reliable; SAVE = sum average; SENT = sum entropy; SOSV = sum of square variance; SVAR = sum variance; TS = texture strength. Figure reproduite avec autorisation de Desseroit et al. « Reliability of PET/CT Shape and Heterogeneity Features in Functional and Morphologic Components of Non-Small Cell Lung Cancer Tumors: A Repeatability Analysis in a Prospective Multicenter Cohort. » J Nucl Med. 2017 Mar; 58(3):406-411. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [231].

En conclusion, la répétabilité des paramètres de l'analyse de l'hétérogénéité des images PET est très variable d'un paramètre à l'autre. Certains présentent une grande variabilité alors que d'autres présentent une faible variabilité, moindre que celle des SUV, comprenant notamment plusieurs paramètres issus de la GLCM. Cette information doit être prise en compte lors de la sélection de paramètres à étudier dans les études à venir et les données fournies par **Desseroit et al.** nous semblent les plus fiables actuellement sur base de la taille de la population étudiée, le panel de paramètres et la méthodologie [231]. A notre connaissance, il n'existe à ce jour pas de consensus sur la variabilité tolérée de ces paramètres dans le cadre de l'évaluation d'une réponse au traitement.

### 2.3.2.2 Acquisition des images

Dans une étude qui sera détaillée ultérieurement dans la partie de ce manuscrit consacrée aux paramètres de reconstruction, **Galavis et al.** ont étudié l'impact des techniques d'acquisition et de reconstruction des images PET sur les valeurs des paramètres de la texture [235]. Ils ont ainsi montré l'influence de l'acquisition des images en 2D ou en 3D. Néanmoins, en pratique, l'usage d'une acquisition en 3D des images PET est quasi généralisée dans les centres de médecine nucléaire aujourd'hui.

Le délai entre l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG et l'acquisition des images est également un facteur pouvant influencer la valeur des paramètres de texture. **Lovat et al.** ont étudié une population de 54 patients atteints d'une neurofibromatose de type 1 avec une suspicion de transformation maligne d'un neurofibrome et ont réalisé 2 séries d'images à  $102 \pm 15$  minutes et  $252 \pm 18$  minutes post-injection [236]. Ils ont ainsi montré que 25 des 37 paramètres de premier ordre étudiés, 9 des 25 de second ordre, 13 des 31 d'ordre élevé, ainsi que 3 paramètres sur 6 de l'analyse fractale présentent un changement significatif de valeur entre les 2 temps d'acquisition, aussi bien pour les lésions bénignes que malignes. Le SUVmax présente une majoration dans le temps pour les tumeurs malignes et non pour les bénignes, ce qui a déjà été décrit à de multiples reprises [237, 238], et le SUVmean diminue au cours du temps pour les tumeurs bénignes. Dans les paramètres de second ordre, 8 des 9 paramètres qui se modifient significativement le font en diminuant avec le temps, suggérant l'existence d'une modification dans la distribution de l'intensité des voxels au cours du temps, bien qu'une intervention de la modification du bruit ne puisse être exclue; alors que le *coarseness* n'est ici pas influencé par le temps d'acquisition. Enfin, certains des paramètres d'ordre élevé diminuent au cours du temps alors que d'autres augmentent, sans tendance globale mise en évidence. Une des critiques à faire à ce travail est l'absence d'images acquises environ 60 minutes après l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG, qui correspond au délai clinique classique.

### 2.3.2.3 Reconstruction des images et effet de volume partiel

Dans une étude portant sur 20 patients atteints d'une tumeur solide, **Galavis et al.** ont étudié la variabilité de 50 paramètres du premier ordre, du second ordre et d'ordre élevé en fonction du mode d'acquisition (2D ou 3D), des paramètres de reconstruction (OSEM ou un algorithme itératif avec 2 ou 4 itérations), de la taille de la matrice (128x128 ou 256x256) et enfin de la largeur du filtre post-reconstruction (3 mm, 5 mm ou 6 mm), afin d'analyser au total 10 images reconstruites différentes pour chaque patient [235]. Le pourcentage de variation de chaque paramètre est ici jugé faible en dessous de 5 %, intermédiaire entre 10 et 25 % et important au-dessus de 30 %. La majorité des paramètres (40/50) présentent une grande variabilité, ce qui est le cas notamment des paramètres issus de l'histogramme d'intensité, du *contrast<sub>GLCM</sub>*, de la *dissimilarity* et du *coarseness*. Au contraire, certains paramètres présentent une variation faible ou intermédiaire, dont l'*entropy*.

Dans une série de 20 patients avec une lésion pulmonaire primitive ou secondaire de plus de 5 cm<sup>3</sup>, **Yan et al.** ont étudié la robustesse d'un grand nombre de paramètres issus de l'histogramme d'intensité et de l'analyse de la texture de second ordre et d'ordre élevé en fonction de la modification des paramètres de reconstruction de l'image PET en faisant varier le nombre d'itérations, la taille des voxels et la largeur du filtre gaussien post-reconstruction [239]. Ils ont ainsi montré que la taille de la grille a plus d'influence que le nombre d'itérations et que le filtre post-reconstruction, ces deux derniers ayant une influence comparable. Le Tableau 3 est issu de l'étude de Yan et al. et montre l'influence de la modification des paramètres de reconstruction sur la valeur des paramètres de l'histogramme d'intensité et de l'analyse de la texture.

Feature	COV ≤ 5%	5% < COV ≤ 10%	10% < COV ≤ 20%	COV > 20%
SUV	SUV <sub>mean</sub> , SUV <sub>peak</sub>	SUV <sub>max</sub>		
FOS	Entropy	COV, kurtosis, energy	Variance	Skewness
GLCM	Dissimilarity, energy, entropy, ID, SE, DE, IMC, IDN, IDMN, DM, SDN	Contrast, correlation, homogeneity, MP, SA, DV	Autocorrelation, SOS, SV	CS
GLRLM	GLNr, RP, LGRE, HGRE		SRE, LRE, RLN, SRLGE, SRHGE, LRLGE, LRHGE	
GLSZM	GLNz, LGZE	ZLN, HGZE, WVGLZ_S	SZE, LZE, SZLGE, SZHGE, LZLGE, LZHGE, WVGLZ_N	ZP
NGLDM	Entropy	SNE, NN, SM	LNE	
NGTDM		Coarseness, busyness, complexity, TS	Contrast	

Tableau 3. Variation des valeurs de l'analyse quantitative <sup>18</sup>F-FDG PET en fonction des paramètres de reconstruction de l'image, exprimée en pourcentage de coefficients de variations (COV). ID = inverse difference; SE = sum entropy; DE = difference entropy; IMC = information measure of correlation; DM = diagonal moment; SDN = second diagonal moment; MP = maximum probability; SA = sum average; DV = difference variance; SOS = sum of squares; SV = sum variance; GLNr = grey-level nonuniformity for run; RP = run percentage; LGRE = low grey-level run emphasis; HGRE = high grey-level run emphasis; SRE = short-run emphasis; LRE = long-run emphasis; RLN = run-length nonuniformity; SRLGE = short-run low grey-level emphasis; SRHGE = short-run high grey-level emphasis; LRLGE = long-run low grey-level emphasis; LRLHGE = long-run high grey-level emphasis; GLNz = grey-level nonuniformity for zone; LGZE = low grey-level zone emphasis; ZLN = zone-length nonuniformity; HGZE = high grey-level zone emphasis; WVGLZ\_S = weighted variance of gray-level size, S direction; SZE = short-zone emphasis; LZE = long-zone emphasis; SZLGE = short-zone low grey-level emphasis; SZHGE = short-zone high grey-level emphasis; LZLGE = long-zone low grey-level emphasis; LZHGE = long-zone high grey-level emphasis; WVGLZ\_N = weighted variance of gray-level size, N direction; SNE = small number emphasis; NN = number nonuniformity; SM = second moment; LNE = large number emphasis; TS = texture strength. Tableau reproduit avec autorisation de Yan et al. « Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in <sup>18</sup>F-FDG PET. » J Nucl Med. 2015 Nov; 56(11): 1667-73. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [239].

L'influence de la taille des voxels sur 6 paramètres de la texture des images <sup>18</sup>F-FDG PET a été également étudiée par **Orlhac et al.** dans 10 fantômes sphériques plus ou moins hétérogènes et une série de 54 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire [240]. Ils ont confirmé que la taille des voxels peut influencer de manière significative la valeur de certains paramètres, comme par exemple l'*homogeneity* qui se majore de 35 % en passant d'un

modèle utilisant des voxels de 2 mm à un modèle à 4 mm, alors que d'autres paramètres dont l'*entropy* sont moins influencés et que certains sont même robustes à ces changements (LGZE et HGZE).

Dans une plus grande série de 71 tumeurs analysées dans une population de 60 patients atteints d'un cancer pulmonaire, **Lasnon et al.** ont étudié l'impact de la méthode de reconstruction sur les paramètres quantitatifs du PET : SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV, CH<sub>AUC</sub> et quelques paramètres de l'analyse de la texture choisis pour leur fiabilité dans la littérature en fonction de leur robustesse et leur répétabilité (*entropy*, *correlation*, *dissimilarity*, HILAE et ZP) [241]. Ils ont étudié trois types différents de reconstruction : fonction d'étalement du point (PSF) non filtrée avec 3 itérations et 21 *subsets*, PSF avec application d'un filtre gaussien de 7 mm nommé PSF<sub>7</sub> avec 3 itérations et 21 *subsets* et enfin une de type OSEM (*Ordered subset expectation maximization*) avec 4 itérations et 8 *subsets*; ainsi que 2 méthodes de délimitation différentes par seuillage à 50 % du SUV<sub>max</sub> et avec utilisation de FLAB (*Fuzzy locally adaptive bayesian algorithm*) expliquées plus loin dans ce manuscrit. Le principe de la PSF est détaillé ci-dessous après introduction de l'effet de volume partiel. Ils ont montré que les volumes obtenus sont significativement plus petits en utilisant le PSF en comparaison aux 2 autres techniques. Entre les reconstructions de types OSEM et PSF<sub>7</sub>, aucune différence significative n'est observée pour tous les paramètres d'intensité et de texture étudiés quelle que soit la méthode de délimitation, ce qui permet de valider l'usage de cette dernière technique pour des études multi-centriques et d'analyser des regroupements multi-centriques d'images reconstruites avec ces 2 techniques, en accord avec la stratégie d'harmonisation de l'*European Association of Nuclear Medicine* (EARL: *EANM Research Ltd*). Néanmoins, par rapport à l'OSEM, la PSF sans filtre donne des valeurs significativement plus grandes de SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, CH<sub>AUC</sub>, *dissimilarity*, *correlation* et HILAE ainsi qu'une plus grande gamme de valeurs pour la majorité des paramètres étudiés dans les tumeurs les plus volumineuses, invitant les auteurs à suggérer d'utiliser également ce type de reconstruction en usage clinique lorsque cela est possible afin d'augmenter la discrimination tumorale entre les patients.

L'effet de volume partiel est un problème important dans l'approche quantitative des images PET. Il dépend de la résolution spatiale du système, qui correspond à la distance minimale à partir de laquelle 2 sources d'activité peuvent être distinguées l'une de l'autre. Cette résolution n'est pas excellente en imagerie PET, généralement de l'ordre de 6 mm, et moins bonne en comparaison aux images de TDM et dans un moindre mesure RMN. Elle est néanmoins meilleure pour les PET/CT de dernières générations, digitaux, atteignant 4 mm. L'effet de volume partiel s'explique par un étalement de l'activité au sein d'une région d'intérêt, avec des phénomènes de *spill-in* et *spill-out* qui correspondent respectivement à la détection au sein de la région d'intérêt de l'activité située en dehors de celle-ci et, au contraire, à la détection en dehors de cette région d'une partie de l'activité qui y est présente; et qui ne se compensent pas (Figure 16) [242]. Plus la résolution est mauvaise et plus les effets de *spill-in* et *spill-out* seront importants et donc la quantification biaisée. Ce phénomène a d'autant plus d'importance que la région d'intérêt étudiée est petite.

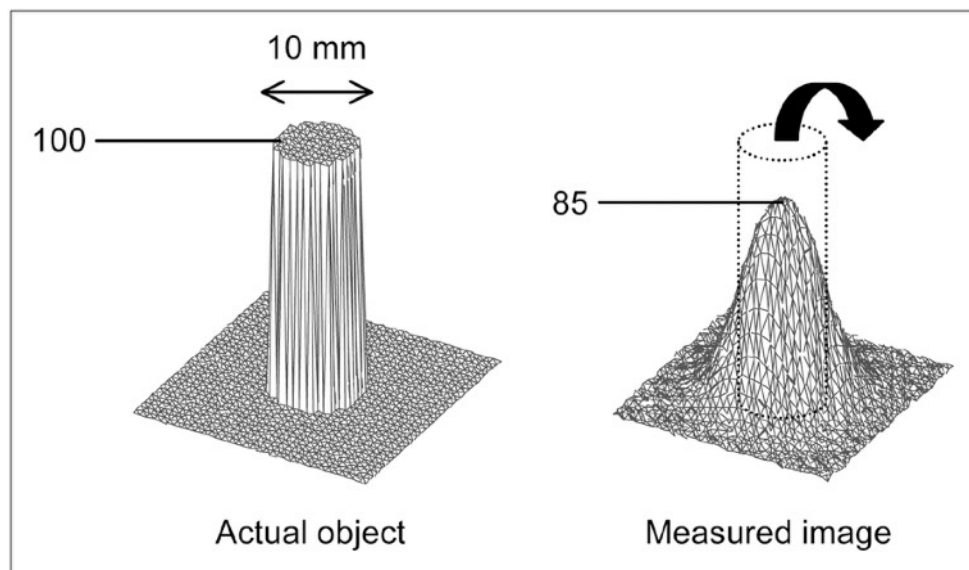


Figure 16. Effet de volume partiel. Source circulaire d'un diamètre de 10 mm et d'une activité arbitraire de 100 (sans unité) dans un environnement non radioactif. L'activité maximale mesurée dans l'image est de 85 en raison de l'étalement. Figure reproduite avec autorisation de Soret et al. « Partial-volume effect in PET tumor imaging. » J Nucl Med. 2007 Jun; 48(6):932-45. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [242].

Dans une série de 11 patients atteints d'un cancer pulmonaire, **Van Velden et al.** ont étudié l'influence de la technique de reconstruction sur la reproductibilité des paramètres de la texture [243]. Chaque patient a bénéficié de deux  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT avant le traitement à un intervalle de moins de 3 jours et chaque examen a été reconstruit en utilisant 2 méthodes différentes : la première suivant les recommandations de l'EANM avec l'application d'un filtre gaussien et la seconde en utilisant la PSF, appliquant une déconvolution qui permet de réduire l'effet de volume partiel en diminuant les *spill-in* et *spill-out* et qui augmente donc la concentration d'activité [244]. Les deux méthodes utilisent ici des paramètres de reconstruction TOF (*time of flight*) en mode liste avec un algorithme OSEM, 3 itérations et 33 *subsets*. Toutes les données PET ont été normalisées et corrigées pour les événements diffusés et aléatoires, le temps mort, l'atténuation et la décroissance. Les auteurs ont ainsi démontré que la majorité des paramètres radiomiques étudiés ont une reproductibilité élevée, égale ou meilleure que celle des SUV, quelque soit la technique de reconstruction utilisée. **Hatt et al.** ont également étudié l'influence de la correction de l'effet de volume partiel sur la reproductibilité des paramètres de texture et ont montré qu'elle est bien moins importante que l'influence liée à la délimitation tumorale [245]. Les paramètres de l'analyse de la texture locale (*entropy*, *homogeneity*, *dissimilarity*) sont moins sensibles à la correction de l'effet de volume partiel que ceux de la texture régionale (IV, SZV, ...). Ces modifications n'ont néanmoins pas de conséquence sur l'analyse du *endpoint* étudié qui est dans cette étude de définir le caractère prédictif des paramètres de la texture sur la réponse au traitement néoadjuvant de cancers oesophagiens.

Dans une population de 64 patients atteints d'une néoplasie de l'oesophage, **Doumou et al.** ont étudié l'influence sur les paramètres de la texture d'images  $^{18}\text{F}$ -FDG du lissage du bruit de l'image par un filtre gaussien de divers niveaux (2, 2,5, 3, 3,5 et 4 mm) [28]. Ils ont montré que la variation du lissage n'a que peu d'influence sur leurs valeurs, avec 37/57 paramètres présentant un CCC de plus de 0,99 incluant ceux extraits de la GLCM et de la NGTDM. Enfin, dans une population de 60 patients atteints d'un cancer pulmonaire, **Grootjans et al.** ont étudié l'influence de la variation du bruit statistique sur les paramètres de la texture (*entropy*, *dissimilarity*, ZP et HILAE) en utilisant des reconstructions tenant compte



de 35 % et 100 % des données PET acquises [246]. Leurs résultats montrent que la qualité statistique de l'image n'influence pas de manière significative les paramètres de la texture.

En conclusion, ces études montrent que les différentes conditions d'acquisition et de reconstruction de l'image PET peuvent avoir une influence variable sur les paramètres de l'analyse de l'hétérogénéité de l'image, parfois importante. Ces observations ne retirent rien à la valeur des différents paramètres d'analyse de la texture mais permettent d'insister sur l'importance d'une standardisation des paramètres d'acquisition et de reconstruction afin qu'elle soit fiable dans le cadre d'un usage clinique. Ces études n'ont néanmoins pas exploré la cause pour laquelle certains paramètres sont plus sensibles que d'autres aux modifications des paramètres de reconstruction et cela reste à mettre au point [247]. Enfin, la majorité de ces études n'ont pas exploré l'impact réel que ces fluctuations de valeurs de paramètre peuvent avoir sur l'*endpoint* clinique étudié. Dernièrement, **Orlhac et al.** ont proposé une solution séduisante et très prometteuse d'harmonisation des valeurs multi-centriques des paramètres PET qui pourrait être une solution pour palier aux fluctuations liées au manque de standardisation entre les centres [248]. Ils ont implémenté dans les radiomiques une méthode d'harmonisation nommée ComBat qui a précédemment fait ses preuves en génomique où des problèmes de variabilité multicentrique sont également observés (*batch effects*) [249-251] et qui a également récemment été explorée avec succès pour l'harmonisation d'images de séquences de RMN cérébrales étudiant les changements des micro-structures de la substance blanche [252]. Cette technique harmonise les données des différents centres par l'estimation de la variation locale sur base des valeurs observées des paramètres (estimation de l'« effet de centre » qui pourra ensuite être retiré), a priori sans perdre l'information biologique. Ils ont étudié les images de 2 groupes de patientes atteintes d'une néoplasie mammaire non-métastatique acquises dans un premier département (département A : 63 patientes dont 16 cancers triple négatifs) sur une caméra Gemini Time Of Flight PET/CT scanner (Philips) avec une durée de 1,45 minute par position de lit, et une reconstruction itérative en mode-liste (*Blob-Ordered-Subsets-Time-Of-Flight*, 2 iterations, 33 *subsets*) sans application d'un filtre de lissage et avec une taille de voxel de 4 x 4 x 4 mm<sup>3</sup>; dans un second département (département B : 74 patientes dont 15 cancers triple négatifs) sur une caméra Discovery 690 PET/CT scanner (GE Healthcare) avec une durée de 2,5 minutes par position de lit, une

reconstruction itérative de type OSEM (2 iterations, 24 *subsets*), avec filtre gaussien post-reconstruction et une taille de reconstruction de voxel de 2.7 x 2.7 x 3.3 mm<sup>3</sup>. Enfin, ils ont simulé des données d'un 3<sup>e</sup> département (département A-S) en lissant les images du département A par application d'un filtre gaussien 3D. Ils ont délimité des VOI au niveau du foie sain et de la tumeur mammaire desquels ils ont extrait 9 paramètres avec la même méthodologie pour les deux centres : SUVmax, SUVmean, SUVpeak, *homogeneity* et *entropy* de la GLCM, SRE et LRE de la GLRLM, et enfin HGZE et LGZE de la GLZLM. Au niveau du foie sain, 4/9 paramètres présentent une distribution significativement différente entre les départements A et B (*homogeneity*, *entropy*, SRE et LRE) et 6/9 entre les départements A et A-S (*homogeneity*, *entropy*, SRE, LRE, HGZE et SUVmax) en l'absence d'harmonisation, alors que plus aucun paramètre ne diffère significativement entre les centres après harmonisation par le ComBat. La même observation est faite sur les paramètres extraits des VOI tumoraux : dans les cancers non triple négatifs, 8/9 et 7/9 paramètres diffèrent significativement entre les départements A et B et A et A-S respectivement avant harmonisation, alors qu'aucune différence significative n'est retrouvée après utilisation du ComBat; et dans les cancers triple négatifs 4/9 entre les départements A et B alors qu'un seul paramètre, le LRE, reste significativement différent après harmonisation des données. La Figure 17 montre les valeurs de SUVmax et d'*homogeneity* obtenues pour les 3 départements sans harmonisation et après harmonisation par ComBat. Enfin, les cancers triple négatifs présentent une plus grande hétérogénéité dans toutes les populations, et leur identification par utilisation des *cutoffs* optimaux définis pour chaque paramètre dans la population du département A appliqué à la population du département B est largement améliorée après harmonisation des données. Les avantages proposés par cette technique sont une facilité d'accessibilité et d'utilisation, la possibilité de l'utiliser sur des données rétrospectives et le fait que cela s'applique directement sur les radiomiques et non sur les images dont ils proviennent. Cette méthode nécessite néanmoins de disposer des données de différents centres pour pouvoir les comparer et les harmoniser, ce qui est contraignant mais réalisable dans le cadre d'études multicentriques, mais plus difficile dans le cadre d'une étude monocentrique tentant de reproduire les résultats d'une étude préalablement réalisée dans un autre centre, si ce dernier ne communique pas ses données. En plus d'une validation dans de plus grandes populations, cette méthode doit maintenant montrer ses capacités d'harmonisation pour un

bien plus large panel de radiomiques et dans différents types de cancers. Il serait par ailleurs intéressant de comparer cette méthode d'harmonisation à une normalisation des paramètres en amont. Enfin, le nombre minimum de patients nécessaires pour que cette technique fonctionne doit également être défini dans le cadre de la radiomique, mais le ComBat a montré être robuste dans le domaine de la génomique pour des échantillons modestes contenant aux alentours de 25 patients par centre [249].

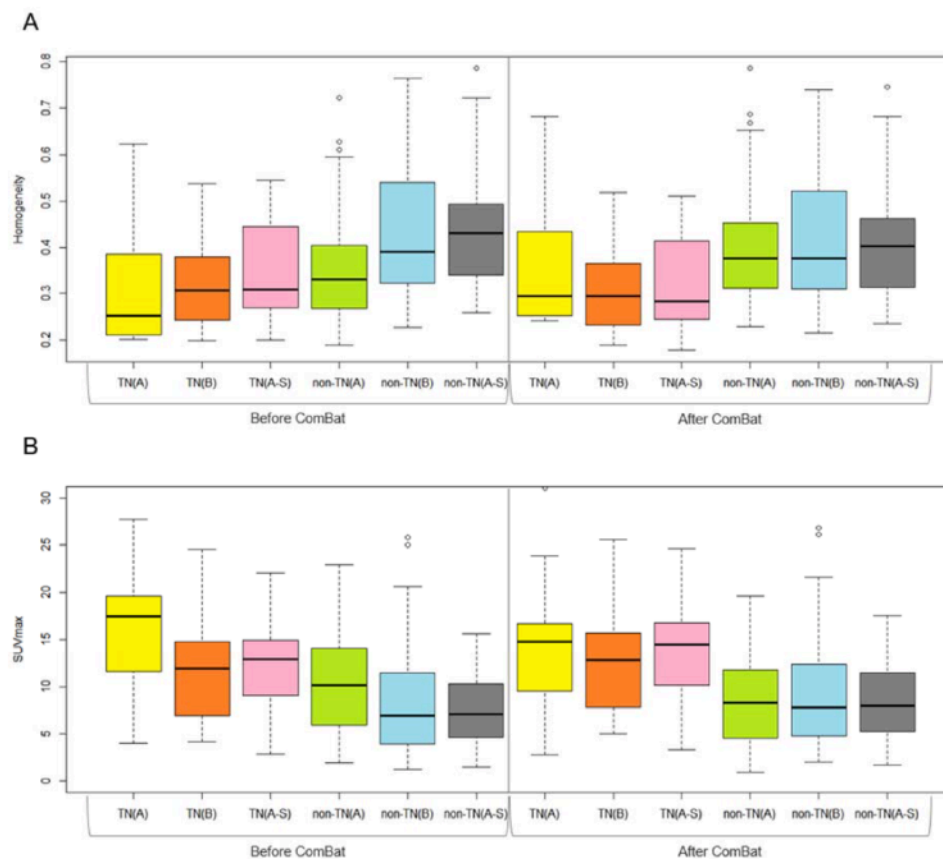


Figure 17. Boxplots de l'homogeneity (A) et du SUVmax (B) avant et après harmonisation par ComBat pour les cancers mammaires triple négatifs (TN) et non-triple négatifs (non-TN) dans 3 départements différents nommés A, B et A-S. Figure reproduite avec autorisation de Orlhac et al. « A post-reconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. » J Nucl Med. 2018 Jan 4 [Epub ahead of print]. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [248].

#### 2.3.2.4 Discrétisation

La discrétisation de l'image consiste à ré-échantillonner l'image en un nombre limité de valeurs d'intensité (bins). Il s'agit d'une étape indispensable car elle permet de normaliser l'intensité des voxels tumoraux entre les patients, facilitant ainsi la comparaison des paramètres de texture entre les patients tout en permettant également de réduire le bruit dans l'image [229, 253]. Elle n'est pas nécessaire pour le calcul des paramètres issus de l'histogramme d'intensité. Enfin, le choix du nombre de valeurs d'intensité définit la dimension des matrices utilisées pour déterminer les paramètres de texture. Diverses méthodes de discrétisation de l'image existent [24, 254] mais l'une des plus classiques, utilisée dans nos travaux, consiste à utiliser un nombre fixe de niveaux d'intensité qui est d'une valeur de puissance de 2 pour des raisons de contrainte liées aux algorithmes (nombre de bins =  $2^N$  valeurs) : 8, 16, 32, 64 ou 128 [24, 223, 255]. L'utilisation de plus de 128 valeurs d'intensité donne une réduction du bruit avec un lissage de l'image mais il en résulte une perte d'informations compromettant l'analyse de la texture.

Plusieurs études ont montré que le ré-échantillonnage influence les valeurs des paramètres de texture ainsi que leur valeur pronostique [28, 217, 231, 240, 254, 256-258]. Dans une population de 48 patients atteints d'un cancer pulmonaire et dans un fantôme uniforme (cylindre de 16 cm de diamètre), **Orlhac et al.** ont étudié l'influence du ré-échantillonnage sur le SUVmax, le MTV et 7 paramètres de texture (*entropy*, *homogeneity*, SRE, LRE, RLNU, LGZE et HGZE) [257]. Ils ont utilisé 2 types différents de ré-échantillonnage, tous deux avec 64 bins : le premier correspondant au ré-échantillonnage utilisé dans nos travaux et nommé « relatif », et le second nommé « absolu » où la discrétisation des valeurs est réalisée sur des valeurs de SUV allant de 0 à 20 jugeant que cette gamme d'intensité est la plus classiquement rencontrée dans leur série de patients (taille d'un bin d'environ 0,3 unité SUV), et le reproduire de 0 à 15 et de 0 à 25. Ils ont montré que les paramètres de texture extraits en utilisant une discrétisation absolue sont moins corrélés au MTV que ceux extraits en utilisant le ré-échantillonnage relatif, limitant ainsi ce biais. Pour les auteurs, l'avantage du choix d'un ré-échantillonnage absolu est qu'il permet ainsi de surmonter le problème d'un seuil minimal de volume tumoral nécessaire pour étudier les paramètres de texture, tel que celui de 45 cc, excessif et basé sur des modèles mathématiques, proposé par Brooks and Grisby [259]. Par

contre, les paramètres de texture deviennent plus corrélés avec le SUV, ce qui semble intuitif pour les auteurs dès lors que le panel de SUV d'une tumeur peut refléter en partie son hétérogénéité, en prenant pour exemple le fait qu'il est attendu qu'une tumeur présentant des SUV allant de 2 à 10 soit plus hétérogène qu'une tumeur dont les SUV sont entre 2 et 3. En prenant des limites basses et hautes de panel de SUV utilisés pour le ré-échantillonnage, il n'y a ainsi pas de perte de l'information fournie par le SUV dans le calcul des paramètres de la texture. Finalement, ils ont montré que les paramètres de l'analyse de la texture sont différents en fonction du sous-type histologique tumoral, les adénocarcinomes étant plus homogènes (plus grande *homogeneity* et plus faible *entropy*) que les carcinomes épidermoïdes, ce qui sera discuté ultérieurement dans ce manuscrit, et que cette observation est plus marquée en utilisant la méthode de ré-échantillonnage absolu. La même équipe a étudié l'impact de la technique de discrétisation sur les relations entre les paramètres d'analyse quantitative de l'hétérogénéité des images PET et la perception visuelle de l'hétérogénéité de l'image [240]. Ils ont ainsi montré qu'en fonction du choix d'un ré-échantillonnage relatif ou absolu (SUV 0-20), les variations des paramètres de la texture pouvaient varier et devenir non-intuitives. Par exemple, il est attendu que l'*entropy*, qui représente le désordre, soit plus grande lorsque l'hétérogénéité est grande, alors que l'*homogeneity* soit plus faible dans ce cas et que ces deux paramètres varient de manière opposée. C'est ce résultat qu'ils ont obtenu dans leur travail alors qu'une précédente étude montrait une variation dans le même sens de ces 2 paramètres [223], ce que Orhac et ses collègues expliquent par l'utilisation d'un ré-échantillonnage relatif. Dans une étude détaillée ultérieurement dans ce manuscrit, ils ont confirmé cette hypothèse en répétant leurs analyses sur des modèles expérimental et clinique, avec des ré-échantillonnages relatif et absolu, en retrouvant ces variations non-intuitives de l'*homogeneity*. Ils ont conclu qu'un ré-échantillonnage absolu permet de limiter la dépendance des paramètres de la texture au volume tumoral, majore la discrimination tissulaire sur base des paramètres de texture, augmente les corrélations entre ces paramètres et le SUV et enfin, fournit des variations des paramètres de texture qui concordent avec l'évaluation visuelle.

**Leijenaar et al.** ont étudié l'influence de la méthode de discrétisation du SUV dans une population de 35 patients atteints d'un cancer du poumon [254]. Ils ont comparé les valeurs

obtenues de 44 paramètres de texture en utilisant 2 méthodes de ré-échantillonnage : l'une relative avec un nombre défini de bins (8, 16, 32, 64 et 128), la seconde en considérant une taille définie pour chaque bin en unité de SUV (0,05, 0,1, 0,2, 0,5 et 1). Dans la première méthode, sachant que chaque image ne présente pas la même gamme d'intensité, la taille de chaque bin est dès lors variable d'une image à l'autre, c'est à dire que la résolution d'intensité est différente, ce qu'ils ont démontré sur des images réalisées avant et pendant le traitement pour chaque lésion. L'intérêt de la seconde méthode est de pouvoir comparer des images de différents patients entre eux ou de plusieurs examens d'un même patient au cours du temps, qui présentent un même panel de SUV. En calculant les ICC par paires pour chaque paramètre en comparant les 2 méthodes de discrétisation, ils ont montré qu'aucun des paramètres étudiés n'a un ICC dépassant 0,85, ce qui signifie que la valeur de ces paramètres est dépendante de la méthode de discrétisation, c'est à dire de la résolution d'intensité. Les auteurs préconisent l'usage de la méthode de discrétisation par taille définie pour chaque bin en unité de SUV car toutes les images n'ont pas la même gamme d'intensité et cette technique permet de conserver une résolution constante de l'intensité et fournit une plus grande robustesse aux paramètres de texture. Cette méthode a également été démontrée comme étant plus répétable et moins sensible à des modifications de délinéation et de reconstruction dans une autre publication [243]. Dans une population de 73 patients atteints d'un NSCLC de stade IIIb-IV, **Desseroit et al.** ont étudié l'impact de la méthode de discrétisation en utilisant la technique classique dans laquelle ils ont fait varier le nombre de bins (8 à 128), et une seconde méthode en utilisant une taille fixe pour chaque bin (0,5 SUV) [231]. Ils ont montré que l'usage de la méthode de discrétisation avec des bins de même taille dégrade la répétabilité en *test-retest* des paramètres de l'analyse de la texture du second ordre et d'ordre élevé, qui deviennent plus variables que le MTV. Avec cette méthode, les paramètres extraits sont corrélés au SUVmax et non plus au MTV. Au sein de cette série de paramètres, la hiérarchie en terme de répétabilité est ainsi modifiée comme le montre la Figure 18. Concernant la méthode par nombre défini de bins, la variabilité de certains paramètres est influencée par cette valeur et le choix de 64 bins reste le meilleur compromis.

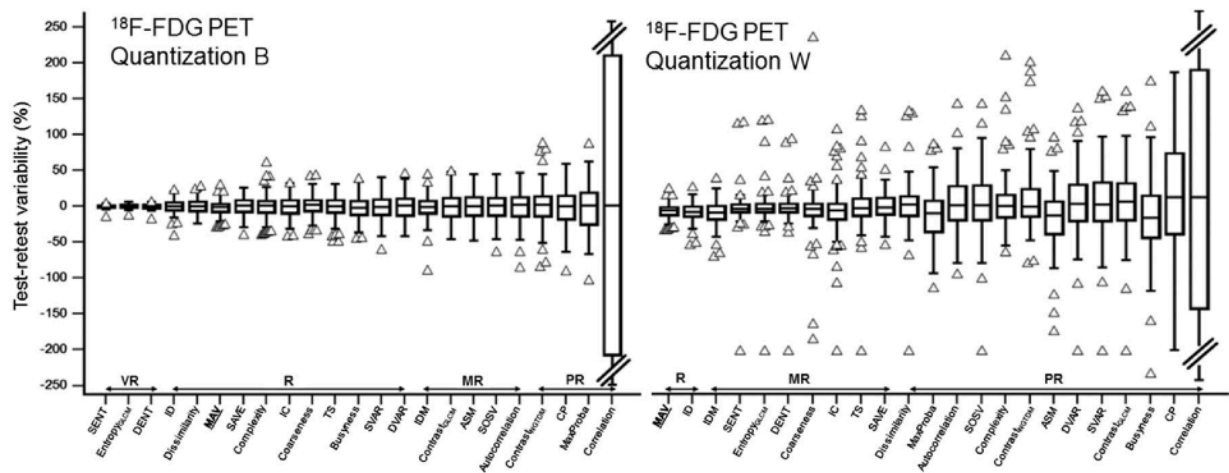


Figure 18. Variation de la valeur des paramètres de texture locale des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET en fonction de la discrétisation (B : méthode par nombre défini de bins; W : méthode par valeur définie d'un bin). Les paramètres très répétables (VR = very reliable) sont situés vers la gauche et les peu répétables vers la droite (PR = poorly reliable). CP = cluster prominence; DENT = difference entropy; DVAR = difference variance; IC = information correlation; ID = inverse difference; IDM = inverse different moment; MaxProba = maximum probability; MAV = metabolically active volume; MR = moderately reliable; SAVE = sum average; SENT = sum entropy; SOSV = sum of square variance; SVAR = sum variance; TS = texture strength. Figure reproduite avec autorisation de Desseroit et al. « Reliability of PET/CT Shape and Heterogeneity Features in Functional and Morphologic Components of Non-Small Cell Lung Cancer Tumors: A Repeatability Analysis in a Prospective Multicenter Cohort. » J Nucl Med. 2017 Mar; 58(3):406-411. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [231].

Dans une population de 64 patients atteints d'un cancer de l'oesophage, **Doumou et al.** ont quant à eux montré une influence marquée du nombre de valeurs discrétisées (8 à 128 bins) sur un large panel de paramètres de texture du second ordre, d'ordre élevé et de l'analyse fractale  $^{18}\text{F}$ -FDG PET [28]. En effet, 51/57 des paramètres étudiés ont un CCC jugé faible, c'est à dire inférieur à 0,90, dont 30 avec un CCC inférieur ou égal à 0,1. Le paramètre le moins influençable dans cette étude est le *coarseness* avec un CCC de 1. Dans une série de 40 patients atteints d'un carcinome nasopharyngé, **Lu et al.** ont étudié la robustesse de 57 paramètres de texture du second et d'ordre élevé en fonction de la discrétisation de l'image avec des bins de taille semblable (0,05, 0,1, 0,2, 0,5 et 1) pour des images de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pour tous les patients et pour des images de  $^{11}\text{C}$ -Choline PET pour 9 patients [258]. Seulement 23 % et 21 % des paramètres étudiés ont une ICC égale ou supérieure à 0,8 en fonction de la discrétisation pour les images  $^{18}\text{F}$ -FDG et  $^{11}\text{C}$ -Choline, respectivement. Ils ont

donc également conclu au rôle important que jouent les variations de discrétisation sur la valeur des paramètres de la texture, quelque soit le traceur utilisé. Il est néanmoins à signaler que dans une population de 41 patients atteints d'une néoplasie de l'oesophage, **Tixier et al.** n'ont pas trouvé de différence significative de la valeur des paramètres de texture en fonction du nombre de valeurs discrétisées utilisées (16, 32, 64 ou 128) [223]. Ils privilégient néanmoins l'usage d'une discrétisation en 64 bins car celle-ci permet des incréments de SUV de 0,25 jugés suffisants vu le panel de SUV rencontré dans leur population, allant de 4 à 20 environ. La même équipe a fait la même observation dans une série de 16 patients atteints d'une néoplasie œsophagienne pour 6 paramètres incluant l'*entropy*, la *dissimilarity* et le *contrast* [228].

Enfin, **Hatt et al.** ont montré que la modification du nombre de valeurs du ré-échantillonnage (4-256) influence significativement la corrélation existant entre le MTV et les paramètres de texture, ce qui sera discuté dans la partie de ce chapitre consacré à ce sujet [260]. Par exemple, l'*entropy* présente une corrélation avec le MTV de presque 1 lorsque 256 valeurs d'intensité sont utilisées, alors qu'elle est inférieure à 0,6 lorsque 64 bins sont utilisés. Au contraire, la corrélation entre la *dissimilarity* et le MTV n'est pas influencée par la discrétisation. La Figure 19 montre les variations de corrélations entre les paramètres de texture explorés dans cette étude et le MTV, en fonction du nombre de valeurs d'intensité. En utilisant une discrétisation en 64 valeurs d'intensité, plusieurs paramètres présentent une corrélation avec le MTV inférieure à 0,7 suggérant que ces paramètres permettent potentiellement d'apporter plus d'informations complémentaires à celles fournies par le volume tumoral, en comparaison aux corrélations obtenues avec une discrétisation avec 32 bins allant de 0,75 à 0,85.



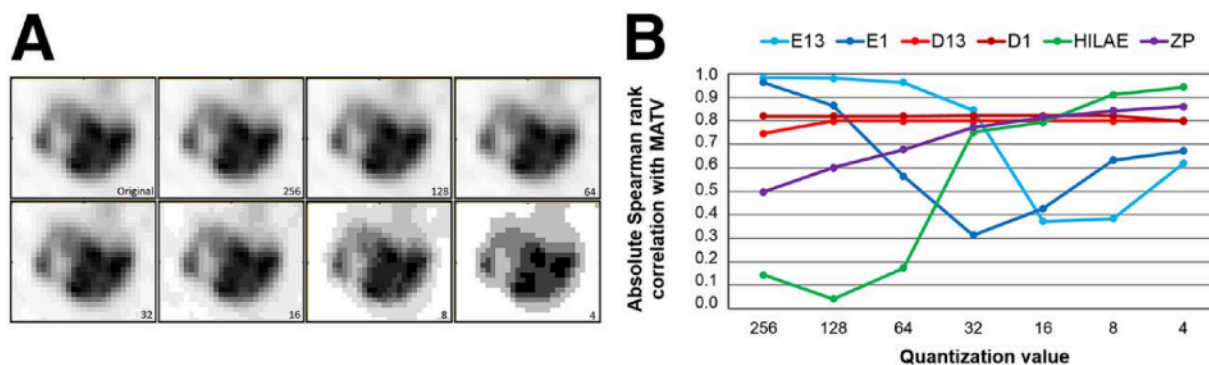


Figure 19. Images PET en fonction du nombre de valeurs d'intensité retenues dans la discrétisation (A) et influence de la discrétisation sur la corrélation entre plusieurs paramètres de la texture et le MTV (B) où E est l'entropie et D la dissimilarité. Figure reproduite avec autorisation de Hatt et al. « 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. » J Nucl Med. 2015 Jan; 56(1):38-44. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [260].

En conclusion, le choix de la méthode de discrétisation de l'image PET est capitale car elle peut influencer de manière significative la valeur des paramètres de la texture. La méthode de ré-échantillonnage absolu semble présenter des avantages dont une diminution de la corrélation avec le MTV et du biais engendré, mais semble dégrader la répétabilité des paramètres [231]. Concernant la méthode de ré-échantillonnage relatif, l'usage d'au minimum 32 bins est recommandé pour une bonne quantification des paramètres de texture [217] mais le choix d'une valeur de 64 bins semble être le meilleur compromis afin de garder un assez large panel de SUV, préserver l'information originale de l'image et enfin, augmenter la complémentarité des informations fournies par les paramètres de texture par rapport au MTV [260]. A nouveau, les chercheurs insistent donc sur la nécessité d'une standardisation des protocoles PET, y compris la discrétisation de l'image, afin de pouvoir utiliser les paramètres de texture comme biomarqueurs fiables que cela soit dans un but pronostique ou pour la recherche de corrélation avec les données biologiques de la tumeur. Les résultats fournis par les méthodes de discrétisation absolue et relative peuvent néanmoins s'avérer complémentaires et l'étude combinée des valeurs obtenues par ces méthodes pourrait être utile.

### 2.3.2.5 Délimitation ou segmentation tumorale

La délimitation du volume tumoral est une étape cruciale car toutes les analyses permettant l'extraction des paramètres quantitatifs, notamment de la texture, en proviennent et en dépendent. Il existe différentes techniques pour délimiter le volume tumoral à analyser, que cela soit manuelle, semi-automatique ou automatique et celles-ci influencent la valeur des paramètres quantitatifs. La délimitation du volume tumoral est également importante dans le cadre du repérage des champs de radiothérapie où l'objectif est de cibler tous les tissus tumoraux en épargnant dans la mesure du possible les tissus sains adjacents et, actuellement, la délimitation manuelle des volumes tumoraux sur base des images TDM et/ou RMN est toujours considérée comme la technique de référence [261, 262].

La délimitation manuelle du volume tumoral est simple à réaliser mais présente comme principaux défauts de prendre du temps et de dépendre de la saturation des images, avec comme corollaire le risque d'une variation inter-observateurs [263]. Parmi les techniques semi-automatiques, la délimitation utilisant un seuillage d'une valeur fixe de SUV (seuillage absolu) présente l'avantage de prendre moins de temps mais est influencée par le manque de reproductibilité des SUV d'un centre à l'autre en l'absence de standardisation, ne tient pas compte du bruit de fond et a montré ses limites pour délimiter correctement les tumeurs [263-265]. Une autre variante de seuillage semi-automatique utilisée classiquement dans de nombreux centres est basée sur l'usage d'isocontours où le volume tumoral délimité ne comporte que les voxels au sein desquels le SUV est supérieur ou égal à un pourcentage choisi du SUV<sub>max</sub> de la région d'intérêt (seuillage adaptatif). La question principale de cette technique est de savoir quel est le seuil optimal à utiliser (40 %, 42 %, 50 %, ...) car une nouvelle fois le volume en dépendra. La Figure 20 illustre la variation du volume cible d'une tumeur pulmonaire en fonction de la méthode de délimitation.

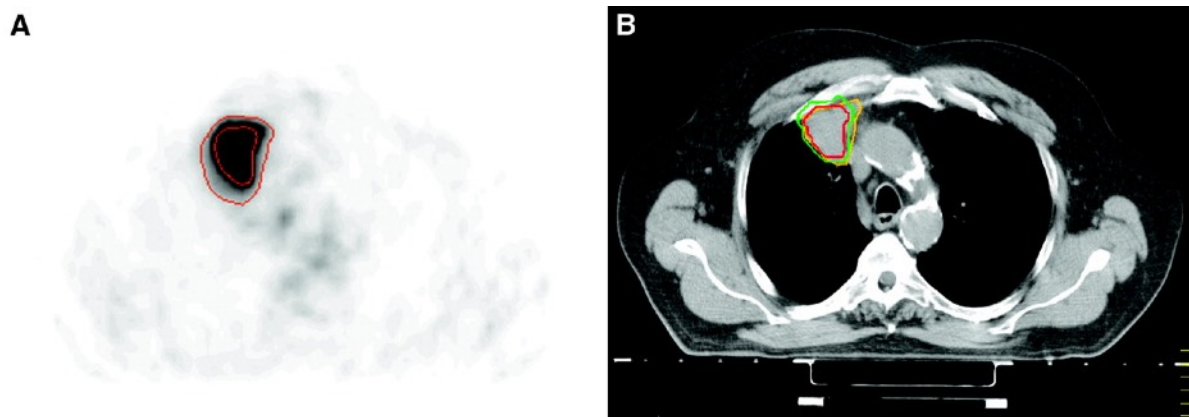


Figure 20. Exemples de différences du volume cible d'une tumeur pulmonaire en fonction de la méthode de délimitation. A : Délimitation du volume tumoral sur l'image  $^{18}\text{F}$ -FDG PET en appliquant un seuil absolu de SUV de 2,5 (isocontour rouge plus large) et un seuil adaptatif à 40 % (isocontour rouge plus serré). B : Projection du volume tumoral délimité sur l'image TDM correspondante en appliquant le seuil adaptatif à 40 % de l'image PET (rouge), une segmentation automatique tenant compte du bruit de fond (vert) et enfin une délimitation manuelle sur l'image TDM (jaune). Figure reproduite avec autorisation de Nestle et al. « Comparison of different methods for delineation of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. » J Nucl Med. 2005 Aug; 46(8):1342-8. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [266].

Ensuite, il existe plusieurs techniques de segmentation automatique qui adaptent le volume en tenant compte du bruit de fond environnant et qui présentent de meilleures performances [266-269]. La méthode de segmentation utilisée dans nos travaux est la *Fuzzy Locally Adaptive Bayesian algorithm* (FLAB) [267, 268]. Il s'agit d'une méthode automatique qui tient compte du bruit statistique et du flou lié à la résolution spatiale, appliquée au sein d'une région d'intérêt précédemment définie manuellement. Grâce à cette méthode, il est ainsi possible de faire une segmentation binaire séparant l'image en 2 catégories, une tumorale et l'autre pour le bruit de fond. Cette méthode a précédemment montré des bonnes performances, une plus grande robustesse par rapport aux méthodes par seuillage et finalement une bonne reproductibilité [267, 268, 270]. Cette partie de chapitre détaille l'influence du choix de la méthode de délimitation tumorale sur les valeurs de l'analyse de la texture des images PET.

Dans une étude portant sur 23 patients atteints de NSCLC, **Leijenaar et al.** ont étudié la variabilité inter-observateurs des valeurs de paramètres de texture en  $^{18}\text{F}$ -FDG PET [229].

Cinq observateurs ont manuellement délimités le volume tumoral sur base des images de fusion PET/CT et de nombreux paramètres du 1er ordre et de la texture ont été extraits de ces volumes d'intérêt. Dans les 44 paramètres de texture étudiés issus de la GLCM, de la GLRLM et de la GSLZM, ils ont ainsi montré que la grande majorité de ceux-ci (89 %) présentent une haute stabilité en considérant un ICC supérieur ou égal à 0,80 (médiane 0,95), 7 % présentent une stabilité moyenne et enfin 4 % une mauvaise stabilité, avec un ICC inférieure à 0,50. Dans une série de 188 lésions issues de 3 populations de patients atteints de néoplasies colorectales métastatiques, pulmonaires et mammaires, **Orlhac et al.** ont étudié l'impact de de la méthode de délimitation tumorale sur 5 paramètres issus de l'histogramme d'intensité et 31 paramètres d'analyse de la texture [217]. Ils ont utilisé 2 méthodes de segmentation différentes : une segmentation par seuillage fixe incluant tous les voxels dont l'intensité valait 40 % ou plus du SUVmax et une segmentation adaptative en utilisant la méthode de Nestle dans laquelle la valeur du seuillage tient compte du bruit de fond [266]. Ils ont montré que le MTV mesuré par ces 2 méthodes change de manière significative et ce d'autant plus que le volume tumoral est grand. Tous les paramètres de l'histogramme d'intensité et de l'analyse de la texture montre ici une plus grande dépendance à la méthode de segmentation choisie que le SUVmax et le SUVpeak, pour qui elle est faible. Les paramètres de texture les moins influencés, moins que le SUVmean, sont dans cette étude l'*entropy* et des paramètres de texture régionaux (SRE, LRE, *run percentage* et SZE). Les autres paramètres de texture présentent des variations modérées (*homogeneity*, *dissimilarity*, *coarseness*) à intense (*correlation*, *contrast*, *busyness* et les paramètres d'histogrammes d'intensité). Tous ces résultats ont été retrouvés dans les 3 populations de tumeurs étudiées.

Dans une série de 40 patients atteints d'un carcinome nasopharyngé, **Lu et al.** ont étudié la robustesse des 88 paramètres issus de l'histogramme d'intensité, de l'analyse de forme et surtout de l'analyse de la texture du second ordre et d'ordre élevé, en fonction de la méthode de segmentation pour des images de <sup>18</sup>F-FDG PET pour tous les patients et en plus de <sup>11</sup>C-Choline PET pour 9 de ces patients [258]. Ils ont utilisé diverses méthodes de segmentation avec un seuillage du SUVmax (41 %, 50 % et 70 %) avec une correction pour le bruit de fond [271], la méthode de Nestlé [266], la méthode par ligne de partage des eaux (*watershed method*) [272] et enfin la méthode de la croissance de régions (*region growing method*) [273].

Les résultats de cette étude montrent que 50 % et 63 % des paramètres étudiés en  $^{18}\text{F}$ -FDG et  $^{11}\text{C}$ -Choline respectivement, présentent une ICC supérieure ou égale à 0,8 en fonction des méthodes de segmentation choisies. D'une manière globale, dans les diverses catégories de paramètres explorés dans cette étude, les paramètres issus de l'histogramme d'intensité et les paramètres de formes sont les moins robustes quelque soit le traceur utilisé. Pour les images  $^{18}\text{F}$ -FDG, les paramètres issus de la GLRLM sont les plus robustes alors que pour les images  $^{11}\text{C}$ -Choline, il s'agit des paramètres issus de la GLCM et de la NGTDM. Ces résultats par catégorie sont illustrés dans la Figure 21 sous la forme de boxplots. Enfin, en cumulant les variations liées aux choix de discrétisation et de segmentation pour les 57 paramètres de second ordre et d'ordre élevé, ils ont montré que 8 paramètres sont considérés comme robustes avec une ICC supérieure ou égale à 0,8 pour les deux variations, incluant notamment le *coarseness*, l'*homogeneity* et l'*entropy*. Les auteurs suggèrent dès lors l'usage de ces paramètres en application clinique. De plus, le *coarseness* présente dans cette étude de faibles corrélations avec les autres paramètres, suggérant qu'il puisse fournir différentes informations. Concernant l'*homogeneity* issue de la GLCM, les auteurs insistent sur le fait que leurs résultats viennent s'ajouter à ceux de précédentes études montrant que ce paramètre présente de faible variation selon la méthode de segmentation choisie [28], a une bonne répétabilité [228] et est robuste selon la méthode de délimitation tumorale et la correction de l'effet de volume partiel [245]. Enfin, deux paramètres qui ont montré leur valeur dans la prédiction du devenir de néoplasies du col de l'utérus ou de cancers ORL dans de précédentes études, l'*energy* et le *contrast* respectivement, sont ici très influencés par la méthode de discrétisation avec des ICC de 0,18 et 0,16, ce qui aux yeux des auteurs ne les rendent pas inutiles pour une application clinique mais permet d'insister une nouvelle fois sur la nécessité d'une standardisation des conditions par lesquelles sont extraits les paramètres de texture.

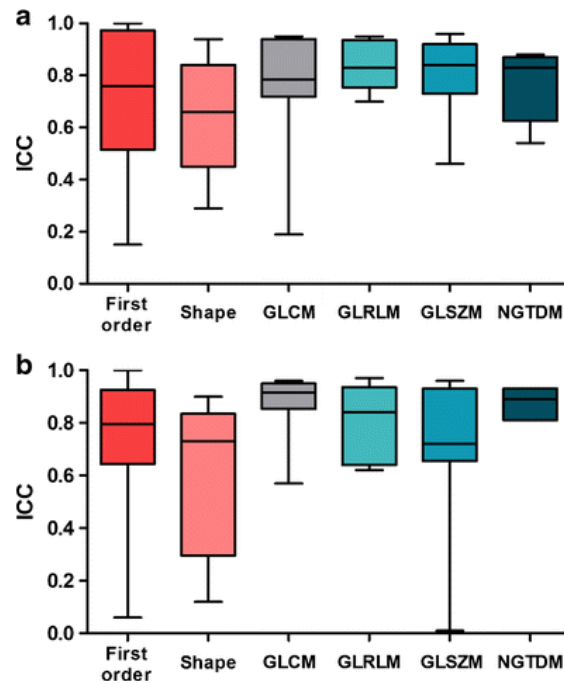


Figure 21. Boxplots des ICC de catégories de paramètres PET en fonction de la méthode de segmentation en imagerie  $^{18}\text{F}$ -FDG (a) ou  $^{11}\text{C}$ -Choline (b). Figure reproduite avec autorisation de Lu et al. « Robustness of Radiomic Features in  $[^{11}\text{C}]$ Choline and  $[^{18}\text{F}]$ FDG PET/CT Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma: Impact of Segmentation and Discretization. » (License number 4253560462037) [258].

Dans une population de 50 patients atteints d'une néoplasie oesophagienne, **Hatt et al.** ont investigué la robustesse des paramètres de texture sous l'influence de la délimitation tumorale [245]. Ils ont utilisé une méthode par seuillage fixé à 42 % de la valeur du SUVmax, un seuillage adaptatif qui tient compte du contraste entre la tumeur et le bruit de fond et enfin FLAB qui permet une délimitation automatique, comme expliqué ci-dessus. Le MTV est significativement influencé par le choix de la méthode de segmentation, ce qui influence dès lors bien entendu le SUVmean qui présente ici une déviation standard de 21 %. L'*entropy* et l'*homogeneity* présentent une variabilité modérée avec une déviation standard aux alentours de 10 % et 20 %, respectivement. Les paramètres étudiés les plus significativement modifiés par la méthode de délimitation sont la *dissimilarity*, l'IV et la SZV avec des déviations standards allant de  $\pm 20\%$  à  $\pm 50\%$ . Sachant que les paramètres de texture locaux sont la moyenne des variations d'intensité entre voxels voisins au sein de la tumeur, il n'est pas étonnant de voir qu'ils sont peu modifiés par le changement de volume étudié. Les paramètres

régionaux que nous étudions dans nos travaux, l'IV et la SZV, ne sont pas normalisés sur le MTV et ne tiennent pas compte exclusivement des zones de hautes intensités, au contraire d'autres paramètres de texture régionaux non étudiés ici, et sont dès lors très sensibles aux variations du volume étudié [245]. Malgré toutes les différences de valeurs de paramètres de texture retrouvées dans ce travail, les auteurs n'ont pas systématiquement observé un impact sur l'*endpoint* de cette étude qui est la prédiction de la réponse de la néoplasie oesophagienne à la radio-chimiothérapie concomitante. Ils expliquent ceci notamment par le fait que la différence de valeurs entre les groupes de patients répondeurs et non répondeurs était initialement assez grande pour amortir ces effets, mais ils mettent en garde pour d'autres situations et d'autres types de cancers. La valeur prédictive de la réponse au traitement est significativement différente pour l'*homogeneity* et la *dissimilarity* selon que la méthode de segmentation soit avec un seuillage fixe ou avec FLAB (pas de différence par contre entre un seuillage adaptatif et FLAB), au contraire des SUVmean, MTV, *entropy*, IV et de la SZV.

D'une manière générale, au sein des tumeurs les plus larges et les plus hétérogènes, la segmentation par FLAB permet d'inclure plus de variabilité en terme d'intensité des voxels que ne le font les techniques de segmentation par seuillage fixe ou adaptatif qui ne tiennent compte que des zones de hautes intensités [245, 268, 274]. Les segmentations automatiques présentent donc notamment l'avantage d'inclure les zones de nécrose au sein du volume d'intérêt défini. En effet, les méthodes de segmentation par seuillage vont exclure les régions de plus faible métabolisme, susceptibles d'être hypoxiques et nécrotiques, qui ne seront dès lors pas prises en compte dans le calcul de l'hétérogénéité tumorale par analyse de la texture. Or, comme nous l'avons vu plus haut, ces zones hypoxiques peuvent être de mauvais pronostic par notamment la résistance aux traitements qu'elles peuvent induire. Connaissant les relations importantes qu'il existe entre de multiples paramètres de l'analyse de la texture et le MTV, ce qui sera discuté ci-dessous, et sachant que le MTV est influencé de manière significative par la technique de segmentation, il est capital d'utiliser une méthode de segmentation robuste en particulier pour ces paramètres. Il n'existe néanmoins actuellement pas de consensus sur la technique de segmentation à utiliser, notamment parce qu'il est difficile d'estimer le volume tumoral *in vivo* afin de les comparer [275]. Deux études ont montré que la taille de tumeurs pulmonaires estimée sur base de la délimitation PET

(seuillage adaptatif et fixe) est plus proche du volume tumoral de la pièce de résection chirurgicale que lorsque que le volume tumoral est délimité manuellement sur les images TDM, cette dernière technique ayant tendance à le surestimer de manière significative [270, 276]. Concernant les méthodes PET, celles utilisant un seuillage sous-estiment régulièrement le volume tumoral en raison de l'influence qu'elles subissent de la taille et l'hétérogénéité de la tumeur, leur faisant donc préférer les techniques de délimitation semi-automatique ou automatique, en particulier dans les tumeurs de plus grands volumes [270]. D'une manière générale, les études portant sur la radiomique préconisent l'usage des méthodes de segmentation automatique et semi-automatique [267, 270, 277, 278].

En conclusion, la méthode de segmentation tumorale influence fortement le MTV et les paramètres issus de l'histogramme d'intensité mais peut également influencer de manière variable les paramètres de l'analyse de la texture, surtout régionale. Il est dès lors une nouvelle fois capital de standardiser la procédure d'obtention de ces paramètres afin de ne pas introduire de biais techniques à leurs valeurs et ainsi de pouvoir valider leur usage clinique et de pouvoir les comparer entre les patients et dans le suivi des patients.



### 2.3.2.6 Corrélations entre les paramètres de la texture et le MTV

L'effet de volume partiel et la résolution de l'imagerie PET sont des problèmes qui ont été évoqués précédemment dans ce chapitre. Un autre point capital est l'existence de fortes relations entre certains des paramètres de la texture et le volume tumoral, ce qui a été étudié à plusieurs reprises [257, 259, 260, 279]. Les deux questions essentielles sont de savoir si le calcul des paramètres de la texture des images PET peut être validé pour tous les volumes tumoraux et si les paramètres de la texture apportent bien une information complémentaire au volume tumoral ou si ils n'en sont que le substitut.

Dans une série de 70 tumeurs du col de l'utérus dont le volume varie de 4 à 248 cm<sup>3</sup>, **Brooks et Grigsby** ont étudié de manière théorique/mathématique l'impact des petits volumes tumoraux sur la mesure de l'*entropy* [259]. Ils ont ainsi montré que ce paramètre dépend fortement du volume tumoral et ce d'autant plus que le volume est petit (5x fois plus), et ils ont ainsi établi un seuil à 45 cm<sup>3</sup> correspondant à environ 700 voxels en-dessous duquel ils déconseillent de mesurer l'hétérogénéité des images PET en raison du risque de biais pouvant fausser la comparaison entre les tumeurs. En effet, ils ont considéré que sous un volume tumoral de 45 cm<sup>3</sup>, l'image ne contient plus assez d'informations d'intensité que pour être analysée en terme d'hétérogénéité. Néanmoins, les résultats de ce travail doivent être pris avec réserve car il présente d'importantes limites qui sont d'être un modèle purement mathématique, de ne considérer qu'un seul paramètre de l'analyse de la texture, d'utiliser une matrice de co-occurrence en 2 dimensions dans 2 directions suivie d'une moyenne, d'utiliser une discrétisation en plus de 150 bins [260], alors qu'il existe le risque d'une perte d'informations au-dessus de 128 valeurs discrétisées et enfin de n'étudier qu'un seul type de tumeur.

Dans une large banque de données de 555 examens <sup>18</sup>F-FDG PET/CT pré-thérapeutiques issus de cohortes de patients atteints de divers types de cancers, **Hatt et al.** ont étudié les corrélations et la dépendance de 4 paramètres de texture jugés robustes et reproductibles sur base de la littérature antérieure (*entropy*, *dissimilarity*, HILAE et ZP) avec le MTV, pour lequel une large gamme de valeurs est ici considérée, allant de 3 à 415 cm<sup>3</sup> [260]. Un volume minimal de 3 cm<sup>3</sup> a été décidé afin de limiter l'influence de l'effet de volume partiel. Leurs

résultats montrent que, quelque soit le type de tumeur analysée, la corrélation entre les paramètres de texture et le MTV dépend fortement de celui-ci. Ainsi, plus le MTV est grand et plus faible est sa corrélation avec tous les paramètres de texture, en particulier l'entropy, comme illustré dans la Figure 22. La valeur de discrétisation influence également la corrélation existant entre le MTV et les paramètres de texture comme décrit dans la partie de ce chapitre consacrée à ce sujet. Les résultats de l'ensemble de la population ont permis de montrer qu'au-dessus d'un seuil de 10 cm<sup>3</sup>, les paramètres de texture et le MTV fournissent des informations complémentaires utiles et ce d'autant plus que le volume est grand. Les auteurs insistent néanmoins sur le fait qu'il ne faut pas exclure systématiquement l'analyse de toutes les lésions inférieures à 10 cm<sup>3</sup>, mais qu'il faut alors étudier la corrélation des paramètres de texture avec le MTV pour évaluer l'apport d'informations complémentaires éventuelles qu'ils fournissent dans la population. En complément à ces explications techniques, une hypothèse physiopathologique est le fait que les plus larges tumeurs présentent une plus grande complexité tissulaire et des zones hypoxiques, donc une plus grande hétérogénéité, quantifiable par l'analyse de la texture.

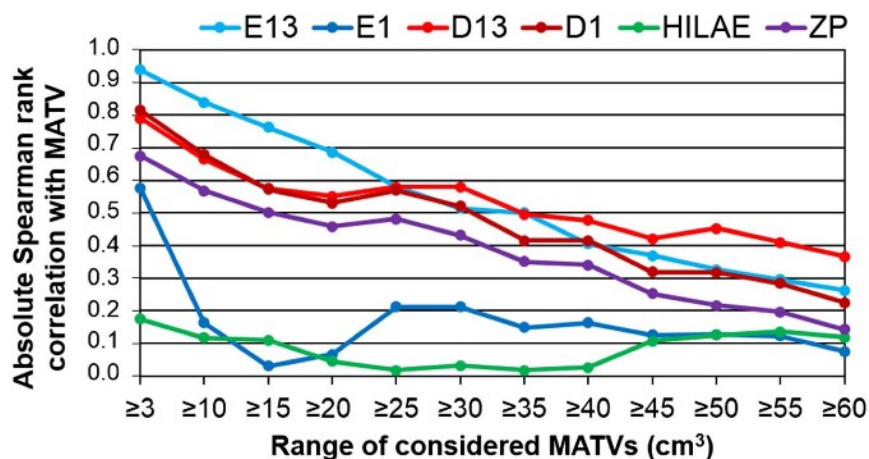


Figure 22. Coefficients de corrélation de Spearman entre divers paramètres de l'analyse de la texture PET et le MTV, en fonction du MTV (D = dissimilarity; E = entropy; MATV = metabolically active tumor volume). Figure reproduite avec autorisation de Hatt et al. « 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. » J Nucl Med. 2015 Jan; 56(1):38-44. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [260].

Dans une série de 48 patients atteints d'un NSCLC et l'étude d'un fantôme, **Orlhac et al.** ont montré que les corrélations existant entre les paramètres de texture et le MTV diminuent de manière significative en utilisant un ré-échantillonnage relatif des valeurs d'intensité en comparaison à un ré-échantillonnage absolu en un nombre défini de bins [257]. Pour les auteurs, un tel ré-échantillonnage permet de largement surpasser le problème d'une sélection de volume tumoral minimal nécessaire pour l'analyse des paramètres de la texture, tel que les 45 cm<sup>3</sup> proposés par Brooks and Grigsby [259]. Ils ont également démontré que les relations entre les paramètres de texture et le MTV sont les mêmes dans l'étude du fantôme et des images de patients, validant l'usage du fantôme dans cette indication malgré les différences en terme de distribution de SUV et de rapport signal/bruit entre ces 2 modèles.

En conclusion, il existe des corrélations entre les paramètres de l'analyse de la texture et le MTV dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats, sans pour autant négliger les informations complémentaires apportées par l'analyse texturale d'autant plus importante que la tumeur est grande. Enfin, corrélation ne veut pas dire causalité et dans le but d'une médecine personnalisée, l'apport complémentaire de données sur le plan clinique n'est pas à rejeter exclusivement pour des raisons statistiques, tant que cela reste fondé.

### 2.3.2.7 Mouvements respiratoires

Les mouvements respiratoires sont susceptibles d'être la source d'erreurs dans la quantification des images PET, en particulier pour les tumeurs thoraciques. Ils engendrent une estimation erronée du volume tumoral, un flou dans l'image et enfin le risque que la tumeur ne soit pas précisément localisée, problème particulièrement important pour le repérage des volumes cibles de radiothérapie [261].

Dans une série de 26 patients avec 34 lésions pulmonaires, **Yip et al.** ont exploré l'influence des mouvements respiratoires en comparant une acquisition PET non corrigée pour les mouvements respiratoires (3D) et une acquisition avec synchronisation sur les mouvements respiratoires (4D) sur les valeurs de certains paramètres de texture : *coarseness*, *contrast<sub>NGTDM</sub>*, *busyness*, *maximal correlation coefficient* issu de la GLCM et LRLGE [280]. Les images issues de l'acquisition 4D présentent une plus grande captation et un moindre flou, comme illustré dans la Figure 23.

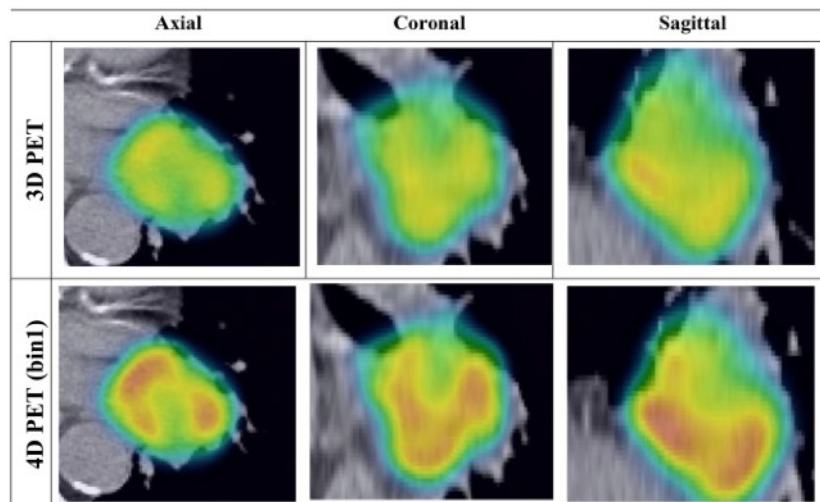


Figure 23. Images de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET d'une tumeur pulmonaire en 3D et 4D avec une même fenêtre d'intensité. Les images tumorales 4D présentent une captation plus intense, un moindre flou et une distribution moins uniforme de l'intensité du signal. Figure reproduite de Yip et al. « Comparison of texture features derived from static and respiratory-gated PET images in non-small cell lung cancer. ». Figure libre d'utilisation, Creative Commons Attribution License [280].

Ils ont montré que la valeur des paramètres de texture issus de la NGTDM est influencée par les mouvements respiratoires, en particulier le *coarseness* (+10 %) et le *busyness* (+20 %), et de manière non significative pour le *contrast<sub>NGTDM</sub>* qui présente seulement 5 % de variation. Le *coarseness* étudie les relations entre des plages de distribution uniforme à une échelle élevée ('macrotexture'). Le flou engendré par les mouvements respiratoires brouille les textures fines rendant l'image d'un aspect plus uniforme d'un point de vue microtextural, ce qui explique pourquoi le *coarseness* a une valeur plus faible dans les images 4D. L'analyse des paramètres de la texture sur base d'une acquisition 4D pourrait dès lors avoir une plus grande valeur notamment en terme pronostique. Une des critiques principales à faire à cette étude est la différence de délai entre l'injection du <sup>18</sup>F-FDG et l'acquisition des images en 3D (100 minutes) et 4D (120-135 minutes) qui pourrait en partie expliquer l'augmentation de l'uptake au sein de la tumeur par le phénomène connu d'accroissement de la captation du <sup>18</sup>F-FDG au cours du temps dans les néoplasies [237, 238]. Les auteurs tentent néanmoins de tempérer ceci par la faible association précédemment décrite entre les paramètres de texture étudiés et le SUV<sub>max</sub> [217]. Dans une série de 23 patients atteints d'un cancer pulmonaire, **Oliver et al.** ont également montré que les valeurs des paramètres de texture sont influencées par les mouvements respiratoires et une acquisition 4D [281].

Dans une série de 27 patients atteints d'un NSCLC, **Vaidya et al.** ont étudié l'impact des mouvements respiratoires sur la valeur pronostique de paramètres de texture (*energy*, *entropy*, *contrast* et *homogeneity*) pour le contrôle tumoral local et loco-régional, en utilisant une correction des mouvements respiratoires par un algorithme basé sur une déconvolution [282]. Ils ont ainsi montré l'absence de différence en terme de corrélation avec la récurrence pour tous les paramètres de texture, qu'ils soient extraits des PET après correction des mouvements respiratoires ou des PET non corrigés. Récemment, **Grootjans et al.** ont également étudié l'impact de la correction des mouvements respiratoires (algorithme de synchronisation respiratoire sur les données liste mode) sur les paramètres de texture (*entropy*, *dissimilarity*, ZP et HILAE) dans une série de 60 patients atteints d'une néoplasie pulmonaire incluant seulement des tumeurs dont le volume est supérieur à 3 cm<sup>3</sup> [246]. Ils ont ainsi montré que pour les tumeurs situées dans les lobes inférieurs des poumons, les mouvements respiratoires influencent l'analyse de l'hétérogénéité tumorale par des variations significatives de la valeur

des paramètres de texture, à l'exception de l'*entropy* (+ 1,3 % en moyenne). La *dissimilarity* présente ici une majoration moyenne de +11,6 % ± 11,8 %. Au contraire, les paramètres de texture des tumeurs situées dans les lobes supérieurs ne présentent pas de variation significative. Néanmoins, les différences observées n'ont pas d'impact sur la valeur pronostique des paramètres de texture et de la TLG en terme de survie globale.

En conclusion, ces travaux montrent que les mouvements respiratoires influencent les valeurs des paramètres de texture de lésions pulmonaires, d'une manière plus ou moins importante selon le paramètre et en particulier dans les lobes inférieurs des poumons. Toutefois, dans les séries de patients étudiés, aucune influence n'a été observée en terme de valeur pronostique pour ces paramètres.

### 2.3.2.8 Limites et problèmes rencontrés dans la littérature

Les différents aspects décrits ci-dessus montrent qu'une standardisation des conditions d'acquisition, de reconstruction et d'analyse d'images est nécessaire pour que l'analyse de la texture des images PET puisse être potentiellement un jour implémentée en routine clinique. Par ailleurs, les études publiées à ce jour dans le domaine de l'analyse de l'hétérogénéité tumorale des images PET présentent plusieurs problèmes et limites.

Le premier problème est le fait que la quasi-totalité des études sont basées sur une analyse rétrospective des images PET ainsi que des données cliniques et pathologiques des patients.

Un second problème majeur est la faible taille des populations de patients et de lésions généralement étudiés alors que le nombre de paramètres radiomiques étudiés est de plus en plus grand. Autant ces études sont indispensables comme bases préliminaires rationnelles à des plus grandes études sur la valeur de la radiomique, autant elles sont potentiellement la source de découvertes biaisées par une faible valeur statistique liée à la taille de la population. De par la croissance du nombre de paramètres de texture étudiables, excédant de plus en plus souvent le nombre de patients pour une même étude, il existe en effet un risque important de biais statistiques et de création de résultats faux positifs [247]. Afin d'obtenir une estimation fiable et précise de l'impact des variables dépendantes en radiomique, il a été suggéré d'avoir un minimum de 10 à 15 patients pour chaque variable prédictive étudiée [17, 283]. A défaut de pouvoir disposer de plus grandes populations, il est envisageable de diminuer le nombre de paramètres étudiés en les sélectionnant préalablement aux analyses statistiques. Vu que la majorité des paramètres de l'analyse de la texture présentent de grandes corrélations entre eux, un choix préalable des paramètres à étudier peut s'avérer une option afin de réduire ce risque statistique tout en gardant les paramètres les plus indépendants qui fournissent théoriquement le plus d'informations complémentaires [217]. Les paramètres peuvent également être sélectionnés sur base de leur répétabilité et de leur robustesse, en particulier à la méthode de délimitation [245]. Des techniques automatisées de sélection de paramètres, supervisées et non supervisées, peuvent également être utilisées [23]. Enfin, dans les études explorant de plus grands nombres de paramètres, il est possible d'utiliser une correction des *P*-values pour tests multiples, comme la correction de Bonferonni [284] ou la procédure de

Benjamini-Hochberg qui se base sur le taux attendu de découvertes fausses parmi les hypothèses rejetées [142, 247, 260, 285]. Néanmoins, dans le cadre d'études portant sur de larges cohortes de patients, les perspectives de *machine learning* permettent de conserver l'ensemble des paramètres à étudier afin d'extraire la plus haute valeur prédictive et pronostique de chacun, sans introduction d'a priori.

Un troisième problème capital est le manque de validation des études préliminaires qui ont mis en évidence une valeur prédictive de certains paramètres radiomiques. En effet, afin d'établir la fiabilité et la reproductibilité de ces paramètres et des *cutoffs* identifiés et de s'assurer que ces résultats ne sont pas de faux positifs, il est maintenant grand temps de les confirmer par des populations de validation [142, 283, 286]. Pour ce faire, hormis de nouvelles études portant sur les mêmes cancers et les mêmes paramètres radiomiques, réalisées dans les mêmes conditions d'acquisition et de reconstruction d'images que les précédentes, il est vivement conseillé aux chercheurs de scinder leurs populations en une cohorte test identifiant les paramètres prédictifs et une cohorte de validation permettant de confirmer les découvertes de la première. Ceci nécessite néanmoins bien sur de disposer d'un nombre suffisant de patients à inclure.

D'autres problèmes ont été identifiés dans plusieurs études précédemment publiées comme le fait que certains paramètres portent la même appellation dans divers papiers alors qu'ils sont différents car issus de matrices et d'algorithmes différents [287], ou encore le fait que *les cutoffs* des paramètres prédictifs permettant de dichotomiser la population entre groupes de bon et mauvais pronostique ne soient pas mentionnés dans les publications ou qu'ils soient différents d'une publication à une autre.



### 2.3.2.9 Logiciels d'analyse de la texture

De nombreuses études portant sur l'analyse de la texture des images TDM, RMN et PET, ont initialement été réalisées grâce à des « *home-made* » *softwares* au sein desquels étaient implémentés les matrices et algorithmes issus des papiers préliminaires de l'analyse de la texture par Haralick et Amadasun [222, 224]. Le succès grandissant de la radiomique a vu le développement de multiples logiciels gratuits ou payants permettant d'extraire aisément de grandes quantités de données quantitatives de multiples modalités d'imagerie [288-291]. La fiabilité et de la reproductibilité des résultats extraits par ces logiciels restent néanmoins encore souvent à démontrer.

### 2.3.2.10 Analyse de l'hétérogénéité des images PET et analyse visuelle

Bien que la base du concept de la radiomique soit la quantification et l'extraction d'informations non visibles à l'oeil nu, **Orlhac et al.** ont publié une étude intéressante comparant l'analyse visuelle de l'hétérogénéité de l'image PET et l'analyse quantitative de la texture [240]. Ils ont étudié 6 paramètres en utilisant un modèle de simulation avec 10 sphères au sein desquelles la distribution de l'activité était plus ou moins hétérogène de manière variable (Figure 24) ainsi que les images <sup>18</sup>F-FDG PET d'une population de 54 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire. L'analyse visuelle de l'hétérogénéité a été réalisée par 2 médecins mentionnant si les lésions leur semblent homogène ou hétérogène, sans critère particulier imposé.











Sphere model	Illustration	Description
#1		A uniform sphere of 5 voxels radius with Gaussian noise ( $\mu = 8$ SUV, $\sigma = 2$ SUV)
#2		A uniform sphere of 5 voxels radius with Gaussian noise ( $\mu = 12$ SUV, $\sigma = 2.5$ SUV)
#3		Similar to sphere #1 with an extra "hot" internal sphere ( $\mu = 12$ SUV, $\sigma = 2.5$ SUV, $R = 2$ voxels)
#4		Similar to sphere #1 with two extra "hot" internal spheres ( $\mu = 12$ SUV, $\sigma = 2.5$ SUV, $R = 2$ voxels)
#5		Similar to sphere #1 with three extra "hot" internal spheres ( $\mu = 12$ SUV, $\sigma = 2.5$ SUV, $R = 2$ voxels)
#6		Similar to sphere #1 with one extra "cold" internal sphere ( $\mu = 4$ SUV, $\sigma = 1.5$ SUV, $R = 2$ voxels)
#7		Similar to sphere #1 with two extra "cold" internal spheres ( $\mu = 4$ SUV, $\sigma = 1.5$ SUV, $R = 2$ voxels)
#8		Similar to sphere #1 with three extra "cold" internal spheres ( $\mu = 4$ SUV, $\sigma = 1.5$ SUV, $R = 2$ voxels)
#9		Similar to sphere #1 with one extra "cold" internal sphere ( $\mu = 4$ SUV, $\sigma = 1.5$ SUV, $R = 1$ voxel)
#10		Similar to sphere #1 with one extra "cold" internal sphere ( $\mu = 4$ SUV, $\sigma = 1.5$ SUV, $R = 2$ voxels)

Figure 24. Modèles de sphères à distribution d'activité hétérogène utilisées par Orhac et al. Figure reproduite avec autorisation de Orhac et al. « Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data. ». J Nucl Med. 2017 Mar; 58(3):387-392. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [240].

Ils ont identifié deux catégories de paramètres : le premier groupe composé de paramètres sensibles à l'hétérogénéité de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG mais qui ne font pas la différence entre un hypersignal et un hyposignal au sein d'une zone homogène (*homogeneity*, *entropy*, SRE et LRE), et un second groupe globalement plus sensible à la captation moyenne plutôt qu'à l'hétérogénéité de la captation du radiotracer (HGZE et LGZE). Ils ont montré que les valeurs des paramètres de texture sont différentes selon l'appréciation visuelle de l'hétérogénéité, que cela soit dans le modèle des sphères ou le modèle clinique. La sphère dans laquelle la distribution de l'activité est visuellement la plus homogène a été identifiée par tous les paramètres de texture, ce qui est également le cas pour l'analyse des tumeurs mammaires, mais ceci influencé par le choix de la méthode de discrétisation de l'image comme précédemment discuté dans ce manuscrit. Ils ont suggéré que les différents paramètres d'analyse de la texture renvoient à différents types d'hétérogénéité visuelle et ce type d'étude permet d'apporter une meilleure compréhension sur les notions difficiles que représentent les paramètres de texture et en particulier leur signification d'un point de vue visuel [18]. Les auteurs proposent par ailleurs l'hypothèse que ces 2 familles de paramètres puissent avoir une indication clinique optimale différente, prenant comme exemple le fait que le HGZE présente une meilleure capacité que l'*entropy* et l'*homogeneity* pour évaluer l'agressivité des cancers du sein [292], alors que l'*entropy* a montré sa corrélation avec le *staging* T et N dans des cancers de l'oesophage [293] ou encore sa valeur pour prédire l'OS de patients atteints d'un NSCLC [260].

### 2.3.3 Application oncologique de l'analyse de l'hétérogénéité des images PET

Ce chapitre du manuscrit fait une revue des grandes indications dans lesquelles a été étudiée à ce jour l'analyse de la texture des images PET dans le domaine oncologique. La majorité de ces travaux montrent une meilleure performance de l'analyse de la texture en comparaison aux paramètres PET classiques d'intensité (SUVmax et SUVmean) et de volume (MTV et TLG). Bon nombre de ces études sont parues simultanément ou ultérieurement aux publications ayant fait suite à nos travaux. Les indications développées sont l'identification de lésions tumorales et le *staging* tumoral, la caractérisation histopathologique et génétique de tumeurs, la délimitation tumorale en vue d'un traitement par radiothérapie et enfin l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement et pronostiques de la survie des patients.

#### 2.3.3.1 Identification de tissu tumoral et staging

Le développement d'outil permettant d'identifier de manière non-invasive et efficace le caractère tumoral de lésions de nature indéterminée est primordial dans le *screening*, le *staging* et la prise en charge oncologique. Dans ce but, l'analyse de la texture des images PET a été étudiée à plusieurs reprises, notamment dans le cadre de tumeurs pulmonaires.

Dans une étude rétrospective portant sur 54 patients porteurs d'une lésion pulmonaire suspecte et ayant eu un  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, **Miwa et al.** ont montré que les résultats de l'analyse fractale des images PET diffèrent significativement entre les nodules tumoraux et les nodules inflammatoires, avec une plus grande performance que le SUVmax pour les différencier [27]. Dans la prise en charge des NSCLC, l'évaluation du statut tumoral ganglionnaire médiastinal est capitale pour la décision de l'option thérapeutique et elle est réalisée actuellement sur base de l'analyse visuelle du  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT et sur l'exploration pathologique par EBUS et médiastinoscopie. Une des limites de l'exploration des ganglions médiastinaux par analyse de la texture est leur petite taille et dès lors le risque d'un manque de voxels à étudier et donc d'informations à extraire. **Budiawan et al.** ont étudié la capacité de l'hétérogénéité des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET à distinguer les ganglions médiastinaux d'origine

tumorale de ceux d'origine inflammatoire/bénigne au sein d'une population de 44 patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire sur base des résultats pathologiques (52 ganglions métastatiques chez 26 patients et 42 ganglions inflammatoires/bénins chez 18 patients) [294]. Le COV, un paramètre issu de l'histogramme d'intensité, est significativement plus élevé dans les ganglions tumoraux avec une performance estimée par calcul de l'aire sous la courbe de 0,90 en analyse ROC, légèrement supérieures à celles du SUVmax et du diamètre ganglionnaire, et largement supérieure à l'analyse visuelle du métabolisme ganglionnaire. **Gao et al.** ont utilisé des classificateurs de type machines à vecteur de support (SVM), consistant en des techniques d'apprentissage supervisé intégrant 5 paramètres de l'analyse de la texture issus de la GLCM sur les images <sup>18</sup>F-FDG PET, TDM et PET/CT dans une population de 132 patients atteints d'un cancer pulmonaire pour l'évaluation du statut tumoral des ganglions médiastinaux [295]. Ils ont montré de meilleures performances de l'analyse SVM PET en comparaison à l'analyse SVM TDM et au SUVmax, mais identiques à celui du petit axe ganglionnaire mesuré sur la TDM. Récemment, dans une population de 67 patients atteints d'un NSCLC, **Karacavus et al.** ont étudié les performances de 137 paramètres de l'analyse de l'hétérogénéité des images <sup>18</sup>F-FDG PET de la tumeur primitive et ont montré qu'individuellement le GLNU, issu de la GLRLM, et 9 paramètres issus de l'analyse de la texture utilisant les filtres de Law permettent de discriminer tous les différents stades TNM, ce qui n'était pas le cas des SUV [296]. En utilisant des classifications automatiques de pattern tumoraux par des approches k-NN (*k-nearest neighbor*) et SVM, ils ont montré que celle par k-NN a pour cette indication une sensibilité de 93 % et une spécificité de 91 %, sans inclure les SUV, ce qui montre les bonnes performances de l'analyse de la texture.

**Xu et al.** ont étudié les capacités d'un 'diagnostic aidé par ordinateur' (*computer-aided diagnosis*), basé sur l'analyse de la texture des images PET et TDM du <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, ainsi que d'une analyse classique du SUV des lésions, pour établir la nature bénigne ou maligne de lésions osseuses et des tissus mous dans une série de 103 patients (59 lésions malignes et 44 lésions bénignes) [297]. Il ont également utilisé des SVM (PET, TDM et PET/CT) qui combinent automatiquement les paramètres de texture afin d'augmenter les performances diagnostiques. Les lésions malignes présentent une plus grande hétérogénéité et c'est le SVM combinant l'analyse PET et TDM qui montre les plus grandes performances,

bien meilleure que celle des SUV, avec une sensibilité de 86 %, une spécificité de 77 % et une performance de 83 %.

Récemment, dans une cohorte de 55 patientes présentant une suspicion de sarcome utérin sur base échographique ou RMN, **Tsujikawa et al.** ont rétrospectivement montré que les sarcomes sont significativement plus hétérogènes que les léiomyomes [298]. Pris de manière isolée, le paramètre le plus performant pour distinguer les tumeurs bénignes et malignes est ici l'*entropy*, issue de la GLCM, avec une AUC de 0,974 (sensibilité 93 %, spécificité 90 %), alors que les meilleures performances diagnostiques sont obtenues en combinant le SUVmax, l'*entropy* et la *correlation*, également issue de la GLCM, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 94 %.

Dans une série de 35 patients porteurs d'une lésion surrénalienne (13 bénignes et 22 métastatiques de diverses origines), **Nakajo et al.** ont étudié les performances des paramètres PET classiques (SUVmax, MTV, TLG) et de 4 paramètres de l'analyse de la texture (*entropy*, *homogeneity*, IV, SZV) pour distinguer une origine bénigne d'une origine métastatique, cette dernière étant établie sur base du suivi clinique et iconographique uniquement [299]. Les lésions métastatiques présentent dans cette étude des valeurs plus élevées de SUVmax, *entropy* et IV et plus faible d'*homogeneity*; avec des performances diagnostiques de ces paramètres de 83 %, 83 %, 86 %, et 71 % respectivement. En établissant un score par la combinaison de ces 4 paramètres sur base de leurs *cutoffs*, ils ont montré une sensibilité de 100 %, une spécificité de 85 % et une AUC de 0,97 pour la caractérisation de l'origine métastatique de ces lésions. Bien que le MTV ne soit pas significativement différent d'un point de vue statistique entre les 2 catégories de tumeurs, il présente tout de même une tendance à être plus grand dans les lésions métastatiques ( $97,5 \pm 185,4$  ml) en comparaison aux lésions bénignes ( $44,4 \pm 43,1$  ml), et une étude de corrélation entre le MTV et les paramètres de la texture aurait été intéressante dans ce travail.

Dans une cohorte de 50 patients atteints de neurofibromatose de type 1, **Salamon et al.** ont étudié l'intensité et l'hétérogénéité avec un indice d'hétérogénéité basé sur les SUV ( $HI_{SUV}$  : *heterogeneity index*) des images  $^{18}F$ -FDG PET pour établir le caractère malin de

tumeurs des nerfs périphériques [300]. Ils ont démontré que les lésions malignes présentent une distribution de leur métabolisme significativement plus hétérogène que les lésions bénignes, et que pour la détection du caractère malin des lésions, le  $HI_{SUV}$  présente une sensibilité de 100 % et une spécificité de 23 % (AUC: 0,76). Néanmoins, pour le même objectif, le  $SUV_{max}$  a également une sensibilité de 100% mais avec une spécificité bien meilleure de 87 % (AUC: 0,98) et la combinaison des 2 paramètres n'améliore pas les performances diagnostiques. Plus récemment, dans une population de 54 patients atteints d'une neurofibromatose de type 1, **Cook et al.** ont étudié la valeur de paramètres de texture issus de la GLCM et de la NGTDM pour identifier la transformation maligne de neurofibromes [301]. Les lésions malignes présentent ici toutes une plus grande hétérogénéité iconographique que les lésions bénignes, mais le pouvoir discriminant de l'analyse de la texture est néanmoins inférieur à celui du  $SUV_{max}$ .

Dans une série de 48 patients atteints d'un NSCLC, **Orlhac et al.** ont étudié la capacité de l'analyse de la texture à différencier les patterns tissulaires et la manière dont ces résultats sont influencés par le *resampling* de l'image [257]. Ils ont montré que tous les paramètres de l'analyse de la texture étudiés diffèrent significativement entre les tissus tumoraux et les tissus sains lorsqu'un *resampling* absolu est utilisé (5 sur 7 et de manière moins nette lorsqu'un *resampling* relatif est utilisé). Les tissus sains sont plus homogènes que les tissus tumoraux. **Willaime et al.** [302] ont montré auparavant que le *contrast textural indice* issu de la GLCM présente, au contraire de l'étude de Orhac [257], une valeur plus élevée dans le foie sain que dans des tumeurs mammaires, différence que ces derniers expliquent par l'usage d'un radiotracer différent ( $^{18}F$ -FLT :  $^{18}F$ -fluorothymidine), une faible population de patients (11 patients), un large panel de volumes tumoraux (3-541 ml) non pris en compte dans l'analyse des résultats et enfin l'usage d'un *resampling* relatif.

Enfin, dans une population de 47 patients avec des métastases cérébrales traitées par radiothérapie, **Lohmann et al.** ont montré que l'analyse de la texture (*coarseness* et SZE) permet, en combinaison avec le TBR (*tumor-to-background ratio*), un paramètre classiquement utilisé dans la caractérisation des lésions cérébrales en PET, de majorer les performances des images  $^{18}F$ -fluoro-ethyl-tyrosine ( $^{18}F$ -FET) PET pour distinguer des

séquelles post-radiques d'un résidu/récidive métastatique [303]. En particulier, la combinaison du *coarseness* au TBR permet d'obtenir une spécificité de 100 %.

Le fait de pouvoir distinguer le tissu tumoral des tissus sains confère théoriquement à l'analyse de l'hétérogénéité des images PET les capacités pour contribuer à la détermination du *staging* tumoral. Dans une série de 40 patients atteints d'une néoplasie oesophagienne, **Dong et al.** ont montré que des paramètres issus de la GLCM, l'*entropy* et l'*energy*, mesurés sur la lésion primitive sont significativement corrélés au *staging* pT et pN de l'analyse des pièces opératoires [293]. Plus l'*entropy* est élevée et plus les statuts pT et pN sont grands, ce qui permet de penser que plus la tumeur est hétérogène sur le plan métabolique et plus elle est agressive vu que loco-régionalement avancée. L'analyse de la texture permet en particulier d'identifier les stades localement avancés (T > Iib) avec une AUC de 0,79 (*P*-value < 0,01). Une corrélation significative est également retrouvée entre le SUVmax et les statuts pT et pN, mais moindre que pour l'*entropy*, avec des coefficients de corrélation de Spearman de 0,39 (*P*-value de 0,013) et 0,33 (*P*-value de 0,04), respectivement. Dans une série de 72 patientes, **Kidd et al.** ont utilisé l'heterogeneity factor (HF), un paramètre simple calculé comme la fonction dérivée des volumes établis sur base de seuil de SUVmax de 40 % à 80 %, pour montrer que les tumeurs du col de l'utérus les plus hétérogènes sur le plan métabolique en <sup>18</sup>F-FDG PET présentent un plus grand taux de métastases ganglionnaires établi sur base du <sup>18</sup>F-FDG PET/CT [304]. Dans une population de 42 patientes atteintes d'une néoplasie du col de l'utérus, **Mu et al.** ont montré par une méthode SVM que les paramètres radiomiques issus des images <sup>18</sup>F-FDG PET permettent de différencier les stades peu avancés des stades avancés [255]. Le paramètre le plus discriminant pour distinguer ces 2 catégories de stade provient de l'analyse de la texture de l'image, le *run-percentage* issu de la *run-length matrix*, avec une AUC de 0,88. Dans une série plus importante de 170 patientes atteintes d'une néoplasie du col de l'utérus divisée en 2 cohortes de test et de validation de 85 patientes, **Shen et al.** ont étudié les performances des paramètres <sup>18</sup>F-FDG PET classiques (SUVmax, MTV, TLG) et d'un large panel de paramètres de l'analyse de la texture issus des matrices GLCM, NGTDM, GLRLM et GLSZM de la lésion primitive pour prédire le stade FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) et le statut métastatique ganglionnaire pelvien et lombo-aortique sur base d'un gold standard iconographique [305]. Ils ont ainsi montré que la



majorité des paramètres de l'analyse de la texture de la lésion primitive sont associés au statut ganglionnaire pelvien, mais que l'*homogeneity* issue de la GLCM est la seule qui le reste de manière indépendante en étude multivariée aussi bien dans la cohorte test que dans la cohorte de validation, et ce de manière bien plus importante que le SUVmax. De manière étonnante, dans cette étude, plus la tumeur primitive est homogène et plus le risque d'avoir des métastases ganglionnaires pelviennes est grand. Ils ont ainsi établi une stratification du risque d'atteinte ganglionnaire pelvienne en scindant la population en 3 groupes en fonction de combinaisons du SUVmax et de l'*homogeneity*, non significativement corrélés entre eux, avec comme résultats des taux significativement différents de 23 %, 50 % et 74 %. De multiples paramètres PET, incluant certains de l'analyse de la texture, sont également corrélés au statut ganglionnaire lombo-aortique mais seule la TLG le reste de manière isolée en étude multivariée. Enfin, les paramètres de l'analyse de la texture et les paramètres PET classiques présentent des différences significatives entre les stades FIGO I-II et III-IVa mais aucun n'est significativement différent entre les stade I et II. Dans une série de 123 patientes atteintes de carcinomes canauxiers invasifs du sein, **Son et al.** ont montré que l'hétérogénéité tumorale appréciée par la mesure de l'HF des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET est plus grande dans les tumeurs avec des stades pT et pN plus importants [306]. Dans une série de 171 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire de stade II-III, **Groheux et al.** ont montré que les tumeurs cT3 ont une plus grande hétérogénéité globale (i.e. une plus faible  $\text{CH}_{\text{AUC}}$ ), locale et régionale, avec notamment une *entropy* significativement plus élevée en comparaison aux autres stades alors que leurs SUVmax et SUVmean sont semblables [307]. Par contre, ni les paramètres PET classiques ni l'hétérogénéité iconographique des néoplasies mammaires ne prédisent ici le statut tumoral ganglionnaire de la maladie. Dans une cohorte de 171 patients atteintes d'une néoplasie mammaire ER+ (*estrogen receptors positive*), **Lemarignier et al.** ont confirmé que les tumeurs cT2 et cT3 présentent une hétérogénéité différente sur base de l'analyse de la texture  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (*entropy*, *homogeneity*, *contrast<sub>GLCM</sub>* et *energy*) [279]. Enfin, **Wagner et al.** ont montré que le *kurtosis* et le *skewness* d'images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET et de TDM réalisées après injection de produit de contraste de tumeurs colorectales primitives ne sont pas significativement différents entre les patients atteints de métastases hépatiques et ceux sans métastases hépatiques [308].

En conclusion, l'analyse de l'hétérogénéité tumorale des images PET semble être un outil prometteur pour contribuer à la détermination de la nature tumorale de lésions d'origine indéterminée au niveau de multiples localisations, y compris pour des lésions de petit volume telles que des adénopathies médiastinales, et pouvant participer à la détermination du *staging* tumoral. Ses performances sont le plus souvent meilleures que celles des SUVs et l'usage de modèles combinant les paramètres peut encore les améliorer. Il s'agit néanmoins ici d'études préliminaires nécessitant une validation.

### 2.3.3.2 Caractérisation histopathologique

L'hypothèse principale de la radiomique est qu'elle reflète de l'information sous-jacente à la perception visuelle que nous avons de l'image. Ainsi, la quantification extraite de l'image serait en lien avec les processus biologiques/génétiques sous-jacents et en particulier, l'hétérogénéité de l'image refléterait l'hétérogénéité tumorale [309, 310]. Bien que cette hypothèse soit très séduisante et semble logique, les relations entre les deux sont probablement complexes et il n'existe à ce jour aucune preuve pour le confirmer. Plusieurs travaux ont étudié la recherche de corrélations entre l'analyse de l'hétérogénéité de l'imagerie TDM et RMN et les processus biologiques tumoraux sous-jacents [141, 142, 311-317], mais seules les publications relatives à l'hétérogénéité des images PET sont développées dans ce manuscrit.

La mise en évidence de corrélations entre l'analyse de la texture des images PET et les caractéristiques pathologiques, dont celles génétiques, des tumeurs permettrait d'envisager une analyse non invasive de la tumeur primitive et de ses métastases. En effet, ces dernières sont parfois non accessibles à un geste biopsique et peuvent présenter une dédifférenciation tissulaire ainsi qu'un profil mutationnel génétique différent de la lésion primitive biopsiée [318, 319]. De plus, la référence utilisée pour déterminer le statut histopathologique d'une tumeur est généralement le prélèvement biopsique, qui n'étudie pourtant qu'une partie de la tumeur et ne tient dès lors pas compte de son hétérogénéité notamment en terme de mutations [69], alors que l'analyse de l'imagerie permet d'étudier de manière globale l'ensemble de la tumeur. La compréhension de l'information biologique exprimée par l'image permettrait ainsi, dans l'optique d'une médecine personnalisée, de définir de manière non invasive le phénotype et le génotype tumoral d'une lésion cible, notamment pour adapter la dosimétrie de la radiothérapie et décider du recours à des traitements ciblés et à des agents jouant sur l'hypoxie [320], mais également d'apprécier simultanément le phénotype de toutes les lésions et donc de la maladie dans son ensemble. Bien que ces hypothèses soient séduisantes, un des problèmes majeurs actuellement reste la résolution spatiale limitée de l'image PET (5-6 mm), et dans une moindre mesure TDM et RMN, qui justifie de raisonnablement se poser la question de savoir ce que la quantification des images reflète réellement au niveau des processus biologiques microscopiques cellulaires, moléculaires, génétiques et micro-

environnementaux tumoraux. Quoi qu'il en soit, l'évaluation de l'hétérogénéité tumorale sur base de l'imagerie et l'identification de profils tumoraux de plus sombre pronostic permettra certainement d'en apprendre plus sur les processus physiopathologiques tumoraux sous-jacents, ce qui sera développé dans la partie suivante de ce chapitre.

### Etudes ex-vivo

Plusieurs études ex-vivo ont été publiées sur l'identification de corrélations entre la distribution du métabolisme en  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, reflet de l'hétérogénéité, et l'analyse tissulaire tumorale. Dans une série de 7 rats chez qui des cellules tumorales hépatiques humaines ont été inoculées au niveau musculaire, **Zhao et al.** ont montré par autoradiographie que la distribution du  $^{18}\text{F}$ -FDG est hétérogène et reflète le taux d'expression des transporteurs de glucose Glut-1 et Glut-3, et de l'hexokinase-II [321]. La captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG est ici plus importante dans les régions centrales, probablement sujettes à l'hypoxie, où l'expression du hypoxia-inducible factor  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) est également plus élevée. Le HIF- $1\alpha$  est un complexe protéique jouant un rôle important dans le développement tumoral notamment par ses capacités angiogéniques, en particulier dans les régions hypoxiques, et qui confère une plus grande agressivité aux tumeurs [322]. Dans une étude sur des souris porteuses d'une xénogreffe de cellules tumorales humaines d'origine O.R.L, **Henriksson et al.** ont étudié les relations entre l'environnement tissulaire et la distribution de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG en subdivisant chaque tumeur en 4 régions [138]. Ils ont montré que les régions tumorales comportant plus de 50 % de cellules tumorales présentent un hypermétabolisme plus important en comparaison aux régions où prédominent du tissu stromal et de la nécrose; et que donc l'hétérogénéité du métabolisme tumoral appréciée en  $^{18}\text{F}$ -FDG PET est liée à ses caractéristiques histopathologiques. Dans une étude ex-vivo explorant les prélèvements chirurgicaux de NSCLC issus de 5 patients, **Van Baardwijk et al.** ont également montré que les régions tumorales présentant une captation élevée de  $^{18}\text{F}$ -FDG ont une plus grande cellularité que les régions de faible captation où la fibrose prédomine [323]. Plus récemment, dans une série de 3 souris porteuses d'une xénogreffe de cellules tumorales mammaires humaines, **Orlhac et al.** ont spécifiquement étudié les relations de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET avec les paramètres issus de l'image autoradiographique,

microscopique et avec les caractéristiques histopathologiques de la tumeur [324]. Chaque souris a été imagée par un micro-PET/CT dédié à l'étude des petits animaux et possédant une haute résolution (1,6 mm) puis un total de 28 coupes tumorales a été étudié par autoradiographie et analyse histologique après coloration à l'hématoxyline-éosine, comme illustré dans la Figure 25.

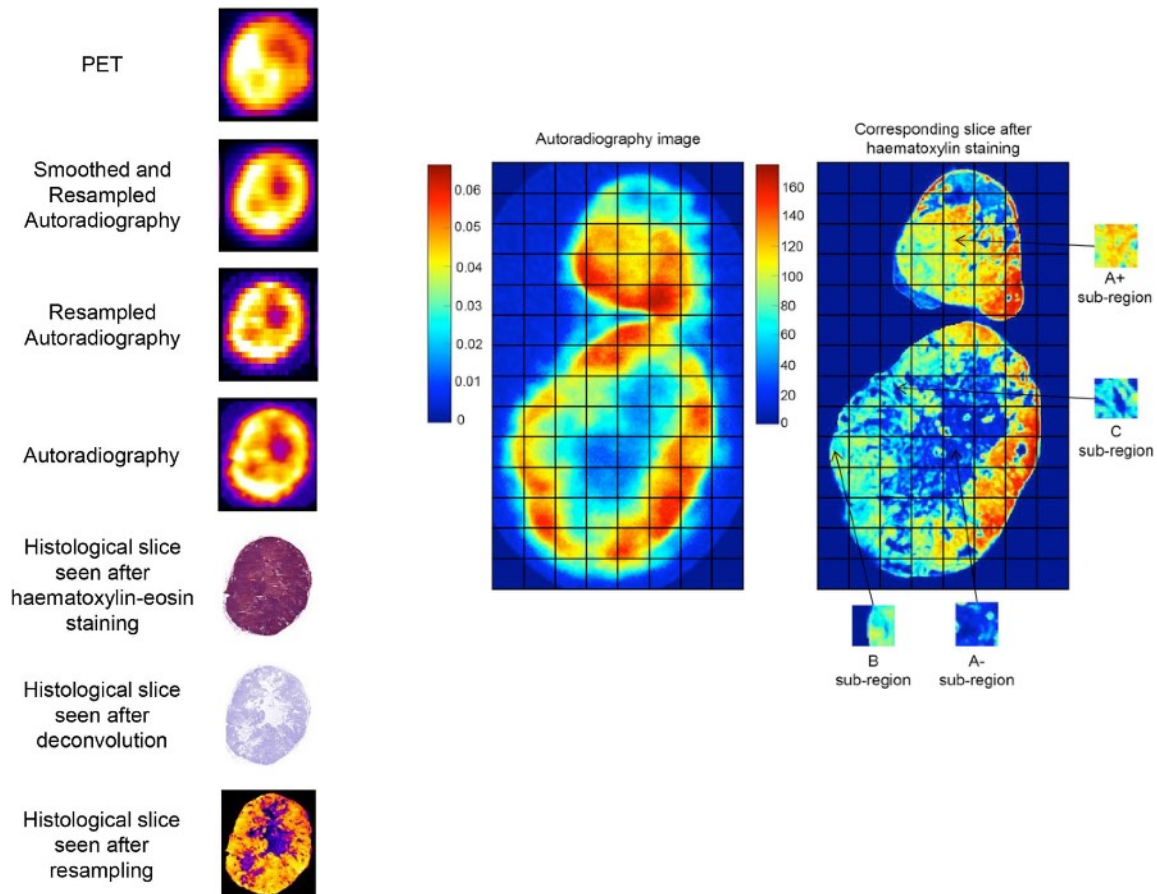


Figure 25. Exemples de coupes tumorales de l'étude de Orhac et al. visualisées par  $^{18}\text{F}$ -FDG micro-PET, autoradiographie et coupes histologiques après coloration à l'hématoxyline-éosine. Figure reproduite avec autorisation de Orhac et al. « Multiscale Texture Analysis: From  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Images to Histologic Images. ». J Nucl Med. 2016 Nov; 57(11):1823-1828. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [324].

L'analyse de la texture a ensuite été quantifiée sur les images du PET, de l'autoradiographie et des analyses tissulaires, avec un ré-échantillonnage absolu en 64 bins, permettant d'extraire 6 paramètres : *entropy* et *homogeneity* de la GLCM, SRE et LRE de la GLRLM, LGZE et HGZE de la GLZLM. Ils ont montré que l'hétérogénéité in vivo peut

refléter celle ex-vivo car les paramètres de texture et l'intensité maximale des images PET et autoradiographiques sont ici tous corrélés de manière significative avec des coefficients de corrélation de Spearman allant de 0,57 à 0,85. Aucune corrélation significative n'a par contre été retrouvée entre l'analyse de la texture des images PET ou autoradiographiques et l'analyse de la texture des coupes histologiques, ce que les auteurs expliquent notamment par le fait que la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG n'est pas spécifique et que certaines cellules visualisées en analyse histologique ne sont pas spécialement avides en  $^{18}\text{F}$ -FDG. En subdivisant les images autoradiographiques en 80 régions de  $30 \times 30$  voxels, ils ont néanmoins montré qu'indépendamment de la taille des voxels ( $50 \times 50 \times 20 \mu\text{m}$  de manière standard et reconstruction en  $388 \times 388 \times 796 \mu\text{m}$  pour correspondre à la résolution spatiale des images du micro-PET) et de la résolution spatiale, certains paramètres de l'analyse de la texture sont sensibles à l'organisation des cellules tumorales et d'autres à la densité cellulaire.

#### Etudes in vivo

Dans le cadre d'études in vivo portant sur l'analyse de la texture spécifiquement, de multiples travaux ont mis en évidence des corrélations entre ces paramètres de l'hétérogénéité et certaines caractéristiques tumorales dans divers types de tumeurs, en particulier dans les NSCLC. Dans une série de 30 patients atteints d'un NSCLC, **Ha et al.** ont étudié 24 paramètres de texture et ont montré que les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes présentent une hétérogénéité différente, particulièrement pour les paramètres issus de la GLCM [325]. Le SUVmax est ici également significativement différent entre les 2 populations mais celui-ci ne présente pas de forte corrélation avec les paramètres de texture. Dans une plus large cohorte de 119 patients atteints d'un NSCLC, **Kim et al.** ont également montré que l'hétérogénéité tumorale, exprimée par le HF issu de l'histogramme d'intensité, est différente entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, tout comme le SUVmax, le MTV et le TLG [326]. Dans une cohorte de 38 patients atteints de NSCLC, **van Gomez Lopez et al.** ont également montré une différence d'hétérogénéité entre ces 2 sous-types tumoraux, avec par exemple une *homogeneity* issue de la GLCM qui est significativement plus grande dans les adénocarcinomes [327]. Dans ce travail, les paramètres de texture présentent des corrélations significatives avec les paramètres métaboliques

classiques (SUVs, MTV et TLG), mais ces derniers ne sont pas significativement différents entre les types de NSCLC. **Orlhac et al.** ont également montré dans une série de 48 patients atteints d'un NSCLC que les paramètres de texture  $^{18}\text{F}$ -FDG PET obtenus après un *resampling* absolu sont significativement différents entre ces 2 types histologiques, les adénocarcinomes présentant de manière générale une texture plus homogène que les carcinomes épidermoïdes [257]. Par contre, en utilisant un *resampling* relatif, comme expliqué précédemment dans ce manuscrit, les paramètres de texture ne sont cette fois plus significativement différents entre les 2 types histologiques. Dans une étude portant sur l'impact de la correction des mouvements respiratoires sur les paramètres de texture  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, **Yip et al.** ont montré dans une série de 34 patients atteints d'un NSCLC que l'analyse de la texture des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes varie de manière semblable entre les différents types histologiques [280]. Enfin, dans une population de 67 patients atteints d'un NSCLC, **Karacavus et al.** ont montré une corrélation entre l'expression du Ki-67 et certains paramètres de l'analyse de la texture utilisant les filtres de Law sélectionnés par une méthode de classification automatique de type k-NN, contrairement aux paramètres classiques et à ceux issus de l'histogramme d'intensité et de l'analyse de la texture statistique [296].

La caractérisation des tumeurs mammaires a également été étudiée à de multiples reprises sur base de l'hétérogénéité de l'image PET. Dans une étude rétrospective portant sur 54 patientes atteintes d'un cancer mammaire localement avancé, **Soussan et al.** ont montré que l'hétérogénéité tumorale mesurée par l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET est plus grande dans les tumeurs présentant des facteurs pathologiques de mauvais pronostic [292]. Le HGRE, un paramètre issu de la GLRLM, est plus élevé dans les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux oestrogènes, dans les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs à la progestérone (PR) ainsi que dans les tumeurs les plus indifférenciées et agressives (grade 3 selon le score de Scarff-Bloom Richardson) alors qu'aucun paramètre PET ne permet ici d'identifier spécifiquement les cancers HER2 positifs. En étude univariée, les tumeurs triple-négatives (ER, PR et HER2 négatives), reconnues comme étant agressives, montrent un SUVmax plus élevé, une *homogeneity* plus faible et un HGRE plus élevé que les autres tumeurs. En combinant le SUVmax avec le HGRE, le statut triple-négatif de la tumeur est ici prédit avec

une AUC de 0,83, améliorant les performances du SUVmax seul (AUC = 0,77). Dans une cohorte de 65 patientes atteintes d'un carcinome canalaire étiqueté in situ sur base biopsique pré-opératoire, **Yoon et al.** ont montré que l'hétérogénéité métabolique en  $^{18}\text{F}$ -FDG PET étudiée par le  $\text{CH}_{\text{AUC}}$  permet de prédire la composante invasive de certaines tumeurs en étude multivariée, et ce de manière plus performante que le SUVmax et que des paramètres d'hétérogénéité issus des images de mammoscintigraphie et des séquences de diffusion de la RMN [328]. Une faible  $\text{CH}_{\text{AUC}}$ , traduisant une plus haute hétérogénéité métabolique, est le paramètre qui identifie de la manière la plus efficace dans cette étude la composante invasive de certaines tumeurs sous-estimée par les prélèvements biopsiques initiaux et finalement classées après exérèse comme des carcinomes canaux microinvasifs ou des carcinomes canaux invasifs. Dans une large population de 171 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire de stade II-III, **Groheux et al.** ont évalué si les paramètres classiques (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) et l'analyse de l'hétérogénéité des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, par mesure du  $\text{CH}_{\text{AUC}}$  et de paramètres de la texture (*dissimilarity*, *entropy*, *homogeneity*, HILAE et ZP) permettent de prédire les caractéristiques histopathologiques des tumeurs [307]. Les tumeurs ER- et PR- présentent un hypermétabolisme plus intense que celles exprimant les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, une plus grande hétérogénéité locale (*dissimilarity* et *homogeneity*), alors que leur hétérogénéité iconographique régionale était semblable à celle des tumeurs exprimant les récepteurs. Les tumeurs exprimant uniquement les récepteurs à la progestérone présentent également une plus faible *entropy*. Malgré ces résultats significatifs, il existe un important chevauchement des valeurs entre les populations de néoplasies exprimant ou n'exprimant pas les récepteurs, limitant fortement le pouvoir discriminant de ces paramètres. Tout comme dans l'étude de **Soussan et al.** [292], aucun des paramètres PET étudiés ne permet de prédire le statut HER2. Les trois différents groupes de tumeurs de l'étude basés sur le statut hormonal (ER+/HER2-, HER2+ et triple-négatives) ne se distinguent pas de manière significative sur base de l'hétérogénéité iconographique. Par ailleurs, les carcinomes canaux invasifs ne présentent pas une hétérogénéité différente des carcinomes lobulaires invasifs et finalement, les tumeurs de grade 3 selon le score de Scarff-Bloom-Richardson présentent un hypermétabolisme plus intense en comparaison aux grades 1 et 2 ainsi qu'une hétérogénéité régionale légèrement supérieure (HILAE plus élevé), alors qu'il y n'y a pas de différence significative en terme de MTV ni d'hétérogénéité locale. Dans



une série de 171 patients atteintes d'une néoplasie mammaire ER+, **Lemarignier et al.** ont montré que tous les paramètres de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET étudiés (*entropy*, *homogeneity*, *contrast<sub>GLCM</sub>* et *energy*) sont significativement corrélés au type histologique [279]. Les carcinomes lobulaires invasifs sont en effet plus hétérogènes que les carcinomes canaux invasifs alors que l'hétérogénéité iconographique n'est pas associée au statut PR ni HER2. Dans une série de 43 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire, **Antunovic et al.** ont montré que plusieurs paramètres du premier ordre et des paramètres de l'analyse de la taille et de la forme des tumeurs sont corrélés au type histologique, au grade tumoral et au statut HER2, mais pas aux statuts ER, PR ni au Ki-67 [25]. Enfin, dans une étude portant sur 50 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire ayant bénéficié d'un PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol ( $^{18}\text{F}$ -FES), **Yang et al.** ont montré que le taux de ER est corrélé à l'intensité de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FES et qu'un simple indice d'hétérogénéité (SUVmax/SUVmean) permet de prédire l'hétérogénéité de l'expression des récepteurs aux oestrogènes [329]. Ils ont également montré que l'hétérogénéité des ER exprimée par ce paramètre, non lié à la texture de l'image, est plus importante dans les lésions de récurrence et les métastases. Plus récemment, en regroupant des tumeurs mammaires localement avancées sur base de combinaisons du SUVmax, du MTV, du TLG et de certains paramètres de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, **Ha et al.** ont montré que le taux de Ki-67 est corrélé aux différents patterns tumoraux établis sur base iconographique [330]. Par ailleurs, tout comme dans le travail de **Groheux et al.** [307], les patterns ainsi définis ne permettent pas de prédire l'expression des récepteurs hormonaux des tumeurs mammaires, ni le statut HER2. Plus récemment, **Moscato et al.** ont utilisé un PET/CT à haute résolution (< 3mm) dédié à l'exploration mammaire pour rechercher des relations entre les paramètres conventionnels et de la texture d'images  $^{18}\text{F}$ -FDG avec les caractéristiques biologiques de 139 néoplasies mammaires [331]. Dans ce travail important, car rapprochant la résolution de l'image PET des phénomènes physiopathologiques, les auteurs ont montré d'importantes relations entre les paramètres PET de l'histogramme d'intensité et de la texture avec le type histologique, le sous-type moléculaire, le statut ER et PR et enfin le statut HER2. En comparaison aux études précédentes, ils ont montré que les relations entre les paramètres obtenus par cette technique et les caractéristiques immuno-histochimiques des tumeurs mammaires sont plus fortes que

celles avec les paramètres obtenus par PET/CT classique du corps entier et ils ont également montré de nouvelles relations notamment avec le statut HER2.

Dans une série de 67 patients atteints d'un cancer de la sphère ORL, **Vallières et al.** ont démontré que la combinaison par SVM de paramètres de texture et morphologiques des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET permet de prédire le statut Human Papillomavirus (HPV) de ces tumeurs avec une AUC de 0,72 [332]. Dans une série de 170 patientes atteintes d'une néoplasie du col de l'utérus, **Shen et al.** ont étudié les relations existant entre le SUVmax, le MTV, le TLG et un grand nombre de paramètres de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET issus des GLCM, NGTDM, GLRLM et GLSZM, et le type histologique de la tumeur [305]. Ils ont montré que le SZE, issu de la GLSZM, est le seul paramètre PET présentant une différence significative sur le plan statistique entre les formes épidermoïdes et les non épidermoïdes. Bien qu'il existe d'importants chevauchements entre les valeurs des 2 sous-populations, cette découverte faite sur une série conséquente de patientes invite à comprendre les processus biologiques sous-jacents expliquant cette différence. Enfin, dans une population de 113 patients atteints d'un gliome de haut grade prouvé histologiquement, **Pyka et al.** ont montré que les paramètres étudiés de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FET PET (*coarseness*, *contrast*, *busyness*, *complexity*) permettent tous de discriminer les tumeurs de grade III de celles de grade IV avec une AUC de 0,78 [333].

En conclusion, plusieurs études ont montré la présence de relations entre les paramètres de l'analyse de l'hétérogénéité des images PET et des caractéristiques histopathologiques de tumeurs de différentes localisations. Dans le cadre des NSCLC, plusieurs travaux ont montré que les adénocarcinomes sont plus homogènes que les carcinomes épidermoïdes sur le plan iconographique. Dans le cadre des tumeurs mammaires, des relations ont été montrées entre l'analyse de l'hétérogénéité PET et le type histologique ainsi que le statut en récepteurs hormonaux et HER2. Ces relations ne sont néanmoins pas systématiquement retrouvées et la recherche doit être poursuivie par la réalisation d'études comportant de plus grandes populations de patients et la combinaison de paramètres PET pour tenter d'améliorer cette caractérisation pathologique. Enfin, une étude a montré la relation entre l'hétérogénéité iconographique des néoplasies mammaires et leur composante invasive sous-estimée sur base

biopsique, montrant le potentiel de cette technique qui présente l'avantage d'explorer l'ensemble de la tumeur.

### Statut mutationnel

La présence de mutations au niveau des tumeurs est un des processus biologiques pouvant être responsable de différents patterns métaboliques retrouvés en imagerie  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. Peu de publications ont à ce jour étudié les relations existant entre l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET et le statut mutationnel tumoral.

Dans le cadre des NSCLC, il est important de définir le statut mutationnel de la maladie afin de sélectionner le traitement optimal. Dans deux publications comportant un ensemble de plus de 350 patients atteints d'un NSCLC, **Nair et al.** ont étudié les relations existant entre les paramètres d'intensité et du premier ordre et plusieurs gènes et patterns d'expression de gènes [334, 335]. Ils ont ainsi montré d'importantes corrélations entre certains paramètres métaboliques, plusieurs gènes (LY6E, RNF149, MCM6, FAP) et le NF- $\kappa$ B, un facteur de transcription contrôlant de multiples processus cellulaires. Dans une large population de 348 patients atteints d'un NSCLC, **Yip et al.** ont étudié les relations entre 73 paramètres de l'imagerie  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (SUVs, MTV, paramètres de forme, de l'histogramme d'intensité et de l'analyse statistique de la texture) et la présence des mutations *EGFR* et *KRAS* [336]. Après une sélection de 21 paramètres les moins corrélés les uns aux autres, ils ont montré que le SUVmax, le MTV et 8 autres paramètres sont associés au statut mutationnel *EGFR*, avec des performances prédictives de 0,59 à 0,67 en terme d'AUC. Le paramètre le plus discriminant était le *Normalized Inverse Difference Moment*, issu de la GLCM. Ces résultats suggèrent que le pattern métabolique tumoral pourrait refléter le génotype et dès lors ultérieurement aider à caractériser la maladie. Par contre, aucun des paramètres étudiés n'est associé et ne permet de prédire le statut mutationnel *KRAS*.

Enfin, dans une population de 57 patients atteints d'une néoplasie pharyngée de stade III-IV, **Chen et al.** ont étudié les relations existantes entre 31 paramètres de l'analyse de la texture issus des GLCM, GLRLM, NGTDM et GLSZM et l'expression de multiples gènes

[337]. Ils ont montré que 2 paramètres issus de la GLSZM sont significativement plus importants lorsque le VEGF est surexprimé alors que d'autres paramètres de texture sont quant à eux corrélés dans cette étude à la surexpression de CLAUDIN-4.

### 2.3.3.3 Délimitation du champ de radiothérapie

Le fait que les tissus sains présentent une texture différente des tissus tumoraux en image  $^{18}\text{F}$ -FDG PET [257] ouvre la porte à l'usage de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET comme outil permettant de délimiter le volume tumoral à traiter par radiothérapie tout en préservant les tissus sains avoisinants. Dans une série de 20 patients atteints d'une néoplasie de la sphère ORL et 20 patients atteints d'une néoplasie pulmonaire, **Yu et al.** ont montré que l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET et TDM, en particulier les paramètres d'ordre élevé (*coarseness* et *contrast*), permet de discriminer les tissus sains et tumoraux avec une sensibilité de 89 %, une spécificité de 99 % et des performances semblables à un expert humain [338]. La même équipe a développé un système de segmentation automatique (« *co-registered multimodality pattern analysis segmentation system* », COMPASS) qui leur a permis de montrer dans une série de 10 patients atteints d'une néoplasie de la sphère ORL la faisabilité d'une segmentation automatique des volumes tumoraux à traiter par radiothérapie, de manière plus efficace que les techniques de segmentation par seuillage habituelle et similaire à celle faite manuellement par des experts en radiothérapie, avec une sensibilité moyenne de 90 % et une spécificité moyenne de 95 % [339]. Il existe néanmoins de multiples points à résoudre afin de pouvoir envisager d'utiliser de manière optimale l'analyse de la texture dans le cadre de la radiothérapie : positionnement du patient, mouvements des organes, amélioration de la résolution du PET, ainsi que de multiples paramètres techniques déjà détaillés précédemment dans ce manuscrit [261, 340].

#### 2.3.3.4 Prédiction de la réponse au traitement et valeur pronostique

Une grande partie des publications portant sur l'analyse de la texture des images PET étudie l'identification de profils tumoraux iconographiques de mauvais et de bons pronostics en terme de survie des patients et de prédiction de la réponse au traitement. Bien que les processus biologiques sous-jacents expliquant ces différents patterns métaboliques ne soient à ce jour pas encore réellement connus, l'identification de populations de patients ne répondant pas à un traitement, à risque de récurrence et plus globalement de mauvais pronostic permet d'envisager une majoration ou une modification du traitement, ainsi qu'un suivi plus rapproché. Au contraire, pour les patients porteurs d'une tumeur au profil plus favorable, il pourrait être envisagé un traitement allégé pour diminuer la toxicité liée à celui-ci. Dans un sens ou dans l'autre, une optimisation thérapeutique dès la prise en charge initiale du patient permettrait également de faire des économies en terme de soins de santé. Toutes les études décrites ici, sauf mention contraire, ont été réalisées sur des examens du bilan initial pré-thérapeutique.

#### Cancers pulmonaires

Le cancer pulmonaire est la catégorie de cancer ayant fait à ce jour l'objet du plus grand nombre de publications en terme d'analyse de l'hétérogénéité des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. Cela s'explique bien sûr par sa grande incidence mais également par la place incontournable du  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT dans le bilan d'extension et le suivi thérapeutique de cette pathologie, mettant à disposition une large base de données pour la réalisation d'études rétrospectives.

Plusieurs publications ont étudié la valeur pronostique de l'analyse de l'hétérogénéité exclusivement non-texturale. Dans une série de 172 patients atteints d'un NSCLC, **Nair et al.** ont étudié les relations entre l'analyse de l'hétérogénéité  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, l'expression de certains gènes au sein de la tumeur et la survie des patients [334]. Ils ont ainsi montré que 4 gènes à valeur pronostique sont associés avec l'analyse de l'hétérogénéité iconographique et que la combinaison des informations génomiques et de l'hétérogénéité de l'image fournit un modèle pronostique plus efficace que chaque paramètre pris isolément. Dans une population de 122 patients atteints d'un NSCLC de stade I-IV (56 patients dans une population test et 66

patients dans une population de validation), **Win et al.** ont montré la valeur notamment de l'*entropy* issue des histogrammes d'intensité et de densité provenant des images PET et TDM des PET/CT pré-thérapeutiques pour prédire la survie des patients, mais seule celle de la partie TDM lui reste significativement associée en analyse multivariée [182]. **Carvalho et al.** ont également montré la capacité de certains paramètres issus de l'histogramme d'intensité <sup>18</sup>F-FDG PET à prédire la survie globale dans une population de 220 patients de stades I-IIIb traités par radiothérapie à visée curative [341]. Une limite classique retrouvée dans cette étude est la diversité de stade tumoral des lésions étudiées, susceptible d'entraîner un biais sur l'analyse pronostique. **Kim et al.** ont montré que l'HF peut prédire la récurrence de patients atteints d'un NSCLC pN0 traités par chirurgie de manière indépendante lorsqu'il s'agit d'adénocarcinome mais pas pour les carcinomes épidermoïdes [326]. Dans une série de 116 patients atteints de NSCLC de stade III inopérables et traités par radiochimiothérapie, **Kang et al.** ont montré que le CH<sub>AUC</sub> est le paramètre le plus performant en étude multivariée pour prédire la survenue d'une récurrence locale ou à distance [342]. Dans une population de 83 patients atteints d'un carcinome épidermoïde pulmonaire N0 traités par chirurgie curative, **Kim et al.** ont montré qu'une plus grande macro-hétérogénéité tumorale, quantifiée par le *macroheterogeneity factor*, est le seul paramètre permettant de prédire significativement une récurrence tumorale [343]. Ils ont par ailleurs montré que cette macro-hétérogénéité iconographique est corrélée significativement à l'hétérogénéité évaluée visuellement. Dans une population de 60 patients atteints d'un NSCLC de stade I-III, **Apostolova et al.** ont montré que l'*asphericity*, un paramètre quantifiant la déviation de la forme de la tumeur par rapport à une sphère de même volume, permet de prédire l'OS et la PFS de manière indépendante avec de meilleures performances que les SUVs, le MTV et le TLG [344]. Enfin, dans une population de 87 patients atteints d'un NSCLC de stade II-III, **Hatt et al.** ont montré que la *sphericity* augmente légèrement la valeur pronostique en survie globale lorsqu'elle est combinée au volume tumoral en comparaison au volume tumoral pris isolément, mais uniquement lorsque FLAB est utilisé comme méthode de segmentation [345].

Un bon nombre d'études ont étudié la valeur pronostique de l'analyse de la texture des images <sup>18</sup>F-FDG PET en même temps que celle des paramètres PET conventionnels et de certains issus de l'histogramme d'intensité. La première dans cette indication, faisant toujours

référence à ce jour, est celle de **Cook et al.** qui a montré la valeur des paramètres de la NGTDM (*coarseness*, *busyness* et *contrast*) pour prédire la survie au sein d'une population de 53 patients atteints de NSCLC de stade Ib-IIIb traités par radiochimiothérapie [225]. En particulier, ils ont montré qu'une plus haute valeur de *coarseness* est significativement associée à de moins bonnes OS, PFS et PFS locale. La même équipe a exploré l'analyse de la texture sur des images <sup>18</sup>F-FDG PET réalisées avant traitement par erlotinib et 6 semaines après son instauration [346]. Ils ont ainsi montré qu'aucun des paramètres PET au moment du diagnostic ou après 6 semaines de traitement ne prédit la réponse au traitement (RECIST après 12 semaines), alors qu'une diminution des SUV et une diminution de l'hétérogénéité exprimée par l'*entropy* issue de l'histogramme d'intensité (*entropy<sub>IH</sub>*) entre les deux temps d'examen la prédisent, ce dernier paramètre restant le seul significatif en analyse multivariée. Une plus grande variation d'*entropy<sub>IH</sub>* est également associée à une meilleure OS en étude multivariée, tout comme un faible *contrast* quantifié après 6 semaines de traitement. En d'autres termes, une tumeur devenant plus homogène précocement en cours de traitement aura une plus grande probabilité de réponse au traitement avec une meilleure survie du patient.

Dans une série de 102 patients atteints d'un NSCLC de stade I-III, **Tixier et al.** ont montré que de multiples paramètres de l'hétérogénéité locale (*entropy*, *homogeneity* et *dissimilarity*) et régionale (SZV et ZP) des images <sup>18</sup>F-FDG PET sont corrélés à la survie globale et à la survie sans récurrence [260, 347]. Dans une série également hétérogène de 56 patients atteints d'un NSCLC de stade I-III, **Cheng et al.** ont montré que des paramètres de l'analyse de la texture <sup>18</sup>F-FDG PET (*entropy* de la GLCM et *coarseness*) ainsi que l'*entropy<sub>IH</sub>* permettent de prédire la survie liée à la maladie (DSS) et cela que ce soit avec une correction de l'atténuation des images PET par TDM standard ou TDM moyennant la respiration [348]. Néanmoins, il est étonnant de constater dans ce travail qu'une plus grande *coarseness* est de meilleur pronostic alors qu'une relation inverse est généralement observée dans la littérature actuelle. Dans une population de 195 patients atteints d'un NSCLC de stade III traités par radiothérapie, en utilisant une série de paramètres sélectionnés par validation sur des sous-populations (*leave-one-out cross validation*), **Fried et al.** ont montré la performance pronostique de modèles combinant des paramètres pronostiques classiques à l'analyse PET



quantitative, dont texturale [349]. Ils ont ainsi montré que l'ajout de la *solidity*, un paramètre volumique et de forme tenant compte de l'ensemble de la maladie, et de l'*energy* de la néoplasie primitive extraite de la matrice de co-occurrence aux paramètres pronostiques conventionnels majore de manière significative les performances des modèles. Dans un second travail portant sur 225 patients atteints d'un NSCLC de stade III, la même équipe a utilisé ces deux paramètres pour isoler des sous-groupes de patients pour lesquels une escalade de dose de radiothérapie était bénéfique ou délétère en terme d'OS et de PFS [350]. Dans une série de 27 patients avec un NSCLC de stade I-IV traité par radiothérapie, **Vaidya et al.** ont étudié des paramètres de l'histogramme d'intensité et de l'analyse de la texture PET et TDM pour prédire la survenue d'une récurrence locale ou loco-régionale et ont ainsi montré que c'est un modèle combinant des paramètres de l'histogramme d'intensité PET et TDM qui présente la plus grande corrélation avec le contrôle loco-régional [282]. **Desseroit et al.** ont également étudié la combinaison de paramètres à des fins pronostiques dans une série de 116 patients atteints d'un NSCLC de stade I-III, en particulier de l'hétérogénéité des images PET et TDM [351]. Ils ont ainsi montré que l'*entropy* du PET, issue de la GLCM, et le ZP de la TDM ont la plus grande valeur complémentaire au stade clinique et au MTV permettant de créer un modèle pronostique plus performant que les paramètres pris séparément. Les patients avec le plus sombre pronostic sont ceux avec une néoplasie de stade III, présentant un haut MTV, une hétérogénéité PET élevée et, étonnamment, une faible hétérogénéité TDM. Dans une cohorte multicentrique de 201 patients atteints de NSCLC localement avancés traités par radiochimiothérapie, **Ohri et al.** ont montré que les patients porteurs d'une tumeur de plus grand MTV et de plus faible *SumMean*, un indicateur de l'homogénéité faiblement corrélé au MTV, présentent une survie globale moins bonne [352].

A ce jour, en plus de l'un des articles issus de nos travaux, seules 3 études ont exploré la valeur de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pour prédire la survie globale et la survie sans progression de NSCLC de stade « précoce » (T1-T2N0M0) traités par radiothérapie stéréotaxique (SBRT). Dans une série de 45 patients, **Pyka et al.** ont montré que le MTV et l'*entropy* issus de la GLCM sont corrélés avec la DSS, mais que seule cette dernière le reste en analyse multivariée [353]. Aucun des autres paramètres PET étudiés dans cette étude (SUVs et un nombre limité de paramètres de l'analyse de la texture issus de la

NGTDM et de la GLCM) ne s'avère corrélé à la survie. Dans une population de 101 patients (70 patients dans une population test et 31 patients dans une population de validation), **Wu et al.** ont montré que le pattern tumoral défini par le SUVpeak et le Gauss cluster shade, un paramètre de forme quantifiant l'hétérogénéité tumorale, permet de prédire la survenue ultérieure de métastases à distance [354]. La valeur pronostique du modèle est encore plus forte lorsque le type histologique (adénocarcinome versus carcinome épidermoïde) y est ajouté. Dans une cohorte de 26 patients atteints d'un NSCLC de stade I traité par SBRT, **Takeda et al.** ont étudié la valeur pronostique du SUVmax, du MTV, de la TLG et de 4 paramètres d'analyse de la texture, incluant la *dissimilarity* [355]. Ils ont ainsi montré que le HILAE permet de prédire le contrôle local, que le SUVmax, le type histologique et le fractionnement de dose de radiothérapie permettent de prédire la PFS et que seuls l'histologie et le fractionnement prédisent l'OS.

Enfin, **Kirienko et al.** ont étudié la valeur de l'analyse de la texture des images <sup>18</sup>F-FDG PET et TDM dans une cohorte rétrospective hétérogène (stades I-IV) de 295 patients atteints de NSCLC traités par chirurgie à visée curative, séparée en une population test et une population de validation des résultats [356]. Ils ont ainsi montré la valeur prédictive en terme de DFS de modèles incluant des paramètres radiomiques TDM, PET et PET+TDM avec respectivement une AUC de 0,75, 0,68 et 0,68. L'ajout des paramètres cliniques aux analyses radiomiques issues du PET et de la TDM au sein des modèles prédictifs a donné de moins bons résultats que les modèles ne tenant compte que des paramètres PET, TDM et PET+TDM.

En conclusion, de nombreux travaux ont exploré la valeur pronostique de l'analyse de l'hétérogénéité texturale et non texturale des images <sup>18</sup>F-FDG PET dans le cadre de tumeurs pulmonaires avec des résultats prometteurs qui s'avèrent généralement plus performants que les paramètres PET conventionnels. Néanmoins, bien que certaines aient scindé leur cohorte en population test et de validation, ces études restent toutes préliminaires et à valider. Le plus souvent, les paramètres présentant la plus grande valeur pronostique diffèrent généralement d'une étude à l'autre, les outcomes étudiés sont variables et les populations étudiées sont le plus souvent hétérogènes en terme notamment de *staging*. L'évolution de l'hétérogénéité en cours et en fin de traitement a été exceptionnellement explorée et mériterait ultérieurement

d'être plus approfondie. Enfin, la combinaison de paramètres quantitatifs PET, TDM et cliniques semblent potentialiser la valeur pronostique et est à poursuivre de manière le plus probablement automatisée sous la forme de *machine learning*.

### Cancers de la tête et du cou

Dans un travail préliminaire portant sur 9 patients atteints d'une néoplasie de la sphère ORL, **El Naqa et al.** ont étudié les capacités de l'analyse de l'hétérogénéité tumorale en <sup>18</sup>F-FDG PET (histogramme d'intensité, texture issue de la GLCM et paramètres de forme) à prédire la survie globale [24]. Le *contrast* et l'*homogeneity* issus de la GLCM, avec des AUC de 0,80 et 0,83 respectivement, montrent de meilleures performances que les SUV. Le volume tumoral et les paramètres de forme sont néanmoins les plus performants pour prédire la survie des patients dans cette étude.

Depuis lors, de multiples études ont évalué les performances en stratification pronostique de l'hétérogénéité tumorale des images <sup>18</sup>F-FDG dans le cadre de néoplasies du pharynx. Dans une population de 40 patients porteurs d'un carcinome du nasopharynx, **Huang et al.** ont montré que le HF permet de prédire la DFS, mais uniquement en analyse univariée, car seule la présence de métastases est significativement associée à la DFS en analyse multivariée dans cette étude [357]. Les patients porteurs d'une tumeur plus hétérogène, e.g. avec un faible HF, présentent un plus mauvais pronostic. Dans une cohorte de 70 patients atteints d'un carcinome épidermoïde oropharyngé localement avancé, **Cheng et al.** ont montré que l'âge, le TLG et l'*uniformity* issue de la GLCM sont significativement associés à la PFS et à la DSS, de manière indépendante en analyse multivariée [256]. L'*uniformity*, aussi appelée ASM, est le paramètre le plus significativement associé aux 2 types de survie dans cette étude, et la combinaison de l'*uniformity* avec la TLG leur a permis de créer un modèle de stratification de risques montrant de grandes différences de survie entre les patients porteurs d'une tumeur combinant les 2 paramètres aux valeurs péjoratives au contraire de ceux avec ces paramètres favorables. Les courbes de survie de Kaplan-Meier de ce modèle sont illustrées dans la Figure 26.

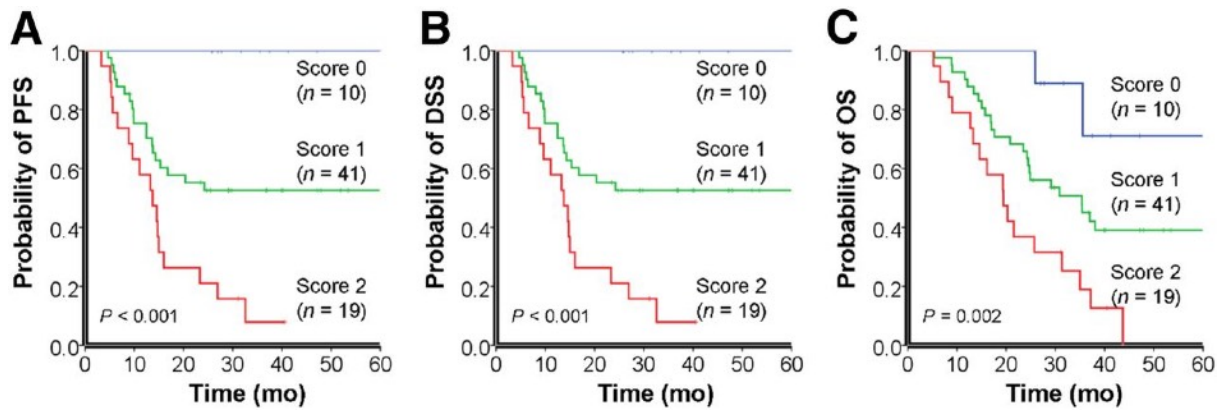


Figure 26. Courbes de survies (PFS, DSS et OS) selon un modèle prédictif incluant la TLG et l'*uniformity* dans une cohorte de 70 patients atteints d'une néoplasie oropharyngée. Score 0 = pas de facteur de risque, score 1 = 1 facteur de risque, score 2 = 2 facteurs de risque. Figure reproduite avec autorisation de Cheng et al. « Textural features of pretreatment 18F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. ». J Nucl Med. 2013 Oct; 54(10):1703-9. © by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc. [256].

La même équipe a par la suite étudié les liens entre les paramètres de texture régionaux issus de la GLRLM et de la GLSZM, la PFS et la DSS dans une série de 88 patients atteints d'un carcinome épidermoïde oropharyngé localement avancé et ont montré que la ZSNU est un facteur prédictif indépendant des deux types de survies [358]. En combinant ce paramètre à la TLG et à l'*uniformity*, ils ont créé un modèle qui présente une plus grande valeur pronostique que celle de chaque paramètre pris séparément, avec un hazard ratio de 4,35 (IC 95% : 1,49-12,68) pour la PFS et de 5,12 (IC 95% : 1,51-17,28) pour la DSS. La même équipe a confirmé dans une série de 113 patients que le ZSNU a une valeur pronostique indépendante pour la DSS et l'OS en étude multivariée, et ils ont créé un modèle pronostique efficace combinant le ZSNU, l'EGFR et le score de Ang, ce dernier associant la protéine suppresseur de tumeur P16, le tabagisme et le stade tumoral [359]. Dans une cohorte de 70 patients atteints d'un carcinome hypopharyngé, **Oh et al.** ont étudié les performances que le SUV, le MTV et les paramètres d'analyse de la texture (*coarseness*, *busyness*, *complexity* et *contrast*) ont à prédire la réponse à la radiochimiothérapie, la DFS ainsi que l'OS [360]. En analyse multivariée, des valeurs élevées de *coarseness* et *busyness* sont indépendamment associées à une mauvaise DFS dans cette étude et une valeur élevée de *coarseness* avec une mauvaise OS, alors que le MTV ne l'est qu'en analyse univariée pour les 2 types de survie et les SUVs dans aucune analyse. Ces paramètres de l'analyse de la texture présentent ici

également des différences significatives entre les tumeurs répondant et celles ne répondant pas à la radiochimiothérapie avec des AUC de 0,82 pour le *coarseness* et de 0,74 pour le *buisyness* observées pour la prédiction de la réponse au traitement. Dans une population de 105 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx HPV+, **Mena et al.** ont montré que l'hétérogénéité iconographique évaluée par le  $CH_{AUC}$  est un facteur pronostique de la survie sans événement en étude multivariée [361]. Dans une étude rétrospective portant sur 57 patients atteints d'une néoplasie oro- ou hypopharyngée de stade III-IV, **Chen et al.** ont étudié le caractère pronostique de paramètres de l'analyse de la texture issus des GLCM, NGTDM, GLRLM et GLSZM dans le cadre de traitements basés sur la radiothérapie [337]. Ils ont ainsi montré qu'en analyse multivariée, seuls le  $GLNUz$ , issu de la GLSZM, et le staging tumoral cT sont significativement associés de manière indépendante à la DSS et à la PFS pour l'ensemble de la population, suggérant une nouvelle fois un apport complémentaire potentiel de l'analyse de la texture des images  $^{18}F$ -FDG PET dans la stratification pronostique des patients atteints d'une tumeur pharyngée. Dans une population de 101 patients atteints d'un carcinome nasopharyngé, **Chan et al.** ont montré que le *skewness* et la majorité des paramètres de second ordre et d'ordre élevé de l'analyse de la texture sont significativement associés à l'OS et/ou à la PFS [362]. En étude multivariée, seuls l'*uniformity* et la charge virale d'Epstein-Barr virus (EBV) le restent pour l'OS et uniquement le *skewness* pour la PFS. La combinaison de l'âge, de la charge EBV et de l'*uniformity* majore la valeur pronostique du modèle dans cette étude.

Dans une série de 38 patients atteints d'un cancer des cavités nasales et des sinus paranasaux, **Kim et al.** ont étudié la valeur des SUVs, du MTV, de la TLG et de l'hétérogénéité quantifiée par l'HF pour prédire la DSS et la DFS [363]. Ils ont ainsi montré qu'un faible HF, témoignant d'une plus grande hétérogénéité, est le seul facteur prédisant la DFS.

En conclusion, les résultats des études explorant la valeur pronostique de l'analyse de l'hétérogénéité des images  $^{18}F$ -FDG PET dans le cadre de tumeurs ORL, principalement pharyngées, sont prometteurs. Néanmoins, tout comme pour les NSCLC, ces études sont préliminaires et leurs résultats restent à valider. Aussi, les paramètres montrant la plus grande

valeur pronostique varient d'une étude à l'autre tout comme les types de survie explorés. Enfin, la combinaison de paramètres quantitatifs iconographiques entre eux et avec des paramètres pronostiques clinico-pathologiques a tendance à augmenter la valeur pronostique en comparaison à celle de chaque paramètre pris individuellement.

### Cancers de l'oesophage

De nombreuses études ont exploré les capacités de l'analyse pré-thérapeutique de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET à prédire la réponse, évaluée sur base histopathologique, de néoplasies de l'oesophage à un traitement par radiochimiothérapie. Dans une petite cohorte de 20 patients, **Tan et al.** ont montré que les quelques paramètres de l'analyse d'hétérogénéité ici étudiés sur l'examen pré-thérapeutique ne sont pas corrélés à la réponse pathologique alors que cette analyse faite en post-thérapeutique montre que les tumeurs d'aspect iconographique plus homogène sont de manière générale de meilleurs répondeurs [364]. Plusieurs études ont également recherché à établir des modèles prédictifs en étudiant de multiples paramètres iconographiques, y compris ceux de l'analyse de la texture. **Zhang et al.** ont montré dans une série de 20 patients que des modèles pronostiques de type SVM incluant quelques paramètres de l'analyse de l'hétérogénéité tumorale iconographique permettent de prédire de manière efficace la réponse à la radiochimiothérapie [365]. Dans une série de 107 patients, **Ypsilantis et al.** ont montré que l'apprentissage automatique par *machine learning* basé sur des réseaux neuronaux convolutifs (CNN) permet d'extraire des patterns iconographiques hautement prédictifs de la réponse au traitement avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 82 % pour prédire quelles tumeurs ne répondront pas [366]. C'est le *coarseness* qui possède la plus grande valeur prédictive au sein de ces modèles. Dans le but de prédire une réponse pathologique complète (pCR) suite à une radiochimiothérapie néoadjuvante, **van Rossum et al.** ont étudié 4 modèles intégrant aux paramètres cliniques une analyse PET subjective, des paramètres PET classiques et plus complexes (texture et géométrie) avant et après le traitement pré-opératoire dans une large cohorte de 217 patients [367]. Bien que l'ajout de l'analyse de la texture améliore les résultats de manière significative dans la prédiction d'une pCR, cela n'est néanmoins pas ici suffisant pour avoir un impact clinique dans le choix d'une décision de ne pas opérer le patient. Dans cette étude explorant un large panel de paramètres,

la *coarseness* est le seul paramètre PET pré-thérapeutique significativement associé à une pCR en analyse univariée classique. Enfin, pour le même objectif et sur le même principe d'introduction progressive de paramètres cliniques et iconographiques significatifs préalablement sélectionnés, **Beukinga et al.** ont également construit des modèles associant un ensemble de 89 paramètres cliniques, géométriques, la TLG et des paramètres d'analyse de l'hétérogénéité PET et TDM (19 de premier ordre, 24 du second ordre et 22 d'ordre élevé) dans une série de 97 patients [368]. Ils ont ainsi montré que l'ajout de paramètres cliniques et d'analyse de la texture PET et TDM permet d'améliorer la prédiction d'une pCR en comparaison au modèle de référence basé sur le SUVmax. Tous les modèles améliorent les résultats et le plus performant est ici celui qui associe les paramètres significatifs cliniques et de l'analyse de la texture TDM au SUVmax, mais avec une AUC modérée de 0,76.

Deux études ont également utilisé les critères RECIST comme gold standard à l'évaluation de la réponse à une radiochimiothérapie concomitante. Dans une série de 41 patients, **Tixier et al.** ont montré que les paramètres de l'analyse locale et régionale de la texture permettent de distinguer les 3 types de réponses (complète, partielle et absence de réponse), alors que les paramètres issus de l'histogramme d'intensité ne permettent pas de distinguer les réponses partielles des non répondeurs [223]. Dans une cohorte de 52 patients, **Nakajo et al.** ont étudié 6 paramètres issus de l'analyse de la texture (*entropy*, *homogeneity*, *dissimilarity*, IV, SZV et ZP) en plus des paramètres PET conventionnels pour prédire la réponse à une radiochimiothérapie concomitante en dichotomisant celle-ci en répondeurs et non répondeurs [369]. Les lésions ne répondant pas au traitement présentent ici des valeurs significativement plus importantes de MTV, de TLG, d'IV et de SZV avec des AUC de 0,73 pour les paramètres volumiques et de 0,75 pour les paramètres d'hétérogénéité. Enfin, récemment, **Desbordes et al.** ont utilisé une forêt d'arbres décisionnels, une méthode d'apprentissage automatique (*machine learning*), dans une population de 65 patients atteints d'une néoplasie de l'oesophage pour sélectionner les combinaisons de paramètres ayant la meilleure valeur prédictive de la réponse à la radiochimiothérapie évaluée sur base du suivi biopsique endoscopique [370]. Les patients considérés comme non-répondeurs dans cette étude sont ceux présentant des biopsies positives au niveau de l'oesophage ou qui ont développé une extension loco-régionale ou métastatique à distance. En incluant initialement

61 paramètres cliniques et iconographiques, ils ont ainsi montré que le sous-ensemble de paramètres complémentaires le plus efficace pour prédire la réponse au traitement est composé du MTV et de l'*homogeneity* issue de la GLCM avec une AUC de 0,84 qui est supérieure au paramètre le plus efficace, le *busyness*, obtenu sur base d'un test classique de Mann-Whitney avec une AUC de 0,81.

La valeur pronostique de l'hétérogénéité tumorale des images <sup>18</sup>F-FDG PET a également été évaluée dans les cancers de l'oesophage. **Nakajo et al.** ont étudié la valeur pronostique de paramètres d'hétérogénéité locale et régionale (*entropy*, *homogeneity*, *dissimilarity*, IV, SZV et ZP) [369]. Ils ont montré que les patients avec une moindre survie (OS et PFS) présentent des tumeurs aux valeurs plus élevées de MTV, TLG, IV et SZV en analyse univariée, mais qu'aucun de ces paramètres ne reste significatif en analyses multivariées, au contraire du *staging* tumoral, du statut ganglionnaire et de la réponse tumorale au traitement, cette dernière étant liée aux 4 paramètres iconographiques. Dans une étude sur plusieurs types de cancers explorant les relations entre les paramètres de la texture et le MTV, **Hatt et al.** ont montré dans une sous-population de 112 patients atteints d'une néoplasie oesophagienne que la *dissimilarity* est corrélée à l'OS, de manière légèrement plus forte que le MTV [260]. Son association avec le MTV ne potentialise néanmoins que légèrement la détection d'un groupe de patients à plus haut risque de mortalité. Récemment, **Dong et al.** ont montré dans une population de 116 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage que le CH<sub>AUC</sub> est corrélé au risque de récurrence après chirurgie ainsi qu'à l'OS et que ce paramètre reste le seul significativement associé à ces deux outcomes en étude multivariée, au contraire de paramètres clinico-pathologiques et du MTV [371]. Dans l'étude précédemment décrite de **Desbordes et al.** utilisant une technique de *machine learning* de type forêt d'arbre décisionnel incluant initialement 61 paramètres cliniques et iconographiques, le sous-ensemble de paramètres complémentaires le plus efficace pour prédire l'OS est composé du MTV et de 2 paramètres cliniques, mais d'aucun paramètre de l'analyse de la texture [370]. Aucun paramètre n'est par contre significativement associé à l'OS lors des analyses de Kaplan-Meier. Enfin, dans une population de 403 patients atteints d'un cancer de l'oesophage, **Foley et al.** ont étudié la valeur pronostique des paramètres PET conventionnels et de paramètres issus de l'histogramme d'intensité et de l'analyse de la texture locale et régionale [372]. Ils



ont montré la valeur forte de plusieurs paramètres issus de l'histogramme d'intensité des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, décrits à tort comme texturaux dans ce papier, pour prédire de manière indépendante l'OS des patients, alors que les paramètres de la texture n'y sont pas significativement associés. L'incorporation des paramètres de l'hétérogénéité des images PET, issus de l'histogramme d'intensité (*entropy* et *kurtosis*) et de la TLG au sein d'un modèle pronostique incluant le staging TNM, le traitement et l'âge, augmente significativement ses performances. Le SUVmax et le MTV n'apportent quant à eux pas de valeur additionnelle au modèle. L'un des points forts de cette étude est que les performances de ce modèle établi sur une population test de 302 patients ont été confirmées au sein d'une population de validation de 101 patients.

En conclusion, plusieurs études montrent des résultats prometteurs dans le but d'identifier précocement les néoplasies oesophagiennes qui répondront ou non au traitement néoadjuvant, mais leurs résultats restent à l'heure actuelle non validés et insuffisants pour prétendre à un impact sur la décision chirurgicale, ce qui invite à identifier d'autres biomarqueurs à y associer afin d'améliorer les modèles prédictifs. Les quelques études ayant exploré à ce jour la valeur pronostique de l'analyse de l'hétérogénéité  $^{18}\text{F}$ -FDG PET dans les néoplasies oesophagiennes ne montrent pas des résultats transcendants en faveur des paramètres de la texture. L'étude qui mérite probablement à ce jour le plus d'attention dans cet objectif, car étudiant une large population de patients répartis en groupes test et de validation, a montré la très bonne valeur pronostique de plusieurs paramètres issus de l'histogramme d'intensité mais d'aucun provenant de l'analyse de la texture [372].

### Cancers du pancréas

Dans une population de 137 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas, **Hyun et al.** ont étudié la valeur d'un grand nombre de paramètres issus des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pré-thérapeutiques, comprenant l'analyse de la texture, pour prédire l'OS [373]. Certains paramètres cliniques et pathologiques (stade, taille, CA 19-9 sérique), la TLG et l'*entropy* (issue ici de l'histogramme d'intensité) sont significativement corrélés à la survie des patients. L'*entropy* est dans cette étude le paramètre iconographique le plus performant pour prédire la survie à 2 ans et le seul de manière indépendante en analyse multivariée. Dans une série de 26

patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas, **Yue et al.** ont recherché la valeur prédictive d'un ensemble de 48 paramètres cliniques et iconographiques, dont les SUVs et 12 paramètres de la texture issus de la GLCM extraits d'images réalisées avant et après radiothérapie [374]. Aucun des paramètres PET pré-thérapeutiques ne prédit ici la survie globale des patients, au contraire du SUVmax et de plusieurs paramètres de la texture analysés après le traitement. En analyse multivariée, la variation de 3 des paramètres d'hétérogénéité entre les images pré- et post-thérapeutiques montre une association significative avec la survie. Enfin, dans une série de 93 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas, **Kim et al.** ont étudié la valeur pronostique en terme de récurrence des SUVs, du MTV, du TLG et de 2 paramètres d'hétérogénéité non texturaux (COV et *linear regression slopes*) [375]. Dans cette étude, tous les paramètres PET présentent une différence significative entre les tumeurs récidivantes et les non récidivantes et en analyse multivariée, le MTV, le TLG et l'hétérogénéité montrent une grande valeur prédictive.

En conclusion, peu d'études ont exploré la valeur de l'analyse de l'hétérogénéité des images <sup>18</sup>F-FDG PET dans le cadre de tumeurs du pancréas. Certains paramètres étudiés issus de l'histogramme d'intensité donnent des résultats prometteurs mais ces travaux ne sont que préliminaires et nécessitent d'être validés. Il n'y a par contre à ce jour pas d'argument en faveur d'une valeur pronostique des paramètres de la texture des PET pré-thérapeutiques.

### Cancers colorectaux

Dans une population de 27 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé, **Bundschuh et al.** ont étudié la valeur des paramètres <sup>18</sup>F-FDG PET conventionnels et de l'analyse de l'hétérogénéité de l'histogramme d'intensité (COV, *skewness* et *kurtosis*), appelée erronément dans ce papier « analyse de la texture », pour prédire la réponse pathologique au traitement ainsi que le pronostic des patients [376]. Ces données ont été analysées sur des images PET/CT réalisées avant, pendant et après le traitement néoadjuvant par radiochimiothérapie. Ils ont ainsi montré que la variation du COV en cours et en fin de traitement par radiochimiothérapie est capable d'évaluer la réponse pathologique, avec une AUC de 0,83 et 0,89 respectivement, et ce de manière plus efficace que les paramètres

conventionnels. Le COV, mesuré avant tout traitement, présente également dans cette étude une valeur significative pour prédire la PFS, mais pas l'OS. Dans une cohorte de 74 patients atteints d'un LARC, **Bang et al.** ont étudié les capacités d'un grand nombre de paramètres <sup>18</sup>F-FDG PET conventionnels et issus de la texture à prédire la réponse au traitement néoadjuvant et la DFS à 3 ans [377]. Ils ont montré que le MTV et certains paramètres issus de l'histogramme d'intensité et de la GLCM permettent de prédire la réponse à la radiochimiothérapie néoadjuvante (nCRT), mais uniquement en analyse univariée. Dans les paramètres PET, le MTV, la TLG et le *kurtosis* permettent de prédire la DFS à 3 ans et seul le dernier en analyse multivariée accompagné de l'atteinte de la marge circonférentielle et de la présence d'une atteinte péri-nerveuse. Ils n'ont pas étudié l'OS ni la DSS en raison du très faible taux de mortalité liée au cancer dans leur série de patients. Dans une étude rétrospective incluant 32 patients atteints d'un cancer colorectal, **Nakajo et al.** ont recherché la valeur de paramètres PET conventionnels et de 7 paramètres de l'analyse de l'hétérogénéité (COV, *entropy*, *homogeneity*, *dissimilarity*, IV, SZV et ZP) issus de PET/CT à la <sup>18</sup>F-FLT et au <sup>18</sup>F-FDG pré-thérapeutiques pour prédire la PFS [378]. Les paramètres prédisant significativement une pauvre PFS à 5 ans sont un stade tumoral élevé, un <sup>18</sup>F-FDG IV élevé, un <sup>18</sup>F-FDG SZV élevé et une <sup>18</sup>F-FLT *entropy* élevée. Ajustés pour le stade tumoral et la <sup>18</sup>F-FLT *entropy*, l'IV et la SZV du <sup>18</sup>F-FDG PET restent dans cette étude des facteurs fortement pronostiques. Enfin, sans rechercher une valeur pronostique, **Wagner et al.** ont montré que le *kurtosis* et le *skewness* d'images <sup>18</sup>F-FDG PET et TDM avec injection de produit de contraste sont significativement différents entre des tumeurs colorectales et leurs métastases hépatiques suggérant une différence d'hétérogénéité entre ces différentes entités et les conséquences potentielles en terme de réponse thérapeutique [308].

En conclusion, peu de travaux ont à ce jour exploré la valeur de l'analyse de l'hétérogénéité des images <sup>18</sup>F-FDG PET de tumeurs colorectales. Ces études montrent des résultats encourageants pour prédire la réponse au traitement néoadjuvant, la DFS et la PFS mais sont à valider au sein de plus larges populations.

## Cancers du sein

Dans une population de 123 patientes atteintes d'un carcinome mammaire canalaire invasif, **Son et al.** ont recherché la valeur des paramètres conventionnels et du HF issus de <sup>18</sup>F-FDG PET pré-thérapeutiques pour prédire l'OS [306]. En analyse multivariée, après ajustement pour les effets du stade tumoral TNM et du statut ER, le MTV et l'HF sont significativement prédictifs de la survie globale des patientes, alors que les SUVs et le TLG ne le sont pas. Bien que corrélé au MTV, le HF présente ici la plus grande valeur pronostique dans la série de paramètres PET étudiés.

Dans une série de 73 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire localement avancée traitée par chimiothérapie suivie de chirurgie, **Ha et al.** ont étudié la valeur de paramètres clinico-pathologiques et de 109 paramètres de l'analyse de la texture <sup>18</sup>F-FDG PET pour prédire une pCR à la chimiothérapie néoadjuvante et comme facteurs pronostiques du risque de récurrence [330]. Ils ont utilisé un regroupement automatique non supervisé pour définir 3 patterns iconographiques basés sur les SUVs, le MTV, le TLG et des paramètres d'hétérogénéité. Ils ont ainsi montré que le taux de pCR est significativement différent entre les patterns iconographiques étudiés, et ce également en étude multivariée où le statut ER reste le seul paramètre clinico-pathologique significatif avec une *P*-value de 0,046. Le pattern iconographique présente également une valeur significative pour prédire une récurrence tumorale en étude multivariée de manière indépendante du stade tumoral et de l'achèvement d'une pCR. Dans une population de 171 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire localement avancée ER+, **Lemarignier et al.** ont étudié la valeur des paramètres <sup>18</sup>F-FDG PET conventionnels et de 4 paramètres de l'analyse de la texture pour prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [279]. Dans cette étude, aucun des paramètres PET n'est significativement différent entre les groupes de tumeurs atteignant ou non une pCR, alors que les SUVs et le TLG le sont entre les néoplasies qui répondent (réponse partielle et complète) ou non, au contraire des paramètres de l'analyse de la texture qui ne présentent pas de différence significative entre ces deux groupes. Une partie des patientes ayant été traitées par trastuzumab en plus de la chimiothérapie, ils ont réalisé une sous-analyse sur 143 patientes ER+/HER2- toutes traitées par le même schéma et ils ont ainsi confirmé l'absence d'association entre l'analyse texturale et la réponse au traitement néoadjuvant, au contraire

des SUVs. Enfin, **Groheux et al.** ont étudié la valeur pronostique des paramètres du  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pré-thérapeutique, incluant 2 paramètres locaux de l'analyse de la texture (*entropy* et *homogeneity*), dans une série de 143 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire localement avancée de stade II–III ER+/HER2- non métastatique traitée par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie pendant 5 ans [379]. Ils ont ainsi montré que des valeurs plus élevées de SUVs, des paramètres volumiques (MTV, TLG) et d'*entropy* sont significativement associées à une plus courte survie sans événement, ce qui n'est pas le cas de l'*homogeneity*. Le MTV est néanmoins ici le seul paramètre métabolique restant significatif en analyse multivariée.

En conclusion, peu de travaux ont à ce jour exploré l'analyse de l'hétérogénéité des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET comme outil pronostique dans les néoplasies mammaires. Dans le cadre de la prédiction de la réponse au traitement néoadjuvant, une étude montre la valeur des paramètres de l'hétérogénéité intégrés au sein de modèles comprenant les SUVs et les paramètres volumiques [330], alors qu'un autre travail portant sur une plus large population de patientes ne montre pas de lien avec 4 paramètres de la texture étudiés [279]. Trois études montrent des relations entre l'hétérogénéité de l'image pré-thérapeutique et la survie du patients : globale (HF en multivarié) [306], sans récurrence (pattern iconographique incluant des paramètres de l'hétérogénéité, en multivarié) [330] et sans événement (*entropy* issue de la GLCM, en univarié) [379]. Une fois encore, ces études sont préliminaires et nécessitent une validation au sein de cohortes indépendantes idéalement plus larges.

#### Cancers du col de l'utérus, de l'utérus et de l'ovaire

Plusieurs travaux ont étudié le caractère pronostique de l'analyse de l'hétérogénéité non-texturale des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pré-thérapeutiques chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. **Kidd et Grigsby** ont étudié la valeur pronostique de l'HF au sein d'une population de 72 patientes atteintes d'une néoplasie de stade Ib à IVa selon FIGO traitées par radiochimiothérapie [304]. Ils ont montré que l'hétérogénéité tumorale décrite par ce paramètre est associée de manière significative à la réponse tumorale 3 mois après la fin du traitement, au risque de récurrence pelvienne ainsi qu'à la PFS, ce qui n'est pas le cas du

SUVmax, mais bien du MTV auquel l'HF est ici fortement corrélé. Dans un second travail de la même équipe, **Brooks et Grigsby** ont ultérieurement démontré que leurs premiers résultats n'étaient en fait pas corrects et que l'HF ne faisait qu'être un substitut du volume tumoral [380]. Plus récemment, **Chung et al.** ont étudié la valeur du COV à prédire la PFS dans une population de 85 patientes atteintes d'une néoplasie de stades FIGO Ib à IIa [381]. Dans cette étude, plusieurs paramètres clinico-pathologiques et de l'imagerie, dont le MTV et la TLG, sont associés au risque de récurrence mais seul le COV le reste en analyse multivariée. Quelques études ont également étudié l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET comme outil pronostique dans les néoplasies du col de l'utérus. Dans une population de 14 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, **El Naqa et al.** ont préliminairement étudié la valeur de l'analyse de l'hétérogénéité tumorale en  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pour prédire l'OS et ont montré que l'analyse de la texture et de forme présente une plus grande valeur pronostique que les SUVs [24]. **Yang et al.** ont étudié l'évolution de paramètres de l'analyse de la texture issus des GLRLM et GLZSM avant, pendant (2 temps) et après le traitement combiné par radiochimiothérapie et ont montré des profils d'évolution différents entre les néoplasies qui répondent et celle ne répondant pas ou progressant, mais dans une population de seulement 20 patientes [382]. **Reuzé et al.** ont montré que des patterns d'association de paramètres radiomiques (paramètres PET conventionnels et 6 paramètres de l'analyse de la texture) issus du  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pré-thérapeutique permettent de prédire la récurrence locale dans une population de 118 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé (LACC) traitées par radiochimiothérapie et brachythérapie en confirmant leurs résultats sur base de groupes de patientes test et de validation [383]. Dernièrement, dans une série de 102 patientes atteintes d'un LACC traitées par radiochimiothérapie scindées en populations test et de validation, **Lucia et al.** ont exploré la valeur de nombreux radiomiques d'intensité, de forme et de texture issus d'images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET et RMN préthérapeutiques pour prédire la DFS et le contrôle loco-régional de la maladie [384]. Ils ont montré que plusieurs paramètres PET et RMN sont associés aux outcomes en analyse univariée et que seuls le GLNU du PET et l'*entropy* issue de la GLCM des séquences de diffusion RMN le restent lors des analyses multivariées. Ces paramètres ont montré une valeur pronostique largement supérieure aux paramètres cliniques classiques. En effet, dans la population de validation et sur base des *cutoffs* déterminés dans la population test, l'*entropy* de la RMN présente des performances de

94 % pour prédire une récurrence et le GLNU du PET de 94 % pour prédire l'absence de contrôle loco-régional. Enfin, la combinaison entre le GLNU du PET et l'entropy de la RMN permet de prédire l'absence de contrôle loco-régional dans 100 %. La Figure 27 montre les courbes ROC de ces deux paramètres pour les 2 outcomes étudiés en comparaison à celles de paramètres cliniques classiques dans la population test.

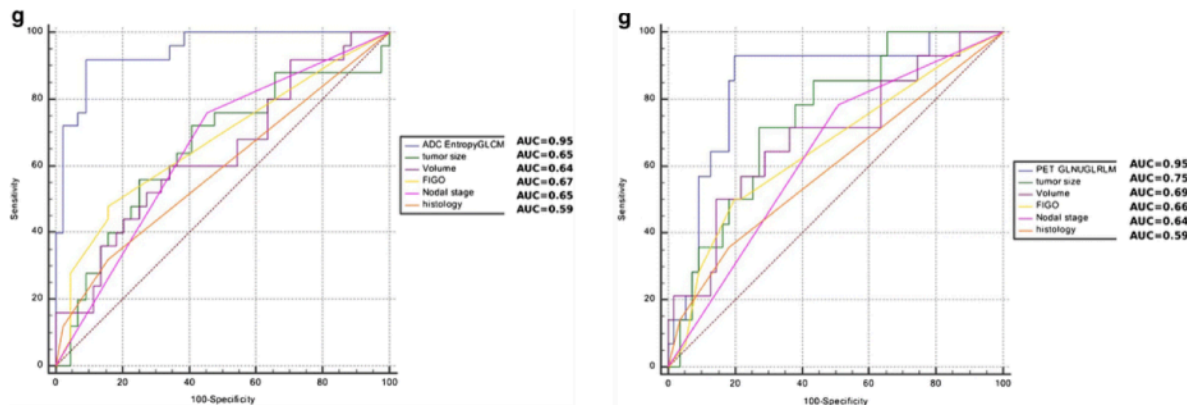


Figure 27. Courbes ROC des performances de l'entropy des séquences de diffusion RMN pour prédire la DFS (gauche) et du GLNU du  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pour prédire le contrôle tumoral loco-régional (droite) de LACC, en comparaison aux paramètres cliniques classiques. Figure reproduite avec autorisation de Lucia et al. « Prediction of outcome using pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. » (License number 4263850842792) [384].

Dans une série rétrospective de 72 patientes atteintes d'un cancer endométrioïde de l'endomètre, **Kang et al.** ont montré que le COV est significativement différent entre les tumeurs des patientes ayant eu ou n'ayant pas eu de récurrence, ce qui n'est pas le cas du SUVmax et de paramètres cliniques et pathologiques [385]. La limite principale de cette étude est néanmoins un faible taux d'événements avec seulement 4 récurrences observées.

Dans le cadre de néoplasie ovarienne, une seule étude a étudié la valeur pronostique de l'hétérogénéité tumorale des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pré-thérapeutiques à ce jour. **Lee et al.** ont rétrospectivement étudié la valeur des SUVs, du MTV, de la TLG et du COV dans une population de 61 patientes atteintes d'un carcinome épithélial de l'ovaire et ont montré que l'hétérogénéité tumorale appréciée par le COV est le seul paramètre clinico-pathologique et iconographique associé au risque de récurrence, avec une AUC de 0,67 [386].

En conclusion, plusieurs articles ont étudié la valeur de l'hétérogénéité des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET dans les tumeurs du col de l'utérus avec des résultats prometteurs pour la prédiction du contrôle loco-régional et d'une récurrence, en particulier deux études ayant combiné les paramètres et ayant utilisé des populations de test et de validation. Concernant les néoplasies utérines et ovariennes, seules deux études ont exploré l'hétérogénéité iconographique et il s'avère qu'un même paramètre issu de l'histogramme d'intensité, le COV, est associé au risque de récurrence. A nouveau, toutes ces études sont préliminaires et nécessitent une validation au sein de cohortes indépendantes de patients.

### Sarcome

Une équipe a étudié à plusieurs reprises la valeur de l'hétérogénéité tumorale des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET dans le cadre de sarcomes en utilisant un paramètre de forme elliptique [387-389]. En 2003, ils ont démontré dans une série de 74 patients avec un suivi de 5 ans que l'hétérogénéité tumorale basée sur l'image est un facteur pronostique de survie en étude multivariée, supérieur à des paramètres classiquement décrits comme étant pronostiques dans ce type de maladie [387]. Dans une plus large série de 238 patients, **Eary et al.** ont montré que ce paramètre est le seul associé à l'OS et à la DFS en étude multivariée [389]. Dans une série de 51 patients atteints d'un sarcome des tissus mous, **Vallières et al.** ont étudié la valeur de l'analyse radiomique issue du  $^{18}\text{F}$ -FDG PET et de la RMN, incluant en particulier l'analyse de la texture, pour prédire le risque de survenue de métastases pulmonaires [390]. Le modèle le plus performant dans cet objectif comprend 4 paramètres de la texture issus de la fusion des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET et de la RMN, avec une AUC de 0,98 validé au sein de la population par un modèle bootstrapp. En effet, l'analyse de la texture des images RMN seules a ici une valeur pronostique moindre que celle de l'analyse PET, mais l'addition des informations comprises au sein des images RMN à celles du PET dans un processus de fusion d'images innovant pour l'analyse de la texture permet d'augmenter nettement cette valeur. Enfin, dernièrement, **Bailly et al.** ont étudié la valeur pré-thérapeutique de paramètres  $^{18}\text{F}$ -FDG PET conventionnels, texturaux et de forme pour prédire la réponse pathologique au traitement néoadjuvant et la survie dans une population de 62 enfants atteints d'un ostéosarcome ou d'un sarcome d'Ewing [391]. Dans la population de patients atteints d'un sarcome d'Ewing, aucun paramètre PET ne prédit la réponse au traitement néoadjuvant ni les différents types de



survies alors que seule l'élongation, un paramètre de forme, permet de prédire l'OS et la PFS dans la seconde population. Ces résultats suggèrent aux auteurs l'hypothèse selon laquelle les tumeurs pédiatriques présenteraient des sous-types histologiques différents influençant les résultats des analyses quantitatives PET en comparaison aux tumeurs des adultes.

En conclusion, plusieurs articles ont montré que l'analyse de l'hétérogénéité des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, en particulier les paramètres de forme, sont susceptibles de prédire l'OS, la DFS et la PFS dans le cadre de sarcomes des tissus mous chez des adultes et d'ostéosarcomes chez des enfants. Un modèle comprenant 4 paramètres issus de la fusion d'images PET et RMN présente une excellente valeur prédictive à la survenue de métastases pulmonaires. Toutes ces études sont à nouveau préliminaires et nécessitent une validation au sein de cohortes indépendantes de patients.

### Lymphome

A ce jour, il existe uniquement deux articles ayant traité du rôle pronostique de l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET dans le cadre de maladie lymphomateuse. Dans une série de 17 patients atteints d'un lymphome extra-ganglionnaire à cellules T/NK de type nasal, **Ko et al.** ont montré que la *dissimilarity* et le LISZE, respectivement des paramètres de la texture locale et régionale, peuvent prédire la PFS de manière indépendante en étude multivariée [392]. Dans une étude rétrospective étudiant 57 patients atteints d'un lymphome bulky Hodgkinien ou non-Hodgkinien, **Ben Bouallègue et al.** ont étudié un large panel de paramètres radiomiques de l'examen pré-thérapeutique pour prédire la réponse en cours de traitement, établie sur base du score de Deauville et de la classification de Lugano [393]. Ils ont ainsi montré la bonne valeur prédictive de regroupements de paramètres (histologie + MTV + texture/forme) avec une AUC de 0,82, mais peu de paramètres de la texture statistique explorés dans nos travaux ont été ici étudiés.

## Gliome

Dans une population de 113 patients atteints de gliomes de haut grade prouvés histologiquement, **Pyka et al.** ont étudié la valeur pronostique de l'analyse de la texture d'image pré-thérapeutique  $^{18}\text{F}$ -FET PET sur l'OS et la PFS [333]. Ils ont montré une corrélation entre les paramètres de l'analyse de la texture et les 2 types de survie au contraire du TBR (*tumor-to-background ratio*), un paramètre classiquement utilisé dans la caractérisation des tumeurs cérébrales. En effet, en analyses multivariées, le *coarseness* et le *contrast<sub>NGTDM</sub>* montrent ici une association significative avec l'OS et la PFS.

## Tumeurs neuro-endocrines et prédiction de l'efficacité d'un traitement ciblant les récepteurs à la somatostatine (PRRT)

La PRRT (*peptide receptor radiotherapy therapy*) est une option thérapeutique pour les tumeurs neuro-endocrines métastatiques consistant en l'administration de peptides analogues de la somatostatine couplés à une molécule émettrice de rayonnements  $\beta^-$  à visée thérapeutique ( $^{177}\text{Lu}$  ou  $^{90}\text{Y}$ ) [394]. Ce traitement peut être envisagé si les métastases expriment les récepteurs à la somatostatine, ce qui se vérifie préalablement grâce à la réalisation d'un PET/CT après injection de peptides analogues de la somatostatine couplés au  $^{68}\text{Ga}$ . Dans une série de 12 patients atteints d'une néoplasie thyroïdienne métastatique différenciée réfractaire à  $^{131}\text{I}$  ou d'un carcinome médullaire avancé ayant bénéficié d'un PET/CT diagnostique au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTApeptides et traités par PRRT, **Lapa et al.** ont étudié la valeur de paramètres PET conventionnels et de la texture des 3 lésions les plus larges pour chaque patient pour prédire l'OS, la PFS et la réponse de certaines lésions sur base des critères RECIST [395]. Ils ont ainsi montré que certains paramètres de la texture, en particulier le GLNU et le *contrast* permettent de prédire la PFS avec des AUC de 0,93 et 0,89 respectivement, au contraire des paramètres conventionnels. Dans une analyse par lésion, l'*entropy* est significativement différente entre les lésions répondant au traitement et celles ne répondant pas. Enfin, aucun paramètre PET n'a permis de prédire l'OS dans cette étude.

## Chapitre 3 Travaux de thèse

### 3.1 Introduction aux travaux de thèse

Malgré un arsenal thérapeutique oncologique de plus en plus important, les taux de récurrence et de mortalité restent importants dans de nombreuses situations. La personnalisation de la médecine oncologique doit être améliorée afin d'utiliser de la manière la plus adaptée les traitements dont nous disposons à l'heure actuelle ainsi que d'envisager le développement de nouveaux traitements. Cette approche est en plein essor sur divers fronts, notamment dans le domaine de l'imagerie médicale. Une meilleure caractérisation tumorale, une meilleure compréhension des phénomènes biologiques et génétiques et l'identification de profils tumoraux à risque de récurrence locale ou à distance permettront en effet une meilleure prise en charge de la maladie à laquelle le patient et le médecin sont confrontés.

L'imagerie médicale fait partie du bilan d'extension et du suivi de la majorité des types de néoplasies. Elle représente dès lors un immense réservoir à informations soit visibles à l'œil nu soit sous-jacentes au sein de l'image, ces dernières devant être extraites par des techniques qui font l'objet d'importants développements, le tout de manière non invasive. Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse de doctorat s'inscrivent dans ce processus de caractérisation tumorale par le biais de l'analyse quantitative des images pré-thérapeutiques  $^{18}\text{F}$ -FDG PET.

### 3.2 Objectifs et choix des populations à étudier

L'objectif de nos travaux était de rechercher si les paramètres quantitatifs extraits des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pré-thérapeutiques de tumeurs primitives, en particulier l'analyse de la texture, apportent des informations quant aux données pathologiques et à l'agressivité de ces tumeurs.

Le choix des populations de patients à étudier devait répondre à trois critères principaux. Premièrement, les types de tumeurs explorées devaient présenter des taux de récurrence ou de mortalité relativement élevés dans la littérature, justifiant la nécessité d'identifier des patterns à risque. Deuxièmement, afin d'obtenir un taux acceptable d'événements pour conférer une puissance statistique suffisante aux résultats de ces travaux, ces populations devaient contenir un nombre relativement élevé de patients à inclure. Troisièmement, les séries de tumeurs étudiées devaient autant que possible être homogènes en terme de caractéristiques clinico-pathologiques, en particulier le stade tumoral et le traitement, afin d'inclure le moins de variabilité liée à des paramètres autres que l'analyse quantitative de l'image. Le choix des populations étudiées est discuté lors de l'introduction de chaque article ci-dessous.

### 3.3 Avis du Comité d'Ethique institutionnel

Une demande d'avis a été préalablement rédigée auprès du Comité d'Ethique intra-hospitalier du CHU de Liège pour chacune de nos études, bien que rétrospectives. Ce comité a rendu systématiquement un avis favorable à la réalisation de ces études. Pour l'étude sur la recherche de corrélation entre les paramètres quantitatifs  $^{18}\text{F}$ -FDG PET et la présence de mutations au niveau de tumeurs rectales, pour les patients pour lesquels nous ne disposions pas du statut mutationnel, la recherche a été réalisée sur des échantillons pathologiques disponibles à la bibliothèque universitaire de Liège conservés avec une autorisation des patients pour un usage de recherche.

### 3.4 Inclusion des patients et collecte des données clinico-pathologiques

Le critère d'inclusion commun aux trois études était la disponibilité d'un  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT réalisé avant tout traitement. Ces études étant toutes rétrospectives, nous avons dû exclure certains examens pour lesquels les conditions de réalisation des images n'étaient pas optimales, c'est à dire une glycémie ou un intervalle de temps entre l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG et l'acquisition des images jugés trop élevés. De plus, il fallait que le temps entre la réalisation de l'examen et le début de la prise en charge thérapeutique ne soit également pas excessif. Les

critères plus spécifiques à chaque étude sont détaillés dans les articles insérés dans la suite de ce manuscrit.

La collecte des données cliniques et pathologiques a été réalisée par nos soins au sein des dossiers médicaux informatisés du CHU de Liège et d'autres institutions. Les données de suivi ont été recueillies au sein des dossiers informatisés du CHU de Liège et en prenant contact avec des médecins extérieurs à l'institution responsables du suivi de certains patients (médecins d'autres institutions hospitalières et médecins généralistes).

### 3.5 Acquisition et reconstruction des images $^{18}\text{F}$ -FDG PET

Comme discuté précédemment dans ce manuscrit, les paramètres d'acquisition des images PET peuvent avoir une influence sur la quantification de l'hétérogénéité tumorale. Ces études étant rétrospectives, nous n'avons pas pu adapter ces paramètres d'acquisition.

Les images de nos travaux ont été réalisées sur 2 machines PET/CT « cross-calibrées » utilisant les mêmes paramètres d'acquisition et de reconstruction. Il s'agit d'une caméra GEMINI TF Big Bore et d'une caméra GEMINI TF 16 (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). Ces deux machines bénéficient de l'accréditation EARL depuis 2013 et 2014, mais les paramètres utilisés préalablement en routine clinique n'ont pas dû être modifiés pour cette reconnaissance internationale et étaient déjà les mêmes pour les premiers patients inclus dans nos études datant de 2009 [396]. Aucun filtre n'a été appliqué après la reconstruction des images. L'utilisation dans nos travaux d'images obtenues avec des paramètres d'acquisition et de reconstruction souhaités par des guidelines internationaux est un élément favorable en faveur de la reproductibilité multicentrique de nos résultats et la perspective ultérieure d'une implémentation clinique.

### 3.6 Logiciel d'analyse quantitative des images PET et sélection des paramètres étudiés

Il existe un grand nombre de logiciels permettant en routine clinique de rechercher les paramètres PET conventionnels, c'est à dire les SUVs et le MTV, et donc de calculer la TLG. L'analyse de l'hétérogénéité des images PET étant quant à elle plus récente, nous ne disposions pas au début de nos travaux d'un logiciel permettant d'extraire ces données. Nous avons dès lors opté pour la création d'un *home-made software* dédié à ce type d'analyse, en collaboration avec Sébastien Jodogne, ingénieur informaticien au département de Physique Médicale du CHU de Liège.

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse de doctorat ont débuté lorsque la littérature sur le sujet n'était pas encore importante. La sélection des paramètres quantitatifs de l'image à étudier a été réalisée sur base de la littérature existante à cette époque, privilégiant les paramètres ayant montré les résultats les plus pertinents jusqu'alors, notamment en terme de valeur pronostique. Les algorithmes liés à ces paramètres ont été recherchés au sein de la littérature historique de l'usage de l'analyse de l'hétérogénéité et en particulier de la texture de l'image [222, 224] et de la littérature médicale existante, afin de les implémenter au sein de notre logiciel. La liste des paramètres quantitatifs PET étudiés dans nos travaux a été détaillée à la rubrique 2.3.1 ainsi que dans les articles insérés plus loin dans ce manuscrit et comprend un ensemble de 20 paramètres issus de l'histogramme d'intensité, de l'analyse de la texture locale et régionale.

Une étude préliminaire avait été réalisée au sein de notre département sur une plus petite série de néoplasies du col de l'utérus pour laquelle certains des paramètres de l'analyse de la texture étudiés dans nos travaux de recherche de doctorat avaient été extraits par un centre extérieur, référent dans le domaine. Nous avons nous-mêmes mesuré ces paramètres au sein de la population de néoplasies du col de l'utérus à l'aide de notre *home-made software* afin de les comparer à ces résultats préalables, ce qui a permis de confirmer la fiabilité de notre méthodologie au vu de la grande reproductibilité observée.

### 3.7 Analyse de l'image

L'ensemble du processus d'analyse des images tumorales a été réalisé sans connaissance des données clinico-pathologiques et du suivi des patients. La première étape de l'analyse des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET a été la délimitation manuelle d'un volume d'intérêt (VOI) englobant l'ensemble de la tumeur primitive, tout en veillant à ne pas intégrer des voxels faisant partie d'autres structures voisines telles que par exemple la vessie ou des adénopathies secondaires adjacentes dans le cadre des tumeurs rectales. Le logiciel utilisé pour cette délimitation du VOI englobant la tumeur était ImageD. Ensuite, nous avons appliqué au sein de ce VOI une segmentation utilisant FLAB, méthode automatique tenant compte du bruit précédemment décrite dans ce manuscrit, démontrée robuste et possédant une bonne répétabilité [267, 268, 270]. Les images ainsi segmentées ont alors pu être insérées au sein de notre *home-made software* d'où étaient extraits les paramètres quantitatifs PET conventionnels, de l'histogramme d'intensité et de l'analyse de la texture. Dans le cadre de nos travaux, nous avons utilisé une discrétisation en 64 valeurs de gris (ré-échantillonnage relatif en 64 bins), les matrices ont été calculées selon les 3 dimensions de l'espace (13 directions, soit 26 connexités) et enfin, une distance de 1 voxel a été considérée.

### 3.8 Analyses statistiques

Les analyses statistiques de nos travaux ont été réalisées en collaboration avec le Département de Biostatistiques du CHU de Liège par Mme Laurence Seidel et le Professeur Adelin Albert. Tous les résultats ont été jugés statistiquement significatifs lorsque la *P*-value est inférieure à 0,05.

Pour chaque paramètre et chaque *endpoint*, un *cutoff* optimal (Youden) a été défini en utilisant les courbes ROC permettant d'obtenir la valeur de ce paramètre qui donne au sein de la population les meilleures performances prédictives en maximisant la sensibilité et la spécificité [397, 398]. Les populations ainsi dichotomisées par ce *cutoff* ont alors été testées au sein de modèles statistiques pronostiques. Pour les études dont l'objectif est la recherche de corrélation entre les paramètres clinico-pathologiques, l'analyse PET quantitative et les

différents types de survie, des analyses statistiques tenant compte du temps écoulé entre le diagnostic et la survenue des événements (décès ou récurrence) ont été réalisées. Ainsi, des analyses univariées ont été faites grâce au modèle de Cox (*Cox Proportional Hazard regression model*) suivies d'analyses multivariées par un modèle de régression pas à pas (*stepwise multivariate Cox Proportional Hazard model*) qui n'ont inclus que les paramètres avec une *P*-value inférieure à 0,05 en analyse univariée [399]. Ensuite, des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été réalisées et la différence entre les courbes de ces 2 populations a été systématiquement comparée par une analyse de type *logrank test* [400, 401]. Pour les analyses statistiques réalisées en vue de prédire un outcome binaire, e.g la présence ou non d'une mutation et la réponse ou non au traitement néoadjuvant, une méthode de régression logistique a été utilisée en univariée suivie d'une analyse multivariée [402].

Comme expliqué précédemment, il existe un risque de fausses découvertes statistiques liées au nombre conséquent de paramètres étudiés dans des populations de relativement petite taille. Dans notre étude explorant la valeur pronostique de l'analyse quantitative <sup>18</sup>F-FDG PET dans les LARC, nous avons réalisé une validation interne des paramètres sélectionnés par la méthode *stepwise* en utilisant la méthode de ré-échantillonnage dite du « jackknife » (*leaving-one-out method*) [403], qui a permis de confirmer la stabilité statistique du groupe de paramètres démontrés comme significativement corrélés aux survies.

Enfin, les corrélations existant entre les paramètres d'analyse de l'hétérogénéité iconographique entre eux et avec le MTV ont été mesurées grâce aux coefficients de corrélation de Spearman [404]. Ces coefficients de corrélation sont situés entre -1 et 0 et 0 et 1, les valeurs les plus distantes de 0 représentant les plus fortes corrélations positives ou négatives. Au contraire des coefficients de corrélation de Pearson, les coefficients de corrélation de Spearman sont utilisés dans des distributions non-paramétriques de valeurs, et les coefficients de Pearson sont maximaux lorsque la corrélation entre deux paramètres est parfaitement linéaire alors que ceux de Spearman sont maximaux lorsque la corrélation est monotone. Quoi qu'il en soit, la démonstration de fortes corrélations entre des paramètres ne signifie pas pour autant qu'il existe un lien de causalité entre eux et n'empêche pas à chacun de fournir des informations différentes et complémentaires par rapport aux autres.



### 3.9 Limites communes aux études

Les trois études réalisées dans le cadre de cette thèse de doctorat présentent comme première limite commune leur caractère rétrospectif. Le principal avantage des études rétrospectives réside dans la disponibilité instantanée de larges cohortes de patients à étudier mais elles présentent le risque d'engendrer un biais dans la sélection de patients, le fait que certaines informations clinico-pathologiques soient manquantes et enfin que les conditions d'acquisition des images ne soient pas identiques entre les patients. Concernant ce dernier point, nous avons exclus de nos études les patients pour lesquels les glycémies mesurées préalablement à l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG ou le délai entre cette injection et l'acquisition des images étaient jugés trop importants. Il persiste néanmoins au sein de nos populations une certaine variabilité de ces conditions dont l'influence potentielle sur l'analyse de la texture devrait être ultérieurement étudiée.

Une seconde limite importante de nos études est leur caractère préliminaire et l'absence de validation des résultats au sein d'une seconde population indépendante. Pour l'étude portant sur la recherche d'une valeur pronostique dans les LARC, nous avons néanmoins réalisé une validation interne des résultats obtenus dans la cohorte globale en utilisant la méthode statistique du jackknife dont le principe est de rechercher la stabilité des résultats obtenus en utilisant des ré-échantillonnages en sous-populations.

Une troisième limite commune à nos travaux, plus relative, est en lien avec la méthodologie appliquée à l'analyse des images. Comme précédemment discuté et sur base de la littérature parue depuis le début de nos travaux, le choix d'un ré-échantillonnage en 64 bins semble avoir été une bonne décision. Certains papiers sont néanmoins plutôt en faveur d'un ré-échantillonnage absolu et non relatif comme le nôtre, et les valeurs de paramètres de texture obtenues de cette manière pourraient être testées ultérieurement au sein de nos populations [240, 243, 254, 257]. Les paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés dans le cadre de nos travaux suivent les recommandations internationales de l'EANM/EARL, ce qui est un avantage en terme de reproductibilité des résultats dans d'autres institutions.

Une dernière limite commune à nos travaux est le nombre de paramètres de la texture étudiés. En effet, le nombre de paramètres radiomiques est en constante progression et nous avons dû faire un choix au moment de la conception de nos projets. Cette limite est néanmoins également relative car nous avons opté pour les paramètres nous semblant les plus pertinents sur base de la littérature existante à l'époque et que de nouveaux paramètres pourraient être ultérieurement analysés au sein de nos populations. Enfin, l'analyse de l'hétérogénéité des images de la partie CT des PET/CT devra ultérieurement être envisagée en combinaison à celles du PET, ainsi que celles de la RMN lorsque ces dernières sont disponibles comme par exemple lors du bilan d'extension des néoplasies rectales.

### 3.10 Travail original intitulé : « FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy »

La première étude réalisée dans le cadre de ces travaux de recherche s'est intéressée aux capacités de l'analyse quantitative de l'imagerie  $^{18}\text{F}$ -FDG PET à détecter des profils de tumeurs pulmonaires de stade non avancé traitées par SBRT au pronostic plus péjoratif en terme de survie et en terme de récurrence. En effet, les tumeurs pulmonaires de stade non avancé pour lesquelles un traitement curatif peut être envisagé présentent un taux de survie à 5 ans variant de 43 % à 79 % dans la littérature [405-409], ce qui justifie de poursuivre les recherches afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Dans le cadre spécifique des tumeurs pulmonaires traitées par SBRT, la majorité des patients sont âgés et jugés inopérables en raison de comorbidités et présentent dès lors une survie globale moins bonne en dehors de toute considération oncologique en comparaison aux patients opérés, ce qui justifie de s'intéresser attentivement à la DSS en plus de l'OS. Le fait que le  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT joue un rôle essentiel dans le bilan d'extension des tumeurs pulmonaires et qu'il permet un repérage du volume cible à traiter par radiothérapie nous a fourni un nombre conséquent d'exams à explorer rétrospectivement.

Comme décrit dans notre article, la valeur pronostique de l'analyse quantitative des paramètres d'intensité et de volume  $^{18}\text{F}$ -FDG PET a été à plusieurs reprises étudiée dans le cadre de tumeurs pulmonaires traitées par SBRT avec des résultats globalement discordants et l'absence d'implémentation en clinique jusqu'à ce jour. La valeur de l'analyse de la texture  $^{18}\text{F}$ -FDG n'avait quant à elle été qu'une seule fois étudiée dans ce cadre avant notre publication, par **Pyka et al.** au sein d'une population de 45 patients où l'*entropy* était significativement associée à la DSS [353].

Notre travail a permis de montrer que la *dissimilarity* était le seul paramètre parmi les paramètres cliniques, pathologiques ou PET permettant d'identifier la survie liée à la maladie au sein d'une cohorte de 63 patients atteints d'une tumeur pulmonaire traitée par SBRT. Plusieurs paramètres PET permettaient de prédire la DFS mais seule la *dissimilarity* restait associée isolément en étude multivariée. La *dissimilarity* est un paramètre de la texture locale qui présente une bonne répétabilité [231] mais qui est sujette à des fluctuations liées aux

techniques de reconstruction, de ré-échantillonnage et de segmentation comme cela a précédemment été décrit dans ce manuscrit. Ces résultats sont prometteurs mais préliminaires et nécessitent une validation au sein d'autres cohortes de patients, idéalement de manière prospective, afin d'éventuellement pouvoir un jour être pris en compte dans un algorithme décisionnel, le plus probablement de manière intégrée à un processus de *machine learning*. Pour que nos résultats puissent éventuellement être reproduits, il faut néanmoins tenir compte des conditions techniques dans lesquelles ils ont été obtenus. Depuis notre publication, **Takeda et al.** ont exploré l'analyse de la texture dans le cadre de tumeurs pulmonaires traitées par SBRT comprenant l'*entropy* et la *dissimilarity* [355]. Il n'est néanmoins pas possible de comparer raisonnablement ces résultats à ceux de notre étude car il s'agit d'une petite cohorte de patients, que le type de segmentation utilisée est différente de la nôtre, et enfin que les *outcomes* étudiés ne sont pas les mêmes. Ils n'ont notamment pas tenu compte des causes de mortalité dans leur étude, alors que l'une des caractéristiques principales des populations de NSCLC traités par SBRT est le taux de mortalité liée aux comorbidités. Enfin, **Wu et al.** n'ont malheureusement pas exploré la *dissimilarity* dans leur étude comprenant 101 patients [354].

L'article qui suit est paru dans l'*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* en Juillet 2016 [410] et reproduit dans ce manuscrit avec autorisation (License Number 4256670231664). Les matériels supplémentaires de l'article sont situés dans les annexes 1-3 de ce manuscrit.

# FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy

Pierre Lovinfosse<sup>1</sup> · Zsolt Levente Janvary<sup>2</sup> · Philippe Coucke<sup>2</sup> · Sébastien Jodogne<sup>3</sup> · Claire Bernard<sup>1</sup> · Mathieu Hatt<sup>4</sup> · Dimitris Visvikis<sup>4</sup> · Nicolas Jansen<sup>2</sup> · Bernard Duysinx<sup>5</sup> · Roland Hustinx<sup>1</sup>

Received: 1 October 2015 / Accepted: 8 January 2016 / Published online: 30 January 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

## Abstract

**Introduction** With <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, tumor uptake intensity and heterogeneity have been associated with outcome in several cancers. This study aimed at investigating whether <sup>18</sup>F-FDG uptake intensity, volume or heterogeneity could predict the outcome in patients with non-small cell lung cancers (NSCLC) treated by stereotactic body radiation therapy (SBRT).

**Methods** Sixty-three patients with NSCLC treated by SBRT underwent a <sup>18</sup>F-FDG PET/CT before treatment. Maximum and mean standard uptake value (SUVmax and SUVmean), metabolic tumoral volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), as well as 13 global, local and regional textural features were analysed. The predictive value of these parameters, along with clinical features, was assessed using univariate and multivariate analysis for overall survival (OS), disease-specific survival (DSS) and disease-free survival (DFS). Cutoff values were obtained using logistic regression analysis, and survivals were compared using Kaplan-Meier analysis.

**Results** The median follow-up period was 27.1 months for the entire cohort and 32.1 months for the surviving patients. At the end of the study, 25 patients had local and/or distant recurrence including 12 who died because of the cancer progression. None of the clinical variables was predictive of the outcome, except age, which was associated with DFS (HR 1.1,  $P=0.002$ ). None of the <sup>18</sup>F-FDG PET/CT or clinical parameters, except gender, were associated with OS. The univariate analysis showed that only dissimilarity (D) was associated with DSS (HR=0.822,  $P=0.037$ ), and that several metabolic measurements were associated with DFS. In multivariate analysis, only dissimilarity was significantly associated with DSS (HR=0.822,  $P=0.037$ ) and with DFS (HR=0.834,  $P<0.01$ ). **Conclusion** The textural feature dissimilarity measured on the baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT appears to be a strong independent predictor of the outcome in patients with NSCLC treated by SBRT. This may help selecting patients who may benefit from closer monitoring and therapeutic optimization.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00259-016-3314-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

**Keywords** <sup>18</sup>F-FDG PET/CT · Non-small cell lung cancer · Stereotactic body radiation therapy · Textural analysis · Heterogeneity · Prognostic factor

✉ Pierre Lovinfosse  
pierre.lovinfosse@chu.ulg.ac.be

## Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer death among both men and women [1], and NSCLC represents approximately 80 % of them. The survival rate of lung cancer is poor with a global 5-year survival rate lower than 20 %. The outcome becomes more favorable when the cancer is detected early, thus allowing a curative treatment, with survival rates ranging from 43 % to 79 % [2–5]. Survival is nevertheless variable among groups considered as having the same risks [6] and it is therefore essential to develop new parameters to predict the

<sup>1</sup> Department of Medical Physics, Division of Nuclear Medicine and Oncological Imaging, CHU University of Liège, B35 Domaine Universitaire du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium

<sup>2</sup> Department of Medical Physics, Division of Radiation Oncology, CHU and University of Liège, Liège, Belgium

<sup>3</sup> Department of Medical Physics, CHU of Liège, Liège, Belgium

<sup>4</sup> LaTIM, INSERM UMR 1101, Brest, France

<sup>5</sup> Division of Pulmonology, CHU Liège, Liège, Belgium



response of a tumor to a specific treatment. Lobectomy is the current standard of care for the treatment of early-stage NSCLC, but many patients are inoperable because of comorbidities, especially chronic obstructive pulmonary disease (COPD). SBRT is an alternative treatment for these patients and it has shown good results on the overall survival and local control with a low toxicity [7, 8].

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is recognised as an essential tool in the staging of lung cancer [9] and valuable in the tumoral target delineation for radiotherapy [10]. Furthermore, it has been suggested that  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT could be used as a predictor of outcome in patients with NSCLC treated by SBRT [11, 12].

Several studies have shown that textural analysis of baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT has predictive and prognostic significances in several types of cancers, including oropharyngeal [13], esophageal [14, 15] and sarcoma [16]. Cook et al. have shown that high coarseness was associated with a poor prognosis in NSCLC treated by chemoradiotherapy [17]. Tixier et al. also reported an association between shorter survival and high tumour volume, uptake intensity and heterogeneity, in a population of NSCLC treated with surgery, chemotherapy or radiation therapy, alone or in combination [18]. Using models, Fried et al. recently demonstrated the added value of the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET spatial heterogeneity analysis in the prognostic assessment in a population of 195 patients with stage III NSCLC [19]. Cook et al. showed in a population of 40 patients with NSCLC treated with Erlotinib that a reduced heterogeneity after 6 weeks of treatment was associated with both the CT response at 12 weeks according to the RECIST criteria and the overall survival [20]. Finally, Pyka et al. recently demonstrated in a population of 45 patients with early stage NSCLC treated by SBRT that FDG-PET texture features had a predictive value on the local control and the disease specific survival [21].

We hypothesised that metabolic heterogeneity as assessed by texture analysis is a better predictor of outcome than metabolic volume and intensity in patients with early-stage lung cancer treated by SBRT.

## Materials and methods

### Patients

The retrospective study was approved by the Ethics Committee of the CHU of Liège. Sixty-three patients (mean age, 72.7 y; 36 men, 27 women) with newly diagnosed NSCLC treated exclusively with SBRT from April 2010 through January 2013 were included in the study. There were 28 patients with adenocarcinoma, 20 with squamous cell carcinoma, 1 with large cell carcinoma and 14 without pathological confirmation but showing a clinical and radiological pattern highly suggestive of primary lung cancer. According to the AJCC 7th Edition TNM classification, all the patients had stage I disease. There were 30 patients

with T1a, 18 with T1b and 15 with T2a. No patient had node involvement or metastatic disease. All these patients were considered inoperable because of comorbidities, mainly COPD. The clinical characteristics of patients are summarised in Table 1. All the patients were exclusively treated by SBRT in our institution using a Cyberknife Robotic Radiosurgery System. They received 45 to 60 Grays (Gy) in 3 to 5 fractions, and the treatment was complete for everyone.

### $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT acquisition

Every patient underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT prior to any treatment, for tumor staging and target volume delineation. It was performed at a median of 9 days before the first day of SBRT (mean 10, range 3–41).  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT studies were all acquired using a GEMINI TF Big Bore PET/CT system, except one patient on GEMINI TF 16 PET/CT system (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA); 75 minutes after intravenous injection of 269 MBq of  $^{18}\text{F}$ -FDG (range 112–411 MBq; depending on patient's weight). Patients fasted for at least 6 hours before the injection and the median glycemia was 93 mg/dl (range: 73–167). A low dose CT (5 mm slice thickness; tube voltage: 120 kV and tube current–time product: 50 to 80 mAs depending on the patient's weight) was performed without injection of intravenous contrast agent, followed by a PET emission scan of 90 seconds per bed position performed from the upper thigh to the base of skull. Images were reconstructed with standard  $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$  voxels using iterative list mode time-of-flight algorithm and corrections for attenuation, dead-time, random and scatter events were applied.

### $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT analysis

A volume of interest (VOI) was drawn around the tumour by a single observer, who was unaware of the outcome of patients. An automatic segmentation was performed inside this volume using a Fuzzy Locally Adaptive Bayesian (FLAB) algorithm, which has shown both robustness and repeatability [22–24]. Metabolic tumour volume (MTV), SUVmax and SUVmean were measured inside these segmented VOIs, and the total lesion glycolysis (TLG) was calculated according to the formula:  $\text{TLG} = \text{SUVmean} \times \text{MTV}$  [25].

The texture parameters were obtained using a homemade software implemented with the cross-platform Python language. The algorithms used to obtain these parameters are developed in the supplemental data. We used a resampling of 64 grays-levels for all the analysis, as previously suggested by Hatt et al. [26]. We measured some first-order features based on histogram analysis, which identifies the intensity distribution on the original image: SUVmin, SUVmax, SUVmean, SUV standard deviation (SUVSD), coefficient of variation (COV), skewness and excess kurtosis [27]. Local features were measured using co-occurrence matrices that study the relationships between couples of voxels,



**Table 1** Clinical characteristics of patients

Characteristics	n
Age (years)	73±8.5 (Range : 56–92)
Sex	
Male	36 (57 %)
Female	27 (43 %)
WHO Performance status	
0	16 (26 %)
1	33 (52 %)
2	14 (22 %)
3	0 (0 %)
Histology	
Adenocarcinoma	28 (44 %)
Squamous cell carcinoma	20 (32 %)
Large cell carcinoma	1 (2 %)
Unknown	14 (22 %)
cT-Stage	
T1a	30 (47.6 %)
T1b	28 (28.6 %)
T2a	15 (23.8 %)
Median time between PET/CT & treatment (days)	9 (Range : 3–41)
Treatment Dose (Gy)	
45	9 (14 %)
50	3 (5 %)
51	2 (3 %)
54	2 (3 %)
60	47 (75 %)
Median follow-up (months)	
Overall	27.1 (Range 5.5–49.1)
Surviving patients	32.1 (Range: 9.3–49.1)

giving the second-order features angular second moment (ASM), contrast, entropy, correlation, homogeneity and dissimilarity [14, 28, 29]. Other local features were obtained with neighbourhood intensity-difference matrix (NGTDM) giving the high-order features coarseness, contrast (contrast NGTDM) and busyness, which describe the differences between each voxel and its neighbours [14, 17, 30]. Finally, we studied 2 regional features of heterogeneity based on intensity-size-zone matrix that study characteristics of homogenous zones: intensity variability and size-zone variability [14].

The  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT results are summarised in Table 2.

### Study endpoints

The endpoints were the overall survival (OS), the disease-specific survival (DSS) and the disease-free survival (DFS). DSS was defined as the time from the beginning of the treatment to the time of cancer-related death. DFS was defined as the time from the beginning of SBRT to the time of recurrence. Follow-up of the patients was performed through

clinical and imaging means, including chest CT and/or  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. We retrospectively collected the data of the patient's outcome in the medical records. Patients alive were censored at the time of the last clinical follow-up. Recurrence was defined by the formal progression of the treated lesion and/or by the occurrence of a new metastatic lesion.

### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SAS statistical package (9.3). To identify the predictors of OS, DSS and DFS, all the clinical parameters and the intensity, volume-based and textural  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT parameters were tested using a univariate Cox Proportional Hazard Regression model. A stepwise regression test including only the parameters with univariate *P*-value lower than 0.2 was applied to identify independent parameters in the multivariate analysis. The cutoff, which maximizes the sensitivity (Se) and the specificity (Sp), was calculated by mean of the logistic regression for the parameters that were significant according to the multivariate analysis. Survivals were



**Table 2** Values of FDG PET intensity, volume-based and textural analysis features

Feature	Mean	SD	Min	Max
SUVmin	2.6	1.7	0.47	8.35
SUVmax	7.1	5.0	1.1	25.4
SUVmean	4.1	2.7	0.73	13.47
Skewness	0.69	0.24	0.03	1.27
SUV SD	1.14	0.84	0.15	4.36
Excess Kurtosis	-0.40	0.44	-1.17	1.12
COV	0.26	0.05	0.12	0.38
MTV	6.33	5.80	0.70	32.58
TLG	34.56	46.60	0.69	178.37
ASM	0.021	0.027	0.002	0.197
Contrast	551.0	190.08	167.60	1054.30
Entropy	4.32	0.92	1.73	6.39
Correlation	0.138	0.169	-0.314	0.553
Homogeneity	0.119	0.018	0.085	0.198
Dissimilarity	18.67	3.39	9.77	25.87
Coarseness	2.61	1.33	0.36	5.97
Contrast NGTDM	11.61	28.53	0.66	219.50
Busyness	0.058	0.031	0.022	0.238
Intensity variability	2.81	1.76	1.20	10.30
Size-zone variability	0.0206	0.0151	0.0012	0.0909

then compared using Kaplan-Meier curves and log-rank tests. Finally, Spearman's rank correlation coefficients between the variables were calculated. Results were considered statistically significant at the 5 % critical level ( $P < 0.05$ ).

## Results

Median follow-up was 27.1 months (range: 165–1471 days). It was 32.1 months for the surviving patients (range: 278–1471 days). At the end of the study, 27 patients (42.9 %) died, because of the cancer progression ( $n = 12$ , 44.4 %) or another cause ( $n = 15$ , 55.6 %).

### Overall survival

Median OS was 38.9 months. Survival probability was 87 % at 1 year, 74 % at 2 years, 55 % at 3 years and 40 % after 4 years. Only the gender was a significant parameter with regard to OS: Men had a shorter survival than women ( $HR = 2.37$ ,  $P = 0.04$ ). None of the other clinical or PET/CT parameters showed a significant association.

### Disease specific survival

Median DSS was not reached at the end of the study. Survival probability was 93 % at 1 year, 86 % at 2 years and 75 % after

4 years. None of the clinical parameters showed significant association with DSS. Using the Cox univariate analysis, only dissimilarity ( $HR = 0.822$ ,  $P = 0.037$ ) was a significant predictor of DSS (Table 3). In the multivariate analysis including all the parameters with a  $P$ -value lower than 0.2 in the univariate analysis, only dissimilarity was significantly associated with DSS ( $HR = 0.822$ ,  $P = 0.037$ ) (Table 4). Using a cutoff of 18, obtained with a logistic regression analysis, the logrank test with Kaplan-Meier analysis of the dichotomized values only showed a trend towards association between low dissimilarity value and higher risk of death ( $P = 0.09$ ). Patients with dissimilarity of 18 or less ( $n = 28$ ) have a 3-years DSS of 62 %, compared to 87 % for the others ( $n = 35$ ) (Fig. 1).

Finally, we formed various subgroups of patients according to both dissimilarity and MTV in relation with cutoffs obtained through logistic regression (MTV 7.0 and D 18.0). Only 3 groups were created because there was no patient with a  $MTV > 7.0$  and a dissimilarity  $> 18.0$ . The group of patients with  $MTV \leq 7$  and  $D \leq 18$  ( $n = 12$ ) had a 3-years DSS of 58.9 %, compared with 63.8 % in the group with  $MTV > 7$  and  $D \leq 18$  ( $n = 16$ ), and 87.4 % in the group with  $MTV \leq 7$  and  $D > 18$  ( $n = 35$ ). It is only a trend however, as the relationship was not statistically significant (Cox proportional hazards regression  $P = 0.24$ ; and log-rank test  $P = 0.21$ ) (Fig. 2).

### Disease free survival

At the end of the study, 25 patients had recurrent disease: local sites only ( $n = 7$ ), both local and distance sites ( $n = 2$ ), mediastinal nodes only ( $n = 1$ ), pleura or lung ( $n = 9$ ) and other distant sites ( $n = 6$ ). The disease-free-survival probability was 75 % at 1 year, 61 % at 2 years and 57 % after 3 years. Age was the only clinical parameter that was associated with DFS ( $HR = 1.1$ ,  $P = 0.002$ ). Using the Cox univariate analysis, several PET/CT parameters were significantly associated with DFS (Table 3). In the multivariate analysis, only age and dissimilarity were significantly associated with DFS ( $HR = 1.082$ ,  $P = 0.01$  and  $HR = 0.834$ ,  $P < 0.01$  respectively) (Table 4). A cutoff of 18.4 was found with a logistic regression analysis and the log-rank test confirmed that a low dissimilarity was associated with a higher risk of recurrence ( $P = 0.003$ ) (Fig. 1). Patients with dissimilarity lower than 18.4 ( $n = 30$ ) have a 3-years DFS of 34 %, compared with 79 % for the others ( $n = 33$ ).

By combining dissimilarity and MTV in relation with cutoffs obtained through logistic regression (MTV 6.4 and D 18.4), 3 groups were created, as there was no patient for the combination between a  $MTV > 6.4$  and a  $D > 18.4$ . Median DFS was 785 days for the group with  $MTV \leq 6.4$  and  $D \leq 18.4$  ( $n = 10$ ), 969 days for the group with  $MTV > 6.4$  and  $D \leq 18.4$  ( $n = 20$ ), and it was not reached after 1470 days for the group with  $MTV \leq 6.4$  and  $D > 18.4$  ( $n = 33$ ). The 3-years DFS of these groups was respectively of 27 %, 40 % and 78 %. Both the Cox proportional hazards regression and the



**Table 3** Cox univariate statistical analysis results

	DSS		DFS	
	HR (95 % CI)	<i>P</i>	HR (95 % CI)	<i>P</i>
Age	1.064 (0.992–1.142)	0.083	1.100 (1.035–1.169)	0.002
Radiation Dose	0.980 (0.890–1.081)	0.686	0.974 (0.911–1.042)	0.443
Sex	2.881 (0.772–10.76)	0.116	1.277 (0.573–2.846)	0.550
Karnofsky PS	– (*)	0.860	– (*)	0.480
T stage	– (*)	0.205	– (*)	0.330
Histology	– (*)	0.160	– (*)	0.472
SUVmin	1.160 (0.843–1.595)	0.362	1.23 (0.991–1.485)	0.062
SUVmax	1.055 (0.950–1.171)	0.318	1.069 (1.001–1.141)	0.045
SUVmean	1.084 (0.892–1.319)	0.417	1.122 (0.992–1.269)	0.067
Skewness	0.706 (0.057–8.724)	0.786	0.735 (0.133–4.059)	0.724
SUV SD	1.258 (0.651–2.432)	0.494	1.393 (0.936–2.074)	0.102
Excess Kurtosis	1.649 (0.434–6.272)	0.463	1.364 (0.543–3.425)	0.509
COV	0.013 (0.000–2249)	0.479	0.030 (0.000–89.241)	0.390
MTV	1.055 (0.979–1.136)	0.161	1.046 (0.996–1.099)	0.073
TLG	1.008 (0.998–1.017)	0.120	1.008 (1.001–1.015)	0.023
Contrast	0.997 (0.993–1)	0.063	0.996 (0.993–0.999)	0.002
Entropy	1.514 (0.806–2.844)	0.197	1.719 (1.119–2.640)	0.013
Dissimilarity	0.822 (0.683–0.988)	0.037	0.806 (0.706–0.920)	0.001
Coarseness	1.427 (0.956–2.130)	0.082	1.467 (1.102–1.951)	0.009
Contrast NGTDM	0.940 (0.837–1.056)	0.299	0.906 (0.823–0.997)	0.043
Busyness	0.695 (0.000–∞)	0.967	0.029 (0.000–∞)	0.619
Intensity variability	1.259 (0.990–1.601)	0.060	1.207 (1.027–1.418)	0.022

(\*) No global HR for variables with more than 2 modalities

log-rank test with Kaplan-Meier analysis confirmed the significant difference of DFS between groups (*P*=0.01 and 0.02, respectively). Multiple comparisons were then made between groups and showed the absence of significant difference between the group with a MTV > 6.4 and D ≤ 18.4 and the group with MTV ≤ 6.4 and D ≤ 18.4 (*P*=0.75), whereas these groups presented significant differences in DFS with the group with a MTV ≤ 6.4 and D > 18.4 (*P*=0.01 for both) (Fig. 2).

**Correlations among PET parameters**

Several PET parameters (intensity, volume-based parameters, heterogeneity) were correlated with each others. The

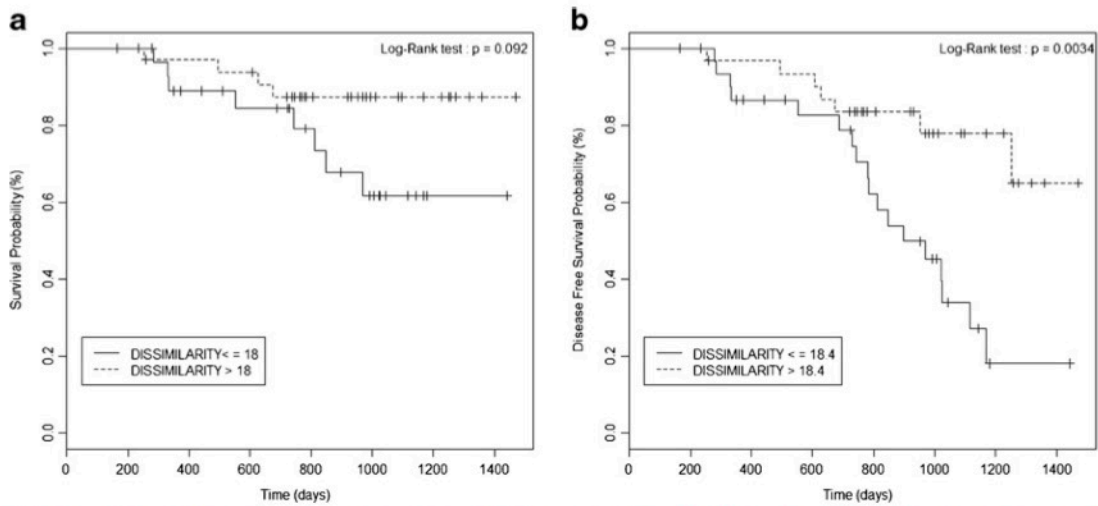
Spearman’s correlation coefficients are listed in the supplementary data.

**Discussion**

SBRT is an alternative treatment for patients with early-stage inoperable NSCLC and shows good results in terms of both local control and survival [7, 8]. In our series, disease specific survival rate was 86 % at 2 years, which is close to values previously reported by others [7]. There is a need to develop reliable prognostic tools that would help personalising the therapeutic management, adapting the radiation dose, and

**Table 4** Multivariate statistical analysis results

	DSS		DFS	
	HR (95 % CI)	<i>P</i>	HR (95 % CI)	<i>P</i>
Dissimilarity	0.822 (0.683–0.988) 0.984)	0.037	0.834 (0.730–0.954)	0.008
Age	1.035 (0.715–1.120)	0.465	1.082 (1.019–1.150)	0.010



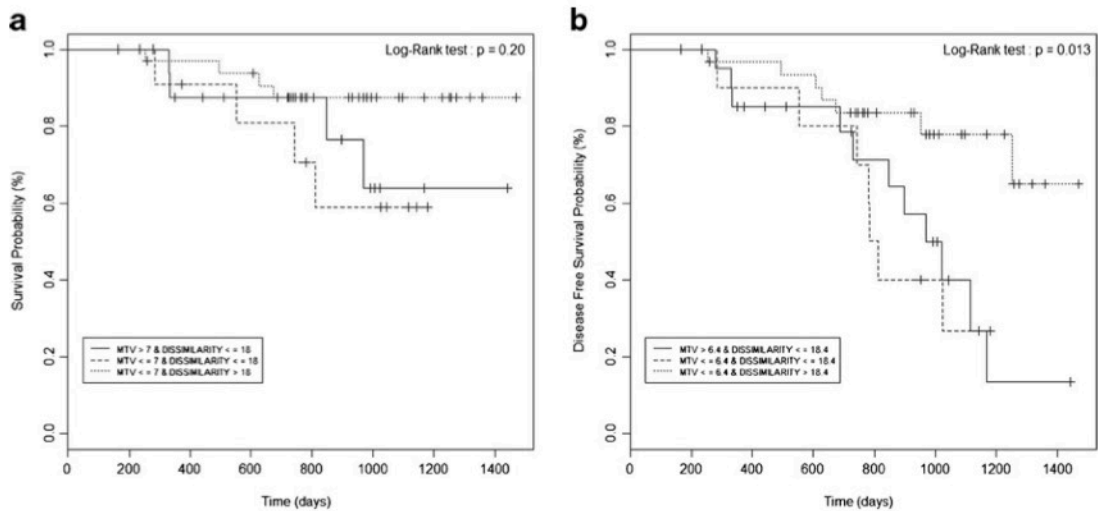
**Fig. 1** Kaplan-Meier curves of the dissimilarity which was significantly associated with DSS (a) and DFS (b). The cutoff values were estimated by logistic regression analysis and *P*-values refer to the log-rank test

guiding the monitoring of patients according to risk of recurrence and specific mortality.

The prognostic value of the baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for risk stratification in early-stage NSCLC exclusively treated with SBRT has been studied by several investigators, with highly conflicting results. The SUVmax was predictor of the outcome in some studies [11, 12, 31–34] but not in others [35–39]. In those studies, both the outcome measure, i.e. OS, DFS, DSS, local or distant progression and the optimal cutoff value for the SUVmax were variable. These results highlight the many limitations of SUVmax for assessing the metabolic activity of a tumour and predicting the outcome, in particular its variability and its sensitivity to statistical noise. Our results show a similar trend, as the SUVmax was not predictor of DSS and predictor of DFS only in univariate analysis with a *P*-value close to the level

of significance, and the cutoff value determined by logistic regression analysis did not allow to reliably differentiate the groups according to their survival. SUVmean was not correlated with OS, DSS or DFS, either.

Volume-based parameters such as MTV and TLG take into account the whole tumour instead of a single voxel, but again, the results available in the literature are very diverse. MTV, using a 2.5 SUVmax threshold and TLG, using 50 % and 60 % intensity thresholds were significant predictors of DFS but not of OS [11]. Conversely, according to Abelson et al., MTV, using SUVmax thresholds of 7 and 10, predicted OS but not DFS [40]. Vu et al. found that MTV and TLG were not correlated with DFS or OS [35]. In our series, volumetric parameters were not predictors of DSS. TLG was predictor of DFS in the univariate analysis only, while MTV



**Fig. 2** Kaplan-Meier curves using combination of dissimilarity and MTV for DSS (a) and DFS (b). The cutoff values were estimated by logistic regression analysis and *P*-values refer to the log-rank test. There

was no patient for the combination between a MTV higher than the cutoff and a dissimilarity higher than the cutoff



held no prognostic significance whatsoever. Hence, even though FDG PET/CT plays a major role in the management of NSCLC patients, it is essentially through its impact on staging as the metabolic characteristics of the tumour has currently no clinical role in terms of prognostic information. On the other hand, the evaluation of tumour heterogeneity using textural features has been reported a promising prognostication tool in various types of cancers, but very limited data is available regarding early-stage NSCLC treated by irradiation. The only report in a population of early-stage NSCLC treated with SBRT analysed a limited set of textural features. It showed that tumours with a low level of entropy, i.e. with high heterogeneity, had longer DFS independent from other prognostic factors [21]. Like many other heterogeneity features, entropy is strongly associated to the volume, and negatively correlated to dissimilarity, which in our series, clearly stands out among a large number of parameters. Dissimilarity is the only parameter, whether metabolic or clinical, significantly associated with DSS and DFS in the multivariate analysis. It is a second-order local feature that represents the variation of grey level pairs in an image. The relationship between heterogeneity of the PET signal and either tumour biology or patient outcome is not clear. Higher levels of dissimilarity was described as significantly associated with longer DFS in a population of NSCLC [18], and it was the only parameter significantly associated with longer OS in a cohort of oesophageal cancers [26]. Even though there is a strong negative correlation between MTV and dissimilarity, this relation was not linear as showed by the distribution curve in [supplementary data](#), and dissimilarity appears to bring additional information compared to intensity and volume-based parameters, regarding both the risk of recurrence and the disease-specific mortality. This observation appears even more evident by comparing the survival of patient groups formed by the combination of dissimilarity and MTV values. The patients with low dissimilarity have a similarly poor prognosis regardless of the MTV, in contrast to the group with low MTV and high dissimilarity (Fig. 2). Also, it has been shown in ultrasonography that malignant breast tumours had a lower dissimilarity than benign tumours [41]. Obviously, such results deserve further investigations.

Tumour heterogeneity may be visually assessed but it has been showed that texture analysis improves the reproducibility [18]. In fact, the choice of the segmentation algorithm is a major contributor to the variability of the heterogeneity measurements using texture analysis. With this regard, the FLAB algorithm has showed previously its robustness and reproducibility. On the other hand, respiratory motions cause blurring artefacts which can disturb values of the texture analysis and correction of this phenomenon can improve the results [42].

We find these results quite encouraging, as we could have expected a somewhat lower independent prognostic value for the texture features, as the MTV of the tumours evaluated in

the current study was 6.3 cc on average, which is below the threshold of 10 cc previously suggested [26]. Our work confirms in a larger population that PET texture analysis of small-volume NSCLC could predict the response to SBRT, more reliably than the metabolic volume. In view of the strong correlations between local heterogeneity features and MTV for the lesions with small volume, dissimilarity seems to be the best parameter in this indication.

## Conclusion

The textural analysis of the baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT appears to be a strong independent predictor of the outcome in patients with NSCLC treated by SBRT. Dissimilarity was the sole parameter associated with both DFS and DSS. The potential clinical implications need to be studied in a prospective fashion.

**Acknowledgments** We thank Nadia Dardenne (Medical Informatics and Biostatistics, University of Liège, Belgium) for the statistical analysis.

## Compliance with ethical standards

**Conflicts of interest** None.

**Ethical approval** All procedures were performed in accordance with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The study design and exemption from informed consent were approved by the Institutional Review Board of Liege University Hospital.

**Informed consent** For this type of study formal consent is not required.

## References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
2. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients: a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California cancer registry from 1989 to 2003. *Cancer*. 2007;110:1532–41.
3. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*. 2007;132:193–9.
4. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The international association for the study of lung cancer staging project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:792–801.
5. Sawabata N, Asamura H, Goya T, et al. Japanese lung cancer registry study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1369–75.
6. Spiro SG, Tanner NT, Silvestri GA, et al. Lung cancer: progress in diagnosis, staging and therapy. *Respirology*. 2010;15:44–50.



7. van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, Hoogeman MS, et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol.* 2009;91:296–300.
8. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:928–35.
9. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123:137S–46.
10. De Ruyscher D, Kirsch CM. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Radiother Oncol.* 2010;96:335–8.
11. Satoh Y, Onishi H, Nambu A, Araki T. Volume-based parameters measured by using FDG PET/CT in patients with stage I NSCLC treated with stereotactic body radiation therapy: prognostic value. *Radiology.* 2014;270:275–81.
12. Takeda A, Sanuki N, Fujii H, et al. Maximum standardized uptake value on FDG-PET is a strong predictor of overall and disease-free survival for non-small-cell lung cancer patients after stereotactic body radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2014;9:65–73.
13. Cheng NM, Fang YH, Chang JT, et al. Textural features of pretreatment 18F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2013;54:1703–9.
14. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, 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.* 2011;52:369–78.
15. Tan S, Kligerman S, Chen W, et al. Spatial-temporal [(18)F]FDG-PET features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:1375–82.
16. Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, Conrad EU. Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J Nucl Med.* 2008;49:1973–9.
17. Cook GJ, Yip C, Siddique M, et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med.* 2013;54:19–26.
18. Tixier F, Hatt M, Valla C, 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. Fried DV, Mawlawi O, Zhang L, et al. Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Value of FDG PET Quantitative Imaging Features Combined with Clinical Prognostic Factors. *Radiol.* 2015:142920.
20. Cook GJ, O'Brien ME, Siddique M, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib: Heterogeneity of F-FDG Uptake at PET-Association with Treatment Response and Prognosis. *Radiol.* 2015:141309.
21. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, 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.* 2015;10:100.
22. Hatt M, Cheze-le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med.* 2011;52:1690–7.
23. Hatt M, Cheze le Rest C, Descourt P, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:301–8.
24. 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;38:663–72.
25. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging.* 1999;2:159–71.
26. Hatt M, Majdoub M, Vallieres M, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med.* 2015;56:38–44.
27. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit.* 2009;42:1162–71.
28. Haralick R, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1973;6:10–21.
29. Yu H, Caldwell C, Mah K, Mozeg D. Coregistered FDG PET/CT-based textural characterization of head and neck cancer for radiation treatment planning. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28:374–83.
30. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1989;19:1264–74.
31. Hamamoto Y, Sugawara Y, Inoue T, et al. Relationship between pretreatment FDG uptake and local control after stereotactic body radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer: the preliminary results. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:543–7.
32. Clarke K, Taremi M, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): is FDG-PET a predictor of outcome? *Radiother Oncol.* 2012;104:62–6.
33. Horne ZD, Clump DA, Vargo JA, et al. Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2014;9:41.
34. Chang JY, Liu H, Balter P, et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2012;7:152.
35. Vu CC, Matthews R, Kim B, Franceschi D, Bilfinger TV, Moore WH. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from (18)F-FDG PET/CT in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2013;34:959–63.
36. Coon D, Gokhale AS, Burton SA, Heron DE, Ozhasoglu C, Christie N. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of primary, recurrent, and metastatic lung tumors: the role of positron emission tomography/computed tomography-based treatment planning. *Clin Lung Cancer.* 2008;9:217–21.
37. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;56:229–34.
38. Satoh Y, Nambu A, Onishi H, et al. Value of dual time point F-18 FDG-PET/CT imaging for the evaluation of prognosis and risk factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Radiol.* 2012;81:3530–4.
39. Burdick MJ, Stephans KL, Reddy CA, Djemil T, Srinivas SM, Videtic GM. Maximum standardized uptake value from staging FDG-PET/CT does not predict treatment outcome for early-stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:1033–9.
40. Abelson JA, Murphy JD, Trakul N, et al. Metabolic imaging metrics correlate with survival in early stage lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Lung Cancer.* 2012;78:219–24.
41. Chen SJ, Cheng KS, Dai YC, et al. Quantitatively characterizing the textural features of sonographic images for breast cancer with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 2005;24(5):651–61.
42. Vaidya M, Creach MJ, Frye J, et al. Combined PET/CT image characteristics for radiotherapy tumor response in lung cancer. *Radiother Oncol.* 2012;102(2):239–45.

### 3.11 Travail original intitulé : « <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the *RAS* mutational status »

Notre second travail a étudié les relations entre l'analyse quantitative <sup>18</sup>F-FDG PET et le statut mutationnel *RAS* et *BRAF* dans une large population de 151 tumeurs rectales, tous stades confondus. Le premier objectif est une contribution à la compréhension des processus biologiques et génétiques responsables du signal métabolique des images <sup>18</sup>F-FDG PET. Le second est clinique et entre dans le cadre des traitements ciblés, la présence de mutations *RAS* dans les cancers colorectaux influençant en effet la prise en charge en particulier dans les formes métastatiques où en dépend la faisabilité d'un traitement par anticorps monoclonaux anti-EGFR [98, 411, 412]. La détection d'un pattern métabolique propre aux tumeurs mutées et non mutées pourrait aider à investiguer de manière non-invasive le statut mutationnel des tumeurs primitives et des métastases qui peut initialement être ou devenir différent, et dès lors potentiellement impacter l'efficacité du traitement [318, 319].

Les patients ont été inclus dans cette étude si le statut mutationnel de la tumeur rectale était connu ou si un échantillon pathologique sur lequel la recherche de mutations pouvait être réalisée était conservé à la bibliothèque universitaire. Pour la majorité des tumeurs rectales ici étudiées, le statut mutationnel n'avait préalablement pas été recherché ce qui a dès lors dû être fait à notre demande et en collaboration avec le service de Biologie hémato-oncologique (Dr Frédéric Lambert et Benjamin Koopmansch). Un large panel de codons a été exploré à la recherche de mutations *KRAS* (codons 12, 13, 61, 117 et 146), *NRAS* (codons 12, 13 et 61) et *BRAF* (codon 600).

De multiples études ont recherché à établir des relations entre l'analyse quantitative des images <sup>18</sup>F-FDG PET et la présence des mutations en particulier dans des néoplasies pulmonaires [336, 413-421] ou thyroïdiennes [422-426]. Dans le cadre des tumeurs colorectales, lorsque notre article a été publié 3 papiers s'étaient intéressés à ce sujet et présentaient des résultats discordants [427-429] et un 4e article est sorti simultanément [430]. En comparaison à ces travaux, nous avons étudié une population plus large de patients atteints exclusivement de tumeurs rectales, un plus vaste panel de codons pour la recherche de la mutation *KRAS*, la recherche de lien avec la mutation *NRAS* et enfin une plus large gamme de

paramètres de l'analyse quantitative  $^{18}\text{F}$ -FDG PET y compris la texture, ce qui était innovant dans cette indication. A notre connaissance, depuis la publication de notre travail, deux études ont exploré les relations entre les paramètres  $^{18}\text{F}$ -FDG PET conventionnels uniquement et la présence de mutations *KRAS* de néoplasies colorectales avec des résultats discordants, l'une montrant dans une population de stade IV les mêmes résultats que dans notre étude concernant le SUVmax [431] et la seconde ne trouvant aucune relation entre les paramètres PET et la présence de mutations *KRAS* dans une population de 55 patients [432].

Notre travail a montré que les tumeurs porteuses d'une mutation *KRAS* ou *NRAS* présentent un hypermétabolisme significativement plus intense que les tumeurs non mutées, dites *wild-type*. En effet, les tumeurs mutées arborent des SUVs significativement plus élevés, quelque soit le volume tumoral étudié, ce qui est en accord avec les résultats de 4 des 6 autres papiers de la littérature ayant jusqu'à ce jour traité du sujet, qui ont étudié les plus grandes populations de patients et semblent les plus robustes sur le plan méthodologique [427, 428, 430, 431]. Les paramètres volumiques étudiés, le MTV et la TLG, ne sont quant à eux pas différents entre les populations des tumeurs mutées et *wild-type*. Plusieurs paramètres d'hétérogénéité issus de l'histogramme d'intensité montrent des valeurs significativement différentes entre les 2 populations de tumeurs mais seule le SUV<sub>COV</sub>, qui quantifie simplement la distribution globale d'intensité au sein de la tumeur, le reste en analyses multivariées. Enfin, aucun des paramètres de l'analyse de la texture ne présente de valeur significativement différente entre les tumeurs mutées et celles non mutées. Aucune des tumeurs rectales étudiées dans notre série ne présentait de mutation *BRAF*, qui est en effet plus rarement retrouvée en comparaison aux tumeurs de localisation coliques [433, 434].

Le fait que les lésions mutées *RAS* sont plus hypermétaboliques suppose qu'elles sont plus faciles à visualiser, ce qui pourrait avoir un impact en particulier dans la détection de métastases. La mise en évidence au sein des tumeurs mutées *RAS* d'un hypermétabolisme plus intense et d'une hétérogénéité globale plus importante est également prometteuse dans l'idée d'une détermination non invasive du caractère muté de la tumeur primitive et surtout de ses métastases, parfois non accessibles à un geste biopsique et pouvant se différencier de leur tumeur primitive. Cependant, il existe un important chevauchement des valeurs des

paramètres des tumeurs mutées et non mutées dans notre population, ce qui a par la suite également été retrouvé par **Lee et al.** et **Cho et al.** pour le SUVmax [430, 431] et qui ne permet pas de pouvoir les utiliser isolément en routine clinique comme outil discriminant. Dans l'objectif d'améliorer la discrimination non invasive entre les populations tumorales mutées et non mutées, il serait intéressant d'ultérieurement tester la combinaison de ces paramètres avec notamment d'autres paramètres issus des images PET (analyse fractale, ondelettes, ...) et/ou d'images de TDM ou de RMN.

L'article qui suit est paru dans le *British Journal of Radiology* en Juillet 2016 [435] et reproduit avec autorisation. Les matériels supplémentaires de l'article sont situés dans les annexes 1, 4 et 5 de ce manuscrit.





Received:  
7 March 2016Revised:  
25 April 2016Accepted:  
4 May 2016<http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20160212>

Cite this article as:

Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, Jodogne S, Kustermans G, Hatt M, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the *RAS* mutational status. *Br J Radiol* 2016; **89**: 20160212.

## FULL PAPER

 **$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the *RAS* mutational status****<sup>1</sup>PIERRE LOVINFOSSE, MD, <sup>2</sup>BENJAMIN KOOPMANSCH, PhD, <sup>2</sup>FREDERIC LAMBERT, MD, <sup>3</sup>SÉBASTIEN JODOGNE, PhD, <sup>4</sup>GAELE KUSTERMANS, PhD, <sup>5</sup>MATHIEU HATT, PhD, <sup>5</sup>DIMITRIS VISVIKIS, PhD, <sup>6</sup>LAURENCE SEIDEL, MSc, <sup>7</sup>MARC POLUS, MD, <sup>6</sup>ADELIN ALBERT, PhD, <sup>4</sup>PHILIPPE DELVENNE, MD, PhD and <sup>1</sup>ROLAND HUSTINX, MD, PhD**<sup>1</sup>Nuclear Medicine and Oncological Imaging Division, Medical Physics Department, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium<sup>2</sup>Center for Human Genetic, Molecular Haemato-Oncology Unit, UniLab Lg, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium<sup>3</sup>Department of Medical Physics, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium<sup>4</sup>Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium<sup>5</sup>LaTIM, INSERM UMR 1101, IBSAM, University of Brest, France<sup>6</sup>Department of Biostatistics and Medico-economic Information, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium<sup>7</sup>Department of Gastro-enterology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Belgium

Address correspondence to: Dr Pierre Lovinfosse

E-mail: [pierre.lovinfosse@chu.ulg.ac.be](mailto:pierre.lovinfosse@chu.ulg.ac.be)

**Objective:** Treating metastatic colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies is recommended only for patients whose tumour does not harbour mutations of *KRAS* or *NRAS*. The aim of this study was to investigate the biology of rectal cancers and specifically to evaluate the relationship between fluorine-18 fludeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) positron emission tomography (PET) intensity and heterogeneity parameters and their mutational status.

**Methods:** 151 patients with newly diagnosed rectal cancer were included in this retrospective study. All patients underwent a baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT within a median time interval of 27 days of tumour tissue sampling, which was performed before any treatment. Standardized uptake values (SUVs), volume-based parameters and texture analysis were studied. We retrospectively performed *KRAS* genotyping on codons 12, 13, 61, 117 and 146, *NRAS* genotyping on codons 12, 13 and 61 and *BRAF* on codon 600. Associations between PET/CT parameters and the mutational status were assessed using univariate and multivariate analysis.

**Results:** 83 (55%) patients had an *RAS* mutation: 74 *KRAS* and 9 *NRAS*, while 68 patients had no mutation (wild-type

tumours). No patient had *BRAF* mutation. First-order features based on intensity histogram analysis were significantly associated with *RAS* mutations: maximum SUV ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) ( $p$ -value = 0.002), mean SUV ( $p$ -value = 0.006), skewness ( $p$ -value = 0.049), SUV standard deviation ( $p$ -value = 0.001) and SUV coefficient of variation ( $\text{SUV}_{\text{COV}}$ ) ( $p$ -value = 0.001). Both  $\text{SUV}_{\text{COV}}$  and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  showed an area under the curve of 0.65 with sensitivity of 56% and 69%, respectively, and specificity of 64% and 52%, respectively. None of the volume-based (metabolic tumour volume and total lesion glycolysis), nor local or regional textural features were associated with the presence of *RAS* mutations.

**Conclusion:** Although rectal cancers with *KRAS* or *NRAS* mutations display a significantly higher glucose metabolism than wild-type cancers, the accuracy of the currently proposed quantitative metrics extracted from  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is not sufficiently high for playing a meaningful clinical role.

**Advances in knowledge:** *RAS*-mutated rectal cancers have a significantly higher glucose metabolism. However, the accuracy of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT quantitative metrics is not as such as the technique could play a clinical role.

## INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cause of cancers worldwide in both males and females.<sup>1</sup> In terms of mortality, it ranks third in the USA and fourth in the world.<sup>1,2</sup> CRC usually develops from adenomatous polyps and results from a succession of genetic alterations, leading to inactivation of tumour suppressor genes and DNA repair genes and activation of oncogenes.<sup>3,4</sup> The *RAS*-*RAF*-*MAPK* pathway is one of the main intracellular signalling roads that

activate the growth and division cell mechanisms, a cascade triggered by the binding of the epidermal growth factor on its membrane epidermal growth factor receptor (EGFR).<sup>5</sup> Downstream in the cascade, *RAS* proteins are essential for intracellular signal transmission. Mutations of the genes that encode *KRAS* and *NRAS*, described in about 30–40% and 10% of CRC, respectively, are responsible for the constitutive activation of this pathway independently of EGFR binding.<sup>6–12</sup> Thus, targeted treatments with anti-EGFR



monoclonal antibodies (cetuximab and panitumumab) are recommended only for metastatic patients whose tumours do not harbour mutations of *KRAS* or *NRAS*, also called “wild-type” tumours (WT).<sup>6,13–15</sup> Furthermore, *RAS* and *RAF* mutations are known to be mutually exclusive and seem to have the same tumorigenic effects.<sup>16</sup>

Several studies have explored the association between the tumoral metabolism evaluated by fluorine-18 fludeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) positron emission tomography (PET) and the presence of mutations in various types of cancers, including thyroid cancer,<sup>17,18</sup> lung cancer<sup>19–24</sup> and CRC,<sup>25–27</sup> but with conflicting results. The aim of the present study was to clarify in a large cohort the overall concordance rate between the most common CRC mutations influencing the therapeutic strategy and the glucose metabolism and thus investigate whether <sup>18</sup>F-FDG PET/CT could play a role in the prediction of the mutational status of rectal cancers in clinical routine.

## METHODS AND MATERIALS

All procedures were performed in accordance with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study to use rectal cancer biopsies.

This retrospective study was approved by the ethics committee of our institution under protocol B707201420492. 151 patients with newly diagnosed rectal or rectosigmoid junction cancers diagnosed between September 2009 and January 2014 were included in the study. The median age was 66 years (range: 32–92 years), and there were 95 males and 56 females. According to the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer staging classification, there were 7 (4.6%) patients with Stage I, 16 (10.6%) patients with Stage II, 99 (65.6%) patients with Stage III and 29 (19.2%) patients with Stage IV disease.

### Mutational status analysis

All sample specimens analyzed were retrieved from the biobank of our institution, where they were kept for scientific research after patients provided their informed consent. These samples were obtained prior to any treatment from biopsies in 144 patients and from surgical resections in 7 patients. Each formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumour tissue section was assessed by a fully trained pathologist, who confirmed the diagnosis and the histological type of rectal cancer and ensured that the tissue sections used for DNA extraction were significantly infiltrated by the tumour, according to the threshold of detection of our genotyping test. DNA was extracted from FFPE tumour tissue sections using a Maxwell® 16 FFPE Plus LEV DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI). PCR and pyrosequencing were performed for *KRAS* (codons 12, 13, 61, 117 and 146), *NRAS* (codons 12, 13 and 61) and *BRAF* (codon 600). For *KRAS* codons 12 and 13 and *BRAF* codon 600, previously described methods were used.<sup>28,29</sup> All other “positions” (codons) were screened following a home-made genotyping procedure, described in the [supplementary material](#). For each patient, positions were tested in a stepwise manner

according to their prevalence until a first mutation was found. We then stopped the screening.

### Fluorine-18 fludeoxyglucose positron emission tomography/CT acquisition

All patients underwent <sup>18</sup>F-FDG PET/CT before any treatment for tumoral staging or target volume delineation, within a median time interval of 27 days (range: 1–87 days) of the sample. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT was acquired at our institution on two cross-calibrated three-dimensional combined PET/CT scanners (Philips Medical Systems, Cleveland, OH), 70 ± 15 min after the injection of 282 ± 54 Mbq of <sup>18</sup>F-FDG. Patients fasted for at least 6 h before the injection, and median glycaemia was 101 mg dl<sup>-1</sup>. A low-dose CT (5-mm slice thickness; tube voltage: 120 kV; and tube current–time product: 50–80 mAs depending on the patient weight) was performed without the injection of the i.v. contrast agent, followed by the PET emission scan of 90 s per bed position performed from the upper thigh to the base of the skull. Images were reconstructed on a 144 × 144 matrix, leading to voxels of 4 × 4 × 4 mm<sup>3</sup>, using an iterative list mode time-of-flight algorithm and corrections for attenuation, dead time, random and scatter events were applied. There was no change of scan protocol during the period of patient inclusion.

### Fluorine-18 fludeoxyglucose positron emission tomography/CT analysis

Only the primary lesion was included in the analysis, which was performed by an experienced nuclear physician unaware of the mutational status and the patient outcome. A volume of interest (VOI) was drawn manually around the tumour and special care was given to avoid the inclusion of other structures, particularly the bladder and adjacent lymph nodes. An automatic segmentation was performed inside these VOIs using a fuzzy locally adaptive Bayesian algorithm.<sup>30–32</sup> Metabolic tumour volume (MTV), maximum standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>) and mean SUV (SUV<sub>mean</sub>) were measured inside these segmented VOIs, and the total lesion glycolysis (TLG) was calculated according to the formula: TLG = SUV<sub>mean</sub> × MTV.<sup>33</sup>

Several textural features were studied to provide a measure of tumour heterogeneity, using a home-made software implemented with the cross-platform Python language. The algorithms used to measure these parameters are given in the [supplementary data](#). We used a quantization into 64 grey levels for all the analyses, as previously recommended.<sup>34</sup> We calculated several first-order features based on histogram analysis, which identifies the intensity distribution on the original image: SUV<sub>min</sub>, SUV<sub>max</sub>, mean SUV<sub>mean</sub>, SUV standard deviation (SUV<sub>sd</sub>), SUV coefficient of variation (SUV<sub>cov</sub>), skewness and excess kurtosis. Local features were measured using grey-level co-occurrence or with neighbourhood intensity difference matrices. Grey-level co-occurrence quantifies the relationships between pairs of voxels, providing several second-order textural features. We considered angular second moment, contrast, entropy, correlation, homogeneity and dissimilarity.<sup>35–37</sup> Neighbourhood intensity difference matrices quantifies the differences between each voxel and its 27 neighbours, providing several other second-order textural features: coarseness, contrast acquired with neighbourhood intensity difference matrices (contrast<sub>NGTDM</sub>) and busyness.<sup>35,38</sup>



Finally, we included two regional textural features calculated in the intensity-size-zone matrix that study characteristics of homogeneous zones: intensity variability and size-zone variability.<sup>35</sup>

#### Statistical analysis

Results were expressed as mean and standard deviation. The Spearman correlation coefficient was used to measure the relation between two parameters. For each parameter, we compared the three groups (*KRAS* mutated, *NRAS* mutated and WT) by the non-parametric Kruskal-Wallis test. The same test was used to look for associations between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT parameters and the presence of mutations (*RAS*-mutated tumours vs WT). We then performed the same analysis focusing on a subgroup of tumours with an MTV >10 cm<sup>3</sup>. We then carried out a stepwise multivariate logistic regression analysis including only parameters with univariate *p*-values ≤ 0.2. For significant parameters associated with the presence of any mutations, we determined the optimal cut-off maximizing the couple sensibility/specificity using receiver-operating characteristic analysis. Finally, we searched whether the mutation rate was different between rectal and rectosigmoid locations, using Fisher's exact test.

Results were considered statistically significant at the 5% critical level (*p*-value < 0.05). All statistical analyses were carried out using the SAS® statistical package v. 9.4 (SAS Institute Inc., NC).

#### RESULTS

151 patients with 151 rectal cancers were included in the study. We were able to detect a mutation in 83 (55%) patients (*KRAS*: *n* = 74; *NRAS*: *n* = 9; and *BRAF*: *n* = 0), while 68 patients were considered as wild type. *KRAS* mutations were found on codons 12 (*n* = 51), 13 (*n* = 13), 61 (*n* = 5), 117 (*n* = 1) and 146 (*n* = 4) and *NRAS* mutations were found on codons 12 (*n* = 2), 13 (*n* = 4) and 61 (*n* = 3). There was no difference of mutation rate between rectal (65 WT/75 *RAS*-mutated) and rectosigmoid (4 WT/8 *RAS*-mutated) locations (*p*-value = 0.55). We did not detect any patient with a *BRAF* mutation in codon 600. Clinical features are summarized in Table 1 and all the <sup>18</sup>F-FDG PET/CT parameters results are shown in Table 2.

The SUV<sub>min</sub> (*p*-value = 0.005), SUV<sub>max</sub> (*p*-value = 0.002), SUV<sub>mean</sub> (*p*-value = 0.006), skewness (*p*-value = 0.049), SUV<sub>sd</sub> (*p*-value = 0.001) and SUV<sub>cov</sub> (*p*-value = 0.001) were significantly higher in rectal tumours with *RAS* mutation than in WT (Figure 1). The volume-based parameters and the other textural analysis features were not associated with the presence of any kind of mutation. No significant difference was found between the two populations in terms of age (*p*-value = 0.76), gender (*p*-value = 0.50), T stage (*p*-value = 0.07), N stage (*p*-value = 0.75), metastatic disease (*p*-value = 0.68) or tumoral stage (*p*-value = 0.96). These results are presented in Table 3. The multivariate analysis showed that only SUV<sub>cov</sub> was

Table 1. Study patient characteristics

Characteristics	Entire cohort <i>N</i> = 151	Mutated <i>N</i> = 83 (55%)	Wild type <i>N</i> = 68 (45%)
Age (years)	65.8 ± 11.7	66.0 ± 11.9	65.4 ± 11.7
Gender M/F	95/56 (62.9/37.1%)	50/33 (60.2/39.8%)	45/23 (66.2/33.8%)
T stage			
T1	5 (3.3%)	0 (0.0%)	5 (7.4%)
T2	25 (16.6%)	16 (19.3%)	9 (13.2%)
T3	111 (73.5%)	62 (74.7%)	49 (72.1%)
T4	10 (6.6%)	5 (6.0%)	5 (7.4%)
N stage			
N0	23 (15.2%)	12 (14.5%)	11 (16.2%)
N1	85 (56.3%)	49 (59%)	36 (52.9%)
N2	43 (28.5%)	22 (26.5%)	21 (30.9%)
M stage			
M0	122 (80.8%)	66 (79.5%)	56 (82.4%)
M1	29 (19.2%)	17 (20.5%)	12 (17.6%)
Stage			
I	7 (4.6%)	4 (4.8%)	3 (4.4%)
II	16 (10.6%)	8 (9.6%)	8 (11.8%)
III	99 (65.6%)	54 (65.1%)	45 (66.2%)
IV	29 (19.2%)	17 (20.5%)	12 (17.6%)

F, female; M, male.

There was no significant difference between mutated and wild-type groups for any of these parameters.

Table 2. Fluorine-18 fludeoxyglucose positron emission tomography intensity, volume-based and textural analysis feature results ( $n = 151$ )

Parameters	Mean	SD	Min	Max
SUV <sub>min</sub>	5.4	2.5	1.3	19.9
SUV <sub>max</sub>	16.0	8.2	3.8	51.1
SUV <sub>mean</sub>	8.8	4.3	2.7	33.8
Skewness	0.63	0.28	0.04	1.72
SUV <sub>sd</sub>	2.3	1.3	0.5	8.3
Excess kurtosis	-0.14	0.82	-1.24	4.40
SUV <sub>cov</sub>	0.26	0.03	0.18	0.33
MTV (cm <sup>3</sup> )	29.9	25.3	2.9	139.1
TLG	262.9	244.6	10.5	1644.8
ASM	0.0036	0.0031	0.0008	0.0223
Contrast	289.1	111.3	80.4	735.3
Entropy	5.95	0.66	3.83	7.38
Correlation	0.33	0.12	0.02	0.60
Homogeneity	0.15	0.03	0.10	0.24
Dissimilarity	13.2	2.8	6.7	22.0
Coarseness	5.08	1.40	1.55	9.49
Contrast <sub>NGTDM</sub>	1.30	1.02	0.22	9.04
Busyness	0.11	0.08	0.03	0.45
Intensity variability	11.3	10.2	2.0	61.3
Size-zone variability	0.0046	0.0037	0.0004	0.0238

ASM, angular second moment; cm<sup>3</sup>, cubic centimetres; contrast<sub>NGTDM</sub>, contrast acquired with neighbourhood intensity difference matrices; Max, maximum; Min, minimum; MTV, metabolic tumour volume; SD, standard deviation; SUV<sub>cov</sub>, standardized uptake value coefficient of variation; SUV<sub>max</sub>, maximum SUV; SUV<sub>mean</sub>, mean SUV; SUV<sub>min</sub>, minimum SUV; SUV<sub>sd</sub>, SUV standard deviation; TLG, total lesion glycolysis.

significantly associated with the presence of mutations ( $p$ -value < 0.001 for tumoral stage).

Considering *KRAS* and *NRAS* mutations, there was no difference in terms of age ( $p$ -value = 0.59), gender ( $p$ -value = 0.99), T stage ( $p$ -value = 0.19), N stage ( $p$ -value = 0.23), metastatic disease ( $p$ -value = 0.99) and tumoral TNM stage ( $p$ -value = 0.82). Intensity, volume-based and textural features were also similar between these two groups of mutated rectal cancers.

The same analyses were then performed including only the lesions with MTV >10 cm<sup>3</sup> ( $n = 128$ ). In this population, SUV<sub>max</sub> ( $p$ -value = 0.033), skewness ( $p$ -value = 0.014), SUV<sub>sd</sub> ( $p$ -value = 0.033) and SUV<sub>cov</sub> ( $p$ -value = 0.003) remained higher in *RAS*-mutated than in WT tumours. Only SUV<sub>min</sub> and SUV<sub>mean</sub> were not significantly different on *RAS*-mutated tumours. All the volume-based and the other textural features were similar between groups ( $p$ -value > 0.05). These results are presented in Table 4.

The area under the curve (AUC) was obtained for the parameters that stood out in the univariate analysis. SUV<sub>cov</sub> was the feature with the highest AUC (0.65) and presented a sensitivity and specificity of 56% and 64%, respectively, for

a cut-off of 0.25. SUV<sub>max</sub> had an AUC of 0.65 and sensibility and specificity of 69% and 52%, respectively, for a cut-off of 15.5.

#### Correlations among positron emission tomography parameters

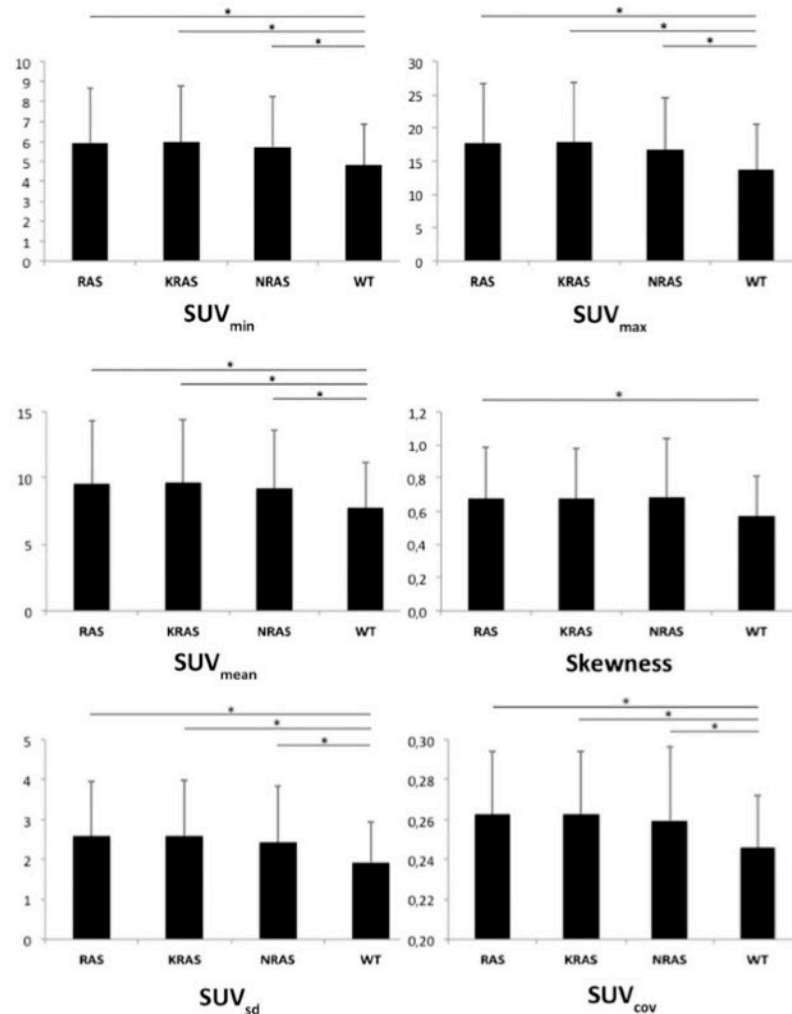
Several PET parameters were correlated with each other, and the Spearman's correlation coefficients are listed in the supplementary data.

#### DISCUSSION

Determination of the *RAS* and *BRAF* mutational status of CRC is essential in the management of metastatic diseases, as the presence of one of these mutations forbids treatment with anti-EGFR monoclonal antibodies. There is currently no definite answer with regard to the relationship between <sup>18</sup>F-FDG uptake and mutational status of CRC. In a population of 121 patients with colon or rectal cancers, Chen et al<sup>25</sup> showed that SUV<sub>max</sub> and TW40% (PET tumour width determined on a segmented volume obtained using a threshold of 40% of the SUV<sub>max</sub>) were predictors of *KRAS* mutations in exon 2 (codons 12 and 13), while MTV and TLG were not. In a subgroup of rectal cancers, however, only TW40% was significantly higher in the mutant group, not SUV<sub>max</sub>. Kawada et al<sup>26</sup> studied a population of



Figure 1. Means and standard deviation of minimum standardized uptake value ( $\text{SUV}_{\min}$ ), maximum SUV ( $\text{SUV}_{\max}$ ), mean SUV ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ), skewness, SUV standard deviation ( $\text{SUV}_{\text{sd}}$ ) and coefficient of variation ( $\text{SUV}_{\text{cov}}$ ) for *RAS*-mutated tumours, *KRAS*-mutated tumours, *NRAS*-mutated tumours and wild-type tumours (WT) ( $n = 151$ ). \* indicates the significant difference between groups and WT.



51 patients with colon and rectal cancers independently of the location, looking for the mutation of *KRAS* exon 2 and *BRAF*. They showed that  $\text{SUV}_{\max}$  and tumour/liver activity ratio were significantly higher in the mutants group than in the wild-type group ( $\text{SUV}_{\max} 17.3 \pm 7.1$  vs  $12.1 \pm 5.7$ ). Finally, Krikelis et al<sup>27</sup> did not find any correlation between  $\text{SUV}_{\max}$  and *KRAS* exon 2 mutation in a group of 44 patients with metastatic CRC. However,  $\text{SUV}_{\max}$  was measured in the metastasis with the highest  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake, whereas the *KRAS* status was analyzed in the primary cancer. The mutational status between the primary tumour and the metastatic lesions may be different in up to 36%<sup>39</sup> even though a recent meta-analysis showed a high concordance rate between *KRAS* status of primary and corresponding metastasis. 9% of patients with WT primary tumour who received treatment had mutant *KRAS* metastasis, whereas 11.3% of the patients with mutant *KRAS* primary tumour had WT metastasis and did not receive treatment.<sup>40</sup> The development

of non-invasive techniques that would allow determining the mutational status of metastasis is consequently all the more a real challenge to personalized cancer treatment. Recently, Kawada et al<sup>41</sup> showed that metastatic lesions of CRC had a higher  $\text{SUV}_{\max}$  when they were *KRAS* mutated. However, this was observed in lesions >10 mm ( $p$ -value = 0.03), and there was no difference when the series included smaller lesions. They found that an  $\text{SUV}_{\max}$  cut-off of 6.0 conferred the best accuracy with an area under the curve of 0.70 and sensitivity and specificity of 68% and 74%, respectively.

Our analysis was not limited to the  $\text{SUV}_{\max}$  as in most related studies. We also evaluated volume-based parameters (MTV and TLG) and several textural features, which have been shown to be robust and reproducible,<sup>42,43</sup> and have provided encouraging results as predictive or prognostic factors for various types of cancers.<sup>34,35,44–46</sup> Our results showed that mutated rectal cancers

Table 3. Parameter distributions according to RAS-mutated status ( $n = 151$ )

Parameters	Wild type ( $n = 68$ )	RAS mutated ( $n = 83$ )	KRAS mutated ( $n = 74$ )	NRAS mutated ( $n = 9$ )
Age	65.4 ± 11.7	66.0 ± 11.9	66.3 ± 11.9	63.9 ± 13.0
Gender (M/F)	66%/34%	60%/40%	61%/39%	56%/44%
Stage I/II/III/IV	4%/12%/66%/18%	5%/10%/65%/20%	5%/11%/62%/22%	0%/0%/89%/11%
SUV <sub>min</sub>	4.81 ± 2.05	5.94 ± 2.75 <sup>a</sup>	5.97 ± 2.79 <sup>a</sup>	5.73 ± 2.53 <sup>a</sup>
SUV <sub>max</sub>	13.74 ± 6.77	17.80 ± 8.83 <sup>a</sup>	17.93 ± 8.98 <sup>a</sup>	16.73 ± 7.93 <sup>a</sup>
SUV <sub>mean</sub>	7.73 ± 3.43	9.61 ± 4.70 <sup>a</sup>	9.66 ± 4.77 <sup>a</sup>	9.22 ± 4.40 <sup>a</sup>
Skewness	0.57 ± 0.24	0.68 ± 0.31 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.30 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.36 <sup>a</sup>
SUV <sub>sd</sub>	1.93 ± 1.00	2.58 ± 1.38 <sup>a</sup>	2.60 ± 1.39 <sup>a</sup>	2.45 ± 1.40 <sup>a</sup>
Excess kurtosis	-0.27 ± 0.63	-0.03 ± 0.93	-0.05 ± 0.91	0.07 ± 1.21
SUV <sub>cov</sub>	0.25 ± 0.03	0.26 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.26 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.26 ± 0.04 <sup>a</sup>
MTV (cm <sup>3</sup> )	31.7 ± 28.3	28.4 ± 22.7	29.5 ± 23.6	19.3 ± 7.8
TLG	254.5 ± 265.1	269.9 ± 227.9	282.6 ± 237.3	165.6 ± 70.0
ASM	0.0035 ± 0.0026	0.0036 ± 0.0034	0.0036 ± 0.0035	0.0040 ± 0.0026
Contrast	282.2 ± 99.8	294.7 ± 120.2	293.9 ± 119.6	301.3 ± 132.8
Entropy	5.96 ± 0.67	5.93 ± 0.66	5.96 ± 0.67	5.73 ± 0.53
Correlation	0.33 ± 0.12	0.32 ± 0.13	0.32 ± 0.13	0.31 ± 0.12
Homogeneity	0.153 ± 0.024	0.153 ± 0.027	0.153 ± 0.027	0.153 ± 0.031
Dissimilarity	13.11 ± 2.55	13.32 ± 2.95	13.29 ± 2.93	13.51 ± 3.29
Coarseness	5.28 ± 1.53	4.91 ± 1.27	4.92 ± 1.27	4.83 ± 1.39
Contrast <sub>NGTDM</sub>	1.22 ± 0.70	1.37 ± 1.23	1.36 ± 1.24	1.48 ± 1.14
Busyness	0.103 ± 0.071	0.122 ± 0.081	0.13 ± 0.08	0.08 ± 0.04
Intensity variability	11.26 ± 10.51	11.29 ± 9.92	11.76 ± 10.36	7.43 ± 3.36
Size-zone variability	0.0046 ± 0.0034	0.0046 ± 0.0040	0.0045 ± 0.0041	0.0051 ± 0.0033

ASM, angular second moment; cm<sup>3</sup>, cubic centimetres; contrast<sub>NGTDM</sub>, contrast acquired with neighbourhood intensity difference matrices; F, female; M, male; MTV, metabolic tumour volume; SUV<sub>cov</sub>, standardized uptake value of coefficient of variation; SUV<sub>max</sub>, maximum SUV; SUV<sub>mean</sub>, mean SUV; SUV<sub>min</sub>, minimum SUV; SUV<sub>sd</sub>, SUV standard deviation; TLG, total lesion glycolysis.

<sup>a</sup> $p$ -value < 0.05 in comparison with wild-type tumours.

have a significantly higher glucose metabolism than WT. All the intensity features of the lesions were significantly higher when a mutation was present, regardless of the tumour size. All quantitative measurements are affected by the partial volume effect according to the lesion size and the system resolution. Furthermore, considering the textural features, a significant relationship exists with the volume, but it has been suggested that above the threshold of 10 cm<sup>3</sup>, they provide additional information compared with MTV.<sup>34</sup> We thus analyzed the larger lesions, *i.e.* with an MTV superior to 10 cm<sup>3</sup>, and the results were quite similar except for SUV<sub>min</sub> and SUV<sub>mean</sub>, which became irrelevant. Our results confirm the significant correlations and the trend observed in previously studies but in a larger and more homogeneous population of 151 patients with only rectal and rectosigmoid junction cancers. In particular, SUV<sub>cov</sub>, defined as SUV<sub>sd</sub> divided by SUV<sub>mean</sub>, was the only feature significantly associated with presence of the mutations from a multivariate standpoint. The coefficient of variation is one the most basic element of tumour heterogeneity expressing the

variability of <sup>18</sup>F-FDG uptake in the entire tumour based on intensity histogram, which is quite simple to measure using routine software. SUV<sub>cov</sub> seems to have an important place in rectal cancers. Interestingly enough, Bundschuh et al<sup>47</sup> showed that SUV<sub>cov</sub> at baseline was the best parameter to predict response to neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. A recent publication confirms the significant association between the <sup>18</sup>F-FDG PET textural analysis and the tumoral regression of locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment, but without studying the SUV<sub>cov</sub> specifically.<sup>48</sup>

Our analysis was limited to PET quantitative metrics. Image-derived features extracted from other modalities (CT, dynamic contrast-enhanced CT and MRI) may have clinical value in rectal cancer.<sup>49</sup> In addition, it was recently shown that extracting and combining features from both PET and CT components of PET/CT could provide additional value<sup>50</sup> and such an approach may be explored in the present cohort in a future work.



Table 4. Parameter distributions according to RAS-mutated status for lesions with metabolic tumour volume (MTV) > 10 cm<sup>3</sup> (n = 128)

Parameters	Wild type (n = 56)	RAS mutated (n = 72)	KRAS mutated (n = 65)	NRAS mutated (n = 7)
Age	64.8 ± 10.8	66.8 ± 11.39	67.4 ± 11.1	60.5 ± 12.9
Gender (M/F)	70%/30%	65%/35%	66%/34%	57%/43%
Stage I/II/III/IV	0%/9%/71%/20%	1.5%/10%/65%/23.5%	1.5%/11%/63%/24.5%	0%/0%/86%/14%
SUV <sub>min</sub>	5.13 ± 2.07	5.95 ± 2.78	6.02 ± 2.85	5.30 ± 2.09
SUV <sub>max</sub>	14.82 ± 6.84	18.07 ± 9.00 <sup>a</sup>	18.36 ± 9.19 <sup>a</sup>	15.42 ± 6.91
SUV <sub>mean</sub>	8.29 ± 3.44	9.62 ± 4.77	9.75 ± 4.88	8.44 ± 3.70
Skewness	0.55 ± 0.24	0.69 ± 0.32 <sup>a</sup>	0.69 ± 0.31 <sup>a</sup>	0.67 ± 0.41 <sup>a</sup>
SUV <sub>sd</sub>	2.08 ± 1.02	2.57 ± 1.39 <sup>a</sup>	2.62 ± 1.42 <sup>a</sup>	2.11 ± 1.10
Excess Kurtosis	-0.30 ± 0.62	0.04 ± 0.98 <sup>a</sup>	0.02 ± 0.94 <sup>a</sup>	0.21 ± 1.36 <sup>a</sup>
SUV <sub>cov</sub>	0.25 ± 0.02	0.26 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.26 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.03 <sup>a</sup>
MTV (cm <sup>3</sup> )	36.8 ± 28.6	31.8 ± 22.5	32.8 ± 23.4	22.6 ± 4.5
TLG	300.5 ± 270.8	300.7 ± 228.9	313.1 ± 237.0	185.2 ± 58.2
ASM	0.0025 ± 0.0011	0.0026 ± 0.0010	0.0025 ± 0.0010	0.0028 ± 0.0005
Contrast	257.9 ± 80.9	260.5 ± 81.5	262.7 ± 83.6	239.8 ± 58.9
Entropy	6.18 ± 0.48	6.13 ± 0.43	6.15 ± 0.45	5.98 ± 0.19
Correlation	0.36 ± 0.10	0.35 ± 0.11	0.35 ± 0.11	0.36 ± 0.08
Homogeneity	0.160 ± 0.024	0.160 ± 0.024	0.160 ± 0.024	0.160 ± 0.025
Dissimilarity	12.54 ± 2.24	12.53 ± 2.24	12.58 ± 2.28	12.07 ± 1.89
Coarseness	5.65 ± 1.40	5.23 ± 1.00	5.20 ± 1.03	5.46 ± 0.66
Contrast <sub>NGTDM</sub>	0.99 ± 0.38	1.01 ± 0.38	1.02 ± 0.39	0.95 ± 0.25
Busyness	0.12 ± 0.07	0.13 ± 0.08	0.14 ± 0.083	0.09 ± 0.037
Intensity variability	12.96 ± 10.86	12.57 ± 10.06	13.00 ± 10.46	8.57 ± 2.86
Size-zone variability	0.0033 ± 0.0018	0.0034 ± 0.0016	0.0033 ± 0.0016	0.0036 ± 0.0009

ASM, angular second moment; cm<sup>3</sup>, cubic centimetres; contrast<sub>NGTDM</sub>, contrast acquired with neighbourhood intensity difference matrices; F, female; M, male; SUV<sub>cov</sub>, standardized uptake value of coefficient of variation; SUV<sub>max</sub>, maximum SUV; SUV<sub>mean</sub>, mean SUV; SUV<sub>min</sub>, minimum SUV; SUV<sub>sd</sub>, SUV standard deviation; TLG, total lesion glycolysis.  
<sup>a</sup>p-value < 0.05 in comparison with wild-type tumours.

Compared with previous studies that focused only on the codons 12 and 13, we investigated the presence of KRAS mutations on codons 61, 117 and 146, as well as NRAS mutations in codons 12, 13 and 61. Such mutations have recently been described in approximately 20% of KRAS exon-2 WT and they influence the response to targeted therapy in a similar fashion.<sup>12,15,51</sup> This explains the high rate of KRAS-mutated tumours in this study as compared with similar previous studies, but our results are concordant with the overall rate of RAS mutations recently described in a pooled analysis of randomized controlled trials in CRC.<sup>52</sup> The rate of RAS-mutated tumours was not significantly different between rectal and rectosigmoid locations, in agreement with the results of Yamauchi et al.<sup>53</sup> On the other hand, no BRAF mutation was observed in our population, which is not surprising considering that the mutation rate is significantly lower in rectal than in colon cancers.<sup>11,33</sup>

The absence of RAS mutation in metastatic CRC is associated with a better prognosis in association with the possibility to

efficiently treat those patients with cetuximab.<sup>6,7,9,10</sup> On the other hand, the prognostic value of baseline <sup>18</sup>F-FDG PET parameters in rectal cancer remains debated, whether it is for predicting the pathological response to neoadjuvant treatment or the survival.<sup>47,54-57</sup> Our population is rather large but nonetheless too heterogeneous in terms of stages and treatments to meaningfully assess survival. In any case, the trend towards higher metabolism in mutated tumours warrants further investigation in order to test whether the combination of the two parameters could improve patient prognostication in a more homogeneous group.

These results, although statistically significant, have little clinical relevance however, as we could not define an optimal cut-off value that would reliably differentiate mutated and non-mutated cancers. For the SUV<sub>max</sub>, the optimal cut-off was 15.5, with a sensitivity of 69% and a specificity of 52%, leading to major overlaps across groups. Consequently, we do not believe that <sup>18</sup>F-FDG PET/CT could play a clinical role for assessing the mutation status or even guide issue sampling.



## CONCLUSION

Although rectal cancers with *KRAS* or *NRAS* mutations display a significantly higher glucose metabolism than wild-type cancers,

the accuracy of currently available quantitative metrics extracted from  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is not as such as the technique could play a meaningful clinical role.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**: E359–86. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; **64**: 104–17. doi: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21220>
3. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: implications for molecular diagnosis. *Cancer* 2005; **104**: 2035–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21462>
4. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; **339**: 1546–58. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1235122>
5. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001; **37**(Suppl 4): S16–22.
6. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1757–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804385>
7. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 374–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.5906>
8. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5705–12. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.0786>
9. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1408–17. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>
10. Qiu LX, Mao C, Zhang J, Zhu XD, Liao RY, Xue K, et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 2781–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.05.022>
11. Russo AL, Borger DR, Szymonifka J, Ryan DP, Wo JY, Blaszkowsky LS, et al. Mutational analysis and clinical correlation of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014; **120**: 1482–90. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28599>
12. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; **26**: 13–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu378>
13. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1626–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116>
14. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1023–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305275>
15. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer [v. 2 (2016)]*. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
16. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002; **418**: 934. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/418934a>
17. Nagarajah J, Ho AL, Tuttle RM, Weber WA, Grewal RK. Correlation of BRAFV600E mutation and glucose metabolism in thyroid cancer patients: an  $^{18}\text{F}$ -FDG PET study. *J Nucl Med* 2015; **56**: 662–7. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.114.150607>
18. Yoon S, An YS, Lee SJ, So EY, Kim JH, Chung YS, et al. Relation between F-18 FDG uptake of PET/CT and BRAFV600E mutation in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**: e2063. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002063>
19. Na II, Byun BH, Kim KM, Cheon GJ, Choe du H, Koh JS, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis. *Lung Cancer* 2010; **67**: 76–80. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.010>
20. Huang CT, Yen RF, Cheng ME, Hsu YC, Wei PF, Tsai YJ, et al. Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma. *Med Oncol* 2010; **27**: 9–15. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-008-9160-1>
21. Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Labiano T, Vigil Diaz C, Lopez-Picazo JM, et al. Role of  $^{18}\text{F}$ FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; **41**: 2058–65. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-014-2833-4>
22. Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, Engelman JA, Shepard J-AO, Choi NC, et al. Role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2011; **16**: 319–26. doi: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0300>
23. Lee EY, Khong PL, Lee VH, Qian W, Yu X, Wong MP. Metabolic phenotype of stage IV lung adenocarcinoma: relationship with epidermal growth factor receptor mutation. *Clin Nucl Med* 2015; **40**: e190–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000000684>
24. Lee SM, Bae SK, Jung SJ, Kim CK. FDG uptake in non-small cell lung cancer is not an independent predictor of EGFR or KRAS mutation status: a retrospective analysis of 206 patients. *Clin Nucl Med* 2015; **40**: 950–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000000975>
25. Chen SW, Chiang HC, Chen WT, Hsieh TC, Yen KY, Chiang SF, et al. Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2014; **39**: 685–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000000481>
26. Kawada K, Nakamoto Y, Kawada M, Hida K, Matsumoto T, Murakami T, et al. Relationship between  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 1696–703. doi: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1909>



27. Krikelis D, Skoura E, Kotoula V, Rondogianni P, Pianou N, Samartzis A, et al. Lack of association between KRAS mutations and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in caucasian metastatic colorectal cancer patients. *Anticancer Res* 2014; **34**: 2571–9.
28. Ogino S, Kawasaki T, Brahmandam M, Yan L, Cantor M, Namgyal C, et al. Sensitive sequencing method for KRAS mutation detection by Pyrosequencing. *J Mol Diagn* 2005; **7**: 413–21. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60571-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60571-5)
29. Spittle C, Ward MR, Nathanson KL, Gimotty PA, Rappaport E, Brose MS, et al. Application of a BRAF pyrosequencing assay for mutation detection and copy number analysis in malignant melanoma. *J Mol Diagn* 2007; **9**: 464–71. doi: <http://dx.doi.org/10.2353/jmoldx.2007.060191>
30. Hatt M, Cheze-le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med* 2011; **52**: 1690–7. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.111.092767>
31. Hatt M, Cheze le Rest C, Descourt P, Dekker A, De Ruysscher D, Oellers M, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **77**: 301–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.018>
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; **38**: 663–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1688-6>
33. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999; **2**: 159–71. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1095-0397\(99\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1095-0397(99)00016-3)
34. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med* 2015; **56**: 38–44. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.114.144055>
35. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline <sup>18</sup>F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2011; **52**: 369–78. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.110.082404>
36. Haralick R, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 1973; **3**: 610–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/TSMC.1973.4309314>
37. Yu H, Caldwell C, Mah K, Mozeg D. Coregistered FDG PET/CT-based textural characterization of head and neck cancer for radiation treatment planning. *IEEE Trans Med Imaging* 2009; **28**: 374–83. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2008.2004425>
38. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern Syst* 1989; **19**: 1264–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1109/21.44046>
39. Albanese I, Scibetta AG, Migliavacca M, Russo A, Bazan V, Tomasino RM, et al. Heterogeneity within and between primary colorectal carcinomas and matched metastases as revealed by analysis of Ki-ras and p53 mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **325**: 784–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.111>
40. Mao C, Wu XY, Yang ZY, Threapleton DE, Yuan JQ, Yu YY, et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep* 2015; **5**: 8065. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/srep08065>
41. Kawada K, Toda K, Nakamoto Y, Iwamoto M, Hatano E, Chen F, et al. Relationship between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scans and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer. *J Nucl Med* 2015; **56**: 1322–7. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.160614>
42. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Pradier O, Visvikis D. Robustness of intratumour <sup>18</sup>F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; **40**: 1662–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2486-8>
43. Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 2012; **53**: 693–700. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.111.099127>
44. Cheng NM, Fang YH, Chang JT, Huang CG, Tsan DL, Ng SH, et al. Textural features of pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2013; **54**: 1703–9. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.119289>
45. Cook GJ, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A, et al. Are pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med* 2013; **54**: 19–26. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.107375>
46. Lovinfosse P, January ZL, Coucke P, Jodogne S, Bernard C, Hatt M, et al. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* Feb 2016. Epub ahead of print. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3314-8>
47. Bundschuh RA, Dinges J, Neumann L, Seyfried M, Zsótér N, Papp L, et al. Textural parameters of tumor heterogeneity in <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for therapy response assessment and prognosis in patients with locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 2014; **55**: 891–7. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.113.127340>
48. Bang JJ, Ha S, Kang SB, Lee KW, Lee HS, Kim JS, et al. Prediction of neoadjuvant radiation chemotherapy response and survival using pretreatment [(18)F]FDG PET/CT scans in locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **43**: 422–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3180-9>
49. De Cecco CN, Ganeshan B, Ciolina M, Rengo M, Meinel FG, Musio D, et al. Texture analysis as imaging biomarker of tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3-T magnetic resonance. *Invest Radiol* 2015; **50**: 239–45. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000116>
50. Desseroit MC, Visvikis D, Tixier F, Majdoub M, Perdriset R, Guillemin R, et al. Development of a nomogram combining clinical staging with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT image features in non-small-cell lung cancer stage I–III. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* Feb 2016. Epub ahead of print. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3325-5>
51. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; **101**: 715–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605177>
52. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, Gastanaga VM, Oliner KS, Hechmati G, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of

- randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2015; **51**: 1704–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.017>
53. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012; **61**: 847–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300865>
54. Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, Hildebrandt B, Ruf J, Gutberlet M, et al. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol* 2005; **15**: 1658–66.
55. Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C, et al. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2011; **22**: 650–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq433>
56. Lee SJ, Kim JG, Lee SW, Chae YS, Kang BW, Lee YJ, et al. Clinical implications of initial FDG-PET/CT in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; **71**: 1201–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-013-2114-0>
57. Sole CV, Calvo FA, Alvarez E, Peligros I, Garcia-Alfonso P, Ferrer C, et al. Clinical significance of VEGFR-2 and 18F-FDG PET/CT SUVmax pretreatment score in predicting the long-term outcome of patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; **40**: 1635–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2479-7>



### 3.12 Travail original intitulé : « FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer »

Notre dernier travail s'est intéressé à l'évaluation des capacités de l'analyse quantitative de l'imagerie  $^{18}\text{F}$ -FDG PET à détecter des profils de tumeurs rectales localement avancées au pronostic plus péjoratif en terme de survie et en terme de récurrence, ainsi qu'à l'évaluation de la prédiction de la réponse au traitement par radiochimiothérapie néoadjuvante pour une partie de la cohorte. Le choix de cette population de patients a été fait car la survie à 5 ans des LARC se situe aux alentours de 70 % [436] et que des efforts doivent donc être réalisés pour déterminer les tumeurs de moins bon pronostic afin d'optimiser leur prise en charge. Cette catégorie de tumeurs a également été choisie en raison d'une large disponibilité de patients à rétrospectivement inclure dans nos travaux de recherche grâce au fait que le  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT est utilisé comme outil de repérage du volume cible à traiter par radiothérapie.

Nous avons évalué les capacités de nombreux paramètres cliniques, pathologiques et de l'analyse quantitative PET à déterminer les patients porteurs d'un LARC dont l'OS, la DSS, la DFS sont les meilleures et les moins bonnes. De multiples articles ont exploré les capacités des paramètres conventionnels de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET réalisés avant, pendant ou après le traitement néoadjuvant à prédire les différents types de survie avec des résultats néanmoins discordants [437-440]. Lors de la parution de l'article lié à notre travail, seulement 2 publications avaient traité de l'analyse de l'hétérogénéité tumorale de l'imagerie PET dans ces indications, l'un d'entre eux ne tenant compte que de paramètres issus de l'histogramme d'intensité et non de la texture [376] et le second n'étudiant que la DFS et la réponse à la nCRT [377].

Les résultats de notre travail ont montré que de multiples paramètres cliniques et PET permettent de prédire la DSS et la DFS mais qu'un paramètre de l'analyse de la texture PET, le *coarseness*, est significativement corrélé aux 2 types de survie de manière isolée en analyse multivariée. Les SUVmax et SUVmean ne sont par contre prédictifs ni de la DSS ni de la DFS, ce qui est en concordance avec les résultats disponibles dans la littérature [439]. Le *coarseness* est un paramètre de l'analyse de la texture locale ayant déjà montré ses performances prédictives et pronostiques dans différents types de cancers [223, 225, 256, 333, 353, 360, 366, 367]. Ce paramètre présente une bonne répétabilité [231] mais sa valeur peut

fluctuer en fonction des paramètres de reconstruction de l'image, du ré-échantillonnage et de la méthode de segmentation. Dans le cadre des LARC, ce paramètre n'a néanmoins pas été étudié dans les trois autres publications portant sur le sujet et précédemment décrites dans ce manuscrit, ce qui ne nous permet pas de comparer nos résultats avec ceux d'une cohorte indépendante [376-378].

La réponse au traitement néoadjuvant est importante car elle peut influencer le geste chirurgical ainsi que le traitement postopératoire. Un bon nombre de publications ont déjà étudié la valeurs des paramètres  $^{18}\text{F}$ -FDG PET conventionnels à prédire la réponse au nCRT [439, 441-448], alors que seuls **Bang et al.** ont étudié la valeur de l'hétérogénéité de l'image PET pour cet objectif [377]. Dans notre travail, plusieurs paramètres  $^{18}\text{F}$ -FDG PET sont significativement associés avec une mauvaise réponse, mais parmi eux seule une TLG élevée reste significativement et isolément associée en analyse multivariée. Les SUVmax et SUVmean ne prédisent pas la réponse au nCRT, ce qui est en concordance avec la littérature [443]. Nous avons par ailleurs montré que la présence d'une mutation *RAS* est corrélée à une moins bonne réponse au traitement néoadjuvant, ce qui est débattu dans la littérature [449] mais qui concorde avec les résultats de 2 études récentes incluant un nombre plus important de patients [450, 451]. Enfin, aucun des paramètres étudiés ne permet de prédire une pCR, ce qui doit être interprété avec précaution compte tenu du faible taux de pCR dans notre série (6 patients sur les 66 patients traités par nCRT).

Ces résultats sont prometteurs dans l'objectif d'une médecine personnalisée car ils pourraient aider à déterminer précocement les patients nécessitant un traitement et un suivi plus intensifs, adapter le traitement néoadjuvant ou éventuellement permettre à certains patients jugés à moindre risque de bénéficier d'un allègement thérapeutique afin de limiter la toxicité et les coûts liés à ceux-ci. Ces résultats sont néanmoins préliminaires et nécessitent une confirmation au sein de cohorte indépendante, idéalement de manière prospective. Leur éventuel usage en clinique passera probablement par leur intégration au sein d'algorithmes décisionnels automatisés comprenant de nombreuses informations cliniques, pathologiques et iconographiques.

L'article qui suit est paru dans l'*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* en Mars 2018 [452] et reproduit dans ce manuscrit avec autorisation (License Number 4261480597523). Les matériels supplémentaires de l'article sont situés dans les annexes 1 et 6-10 de ce manuscrit.



# FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer

Pierre Lovinfosse<sup>1</sup> · Marc Polus<sup>2</sup> · Daniel Van Daele<sup>2</sup> · Philippe Martinive<sup>3</sup> · Frédéric Daenen<sup>4</sup> · Mathieu Hatt<sup>5</sup> · Dimitris Visvikis<sup>5</sup> · Benjamin Koopmansch<sup>6</sup> · Frédéric Lambert<sup>6</sup> · Carla Coimbra<sup>7</sup> · Laurence Seidel<sup>8</sup> · Adelin Albert<sup>8</sup> · Philippe Delvenne<sup>9</sup> · Roland Hustinx<sup>1</sup>

Received: 4 July 2017 / Accepted: 9 October 2017  
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

## Abstract

**Purpose** The aim of this study was to investigate the prognostic value of baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT textural analysis in locally-advanced rectal cancer (LARC).

**Methods** Eighty-six patients with LARC underwent <sup>18</sup>F-FDG PET/CT before treatment. Maximum and mean standard uptake values (SUVmax and SUVmean), metabolic tumoral volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), histogram-intensity features, as well as 11 local and regional textural features, were evaluated. The relationships of clinical, pathological and PET-derived metabolic parameters with disease-specific survival (DSS), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were assessed by Cox regression analysis. Logistic regression was used to predict the pathological response by the Dworak tumor regression grade (TRG) in the 66 patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT).

**Results** The median follow-up of patients was 41 months. Seventeen patients (19.7%) had recurrent disease and 18

(20.9 %) died, either due to cancer progression ( $n = 10$ ) or from another cause while in complete remission ( $n = 8$ ). DSS was 95% at 1 year, 93% at 2 years and 87% at 4 years. Weight loss, surgery and the texture parameter coarseness were significantly associated with DSS in multivariate analyses. DFS was 94 % at 1 year, 86 % at 2 years and 79 % at 4 years. From a multivariate standpoint, tumoral differentiation and the texture parameters homogeneity and coarseness were significantly associated with DFS. OS was 93% at 1 year, 87% at 2 years and 79% after 4 years. cT, surgery, SUVmean, dissimilarity and contrast from the neighborhood intensity-difference matrix (contrast<sub>NGTDM</sub>) were significantly and independently associated with OS. Finally, RAS-mutational status (*KRAS* and *NRAS* mutations) and TLG were significant predictors of pathological response to nCRT (TRG 3-4).

**Conclusion** Textural analysis of baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT provides strong independent predictors of survival in patients with LARC, with better predictive power than intensity- and

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3855-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Pierre Lovinfosse  
pierre.lovinfosse@chu.ulg.ac.be

<sup>1</sup> Division of Nuclear Medicine and Oncological Imaging, Department of Medical Physics CHU, University of Liège, B35 Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgium

<sup>2</sup> Department of Gastro-entology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium

<sup>3</sup> Division of Radiation Oncology, Department of Medical Physics, CHU and University of Liège, Liège, Belgium

<sup>4</sup> Department of Nuclear Medicine, Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Liège, Belgium

<sup>5</sup> LaTIM, INSERM UMR 1101, Brest, France

<sup>6</sup> Center for Human Genetic, Molecular Haemato-Oncology Unit, UniLab Liège, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium

<sup>7</sup> Department of Abdominal Surgery and Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium

<sup>8</sup> Department of Biostatistics and Medico-economic Information, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium

<sup>9</sup> Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgium



volume-based parameters. The utility of such features, especially coarseness, should be confirmed by larger clinical studies before considering their potential integration into decisional algorithms aimed at personalized medicine.

**Keywords**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT · Textural analysis · Tumor heterogeneity · Radiomics · Rectal cancer

## Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the second most common cancer in Europe [1]. Surgery is a standard modality in the management of locally-advanced rectal cancer (LARC), along with complementary treatments such as neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) and short-course radiation therapy [2]. The overall mortality of CRC has decreased by almost 50% compared to its historic peak, thanks to earlier detection and improved therapeutic management [2]. However, it remains high in LARC, with a 5-year survival rate around 70%, and there is a need to identify patients deserving more aggressive treatments and follow-up. Aiming at personalized medicine, it is of paramount importance to discern tumor characteristics that could help predict poor response to treatment and poor prognosis. Multiple studies have explored the potential prognostic value of clinical, biological, pathologic and radiologic features on survival outcomes in rectal cancer [2–5]. However, none of these features is presently integrated in the management of neoadjuvant treatment in LARC, except TNM staging [2]. Using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, several studies have tested metabolic intensity and volume-based parameters for predicting survival in LARC, whether performed before, during or after nCRT, with conflicting results [6–9].

The pathological response to preoperative treatment is established on surgical specimens using tumor regression grades (TRG), such as the Dworak score, that assess the degree of fibrosis and residual tumor [10]. A pathological complete response (pCR) is obtained in approximately 20% of the patients after nCRT. Numerous studies showed that patients with intermediate response or pCR had better overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) [11], although the clinical value of downstaging after nCRT as a reliable endpoint has been recently questioned [12]. Either way, early identification of good and poor responders to nCRT could help in adapting the therapeutic management. The search for predictive factors of response to nCRT has been the object of multiple studies, but currently without individualization of a robust factor [13, 14]. The recourse to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT parameters for predicting response to neoadjuvant treatment has also led to discordant results [15–17], although appears to be more effective when performed during and after nCRT than before the treatment is started [6, 15, 18–22].

Tumoral heterogeneity is one of the most important factors in resistance to treatment [23]. Radiomics, which includes texture analysis, is a high-throughput approach allowing clinicians to extract a large amount of quantitative data from images, and thus provides information which cannot be assessed visually but could be related to the tumor phenotype, including the spatial tumoral heterogeneity [24, 25]. The predictive value of textural analysis of baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT has been evidenced in several cancers, including oropharyngeal, esophageal and pulmonary cancers [26–31]. In rectal cancer, only two studies have explored the value of the heterogeneity of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT images, using histogram-intensity features [32] or textural parameters [33], as a prognostic factor of survival and a predictor of response to nCRT with promising results.

The aim of the present study was to evaluate the prognostic value of baseline textural features in LARC. We hypothesized that metabolic heterogeneity assessed by textural analysis is an independent prognostic factor of outcome in patients with LARC and a predictor of the pathological response to nCRT.

## Materials and methods

### Patients

This retrospective study was approved by the Ethics Committee of our institution. It included 98 patients with newly diagnosed stage III rectal cancer between November 2009 and January 2014. All patients had biopsy-proven rectal adenocarcinoma, including 4 patients with a mucinous variant. We kept for the statistical analyses 86 patients with a metabolic tumor volume (MTV) larger than 10 cc (mean age 66.4 y; range 38–89 y; 59 men, 27 women), as some textural features are strongly correlated with MTV, especially in small volumes [30]. As a result, textural features tend to lose their complementary value to volumes in these cases. According to the AJCC 7th Edition TNM classification, the cohort included 1 patient with cT1, 11 with cT2, 67 with cT3 and 7 with cT4. Fifty-nine patients were cN1 and 27 patients were cN2. No patient had metastatic disease.

Neoadjuvant treatment decision was based on the patients' initial staging and comorbidities in a multidisciplinary tumor board: 66 patients had a combined long-course CRT containing fluoropyrimidine-based chemotherapy, 9 had short-course radiotherapy, 1 had chemotherapy followed by CRT and 2 had no neoadjuvant therapy. Seventy-eight (91 %) patients underwent surgery (74 R0 / 4 R1). A conservative treatment was applied in 7 patients, including 6 older patients treated by CRT ( $n = 5$ ) or radiotherapy alone ( $n = 1$ ), with good or complete response on imaging, and a distant disease progression after initial CRT in one patient. All patients underwent the complete course of the planned treatment, except one patient



who died during CRT due to general complications of the neoplastic disease.

We recorded the following baseline clinical data: weight loss (at least 5 kg before the diagnosis), WHO performance status, CEA and CA 19-9 blood levels, tumoral differentiation, circumferential resection margin (CRM) on MRI, Kirsten rat sarcoma virus (*KRAS*) mutation (codons 12, 13, 61, 117 and 146), Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (*NRAS*) mutation (codons 12, 13 and 61) and RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B (*BRAF*) mutation (codon 600). Pathological data were recorded for surgical patients including, whenever available, perineural and lymphovascular invasion.

Patients' clinical characteristics are summarized in Table 1.

### <sup>18</sup>F-FDG PET/CT acquisition

Prior to any treatment, each patient underwent <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for tumor staging and target volume delineation. It was performed at a median time interval of 15 days before the first day of treatment (mean 20, range 4-118 days). <sup>18</sup>F-FDG PET/CT studies were acquired using 2 cross-calibrated PET/CT systems: a GEMINI TF Big Bore for 11 patients and a GEMINI TF 16 (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA) for 75 patients; 67 minutes (range 61-71 minutes) after intravenous injection of 282 MBq of <sup>18</sup>F-FDG (range 159-480 MBq; depending linearly on patient's weight with a minimum of 150 MBq and a maximum of 480 MBq). Patients fasted for at least 6h before the injection; the median glycemia was 94 mg/dl. A low dose CT (5 mm slice thickness; tube voltage: 120 kV and tube current-time product: 50 to 80 mAs depending on the patient's weight) was performed without injection of intravenous contrast agent, followed by a PET emission scan of 90 seconds per bed position (50% of overlapping) performed from the upper thigh to the base of skull. All images were acquired and reconstructed according to the European Association of Nuclear Medicine Research Limited (EARL) guidelines for both PET/CT systems. Images were reconstructed with standard 4x4x4 mm<sup>3</sup> voxels using iterative list mode time-of-flight algorithms and corrections for attenuation, dead-time, random and scatter events were applied, without post-reconstruction smoothing.

### <sup>18</sup>F-FDG PET/CT analysis

A volume of interest (VOI) was manually drawn around the rectal tumor by a nuclear medicine physician with 7 years of experience, unaware of the patient's outcome, who carefully avoided including lymph node or urinary activity in the VOI. The relevance of all manually delimited VOI was thus assessed before performing the automatic segmentation. An automatic segmentation was performed inside the volume using the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm

[34], which has been validated for accuracy, robustness and repeatability [35, 36]. Metabolic tumor volume (MTV), SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> were measured inside the segmented VOI, and the total lesion glycolysis (TLG) was calculated according to the formula:  $TLG = SUV_{mean} \times MTV$ .

The texture parameters were extracted from the FLAB-delineated tumor volumes using homemade software implemented with the cross-platform Python language. The algorithms used to obtain textural parameters are given in supplemental data 1. A linear quantization into 64 grays-levels for all 2<sup>nd</sup>- and 3<sup>rd</sup>-order textural features was used as previously suggested [30]. Six first-order features based on histogram analysis were measured identifying the intensity distribution on the original image: SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, SUV standard deviation (SUV<sub>sd</sub>), SUV coefficient of variation, skewness and excess kurtosis [26]. Local textural features were measured using the grey-level co-occurrence matrices (GLCM) that quantify the relationships between couples of voxels, giving the second-order features angular second moment (ASM), contrast<sub>GLCM</sub>, entropy, correlation, homogeneity and dissimilarity [27, 37, 38]. Other local features were obtained with neighborhood intensity-difference matrix (NGTDM) providing the textural features coarseness, contrast<sub>NGTDM</sub> and busyness, which describe the differences between each voxel and its neighbors [27, 29, 39]. Finally, two regional features were included based on the intensity-size-zone matrix that study characteristics of homogenous zones: intensity variability and size-zone variability [27].

### Study endpoints

The study endpoints were disease-specific survival (DSS), DFS, OS and, for the 66 patients with nCRT, the pathological response. OS and DSS were defined as the time between PET/CT and death and cancer-related death, respectively. DFS was defined as the time between PET/CT and disease recurrence. Follow-up of the patients was performed through clinical and imaging means, including thoracoabdominal CT scan and/or <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. Clinical and outcome data were collected retrospectively from the patient's medical records. Patients alive were censored at the time of the last clinical follow-up. Recurrence was defined by the formal progression of the treated lesion and/or by the occurrence of a new metastatic lesion. The pathological response was assessed using the Dworak tumor regression grade (TRG). TRG3 and TRG4 were considered as good responders, while TRG0, TRG1 and TRG2 as poor responders.

### Statistical analysis

Results were expressed as medians and range for quantitative variables while numbers and percentages were used for categorical findings. The Spearman correlation coefficient was



**Table 1** Clinical characteristics of patients expressed as number (%) of patients

Age (years)	Entire cohort (n = 86) 66 ± 11	Patients with nCRT (n = 66) 65 ± 9
Sex		
Male	59 (68.6)	47 (71.3)
Female	27 (31.4)	19 (28.7)
Weight loss	33 (38.4)	25 (37.9)
WHO PS		
0	42 (48.8)	34 (51.5)
1	39 (45.3)	29 (44.0)
2	5 (5.8)	3 (4.5)
CEA > 5 ng/ml	31 (36.5)	22 (33.3)
CA 19-9 > 37 U/ml	8 (13.3)	6 (9.1)
Abundant mucoid variant	4 (4.7)	4 (6.1)
Histological grade		
Well differentiated	9 (10.5)	7 (10.6)
Moderately differentiated	67 (77.9)	51 (77.3)
Poorly differentiated	10 (11.6)	8 (12.1)
Mutation		
Wild-type	39 (45.3)	28 (42.4)
KRAS-mutated	41 (47.7)	34 (51.6)
NRAS-mutated	6 (7)	4 (6)
BRAF-mutated	0 (0)	0 (0)
cT-Stage		
T1	1 (1.2)	1 (1.5)
T2	11 (12.8)	9 (13.6)
T3	67 (77.9)	51 (77.3)
T4	7 (8.1)	5 (7.6)
cN-Stage		
N1a	12 (14)	8 (12.1)
N1b	47 (54.7)	40 (60.6)
N2a	25 (29.1)	18 (27.3)
N2b	2 (2.3)	0 (0)
cTumoral Stage		
IIIa	10 (11.6)	8 (12.1)
IIIb	69 (80.2)	55 (83.4)
IIIc	7 (8.1)	3 (4.5)
MRI CRM ≤ 5 mm	72 (87.8)	55 (83.3)
Surgery	78 (90.7)	66 (100)
Lymphovascular invasion	15 (19.5 %; n = 77)	10 (15.4 %; n = 65)
Perineural invasion	5 (6.6 %; n = 76)	4 (6.2 %; n = 65)

None of the clinical parameters were significantly different between the two populations

used to measure the association between quantitative findings. To ease interpretation of potential predictors of OS, DSS, DFS and TRG, an optimal (Youden) cutoff was determined for each clinical and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET parameter by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Based on these cutoffs, parameters were dichotomized and tested separately using a univariate Cox Proportional Hazard (PH) regression model.

Then, all parameters with a  $P$ -value  $\leq 0.05$  were combined into a stepwise multivariate Cox PH model to identify those independently associated with survival. The Firth's penalized maximum likelihood bias reduction method was applied to Cox regression analysis to ensure finite estimates of the hazard ratio (HR). Kaplan-Meier survival curves were also compared by log-rank tests. In a similar way, stepwise logistic regression



analysis was used to predict the response to nCRT by dichotomized clinical and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET parameters. For both Cox and logistic multivariate regressions, the jackknife (leaving-one-out) method was applied to the stepwise selection procedure to assess the stability of the subset of variables selected.

Results were considered statistically significant at the 5% critical level ( $P < 0.05$ ). All statistical analyses were performed using the SAS statistical package (version 9.4).

## Results

The median follow-up time was 41 (range: 5-75) months. Of the 86 patients, 18 (20.9 %) died, either due to cancer progression ( $n = 10$ ) or from an entirely distinct cause in oncological remission ( $n = 8$ : 4 cardiovascular diseases, 2 infectious diseases, 1 other cancer and 1 cerebral hemorrhage). Patients with R1 resection did not differ from those with R0 resection in terms of DSS, DFS and TRG. The time interval between nCRT initiation and surgery was  $93 \pm 15$  days and it was not related to survival: DSS ( $P = 0.22$ ), DFS ( $P = 0.26$ ) and OS ( $P = 0.55$ ). In the 66 patients treated with nCRT, a good response to neoadjuvant treatment (TRG3-TRG4) was not associated with DSS ( $P = 0.34$ ) nor DFS ( $P = 0.13$ ). The optimal cutoffs of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET features to predict DSS and DFS are summarized in supplementary data 2. As mentioned above, we elected to study a population of patients with rectal tumors whose MTV was exceeded 10cc according to a previous study [30]. However, we also performed the same analyses for the initial population of 98 patients whose results of univariate and multivariate for DSS, DFS and response to nCRT ( $n = 74$ ) are summarized in supplementary data 3. The univariate results of the conventional PET features (SUVmax, SUVmean, MTV and TLG) not significantly associated with DSS, DFS and response to nCRT are given in supplementary data 4.

### Disease specific survival

Median DSS was not reached at the end of the study. DSS was 95 % at 1 year, 93 % at 2 years and 87 % at 4 years. Several clinical and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET features were significantly associated with DSS, but only weight loss (HR = 13.9,  $P = 0.020$ ), surgery (HR = 0.07,  $P = 0.0022$ ), and coarseness (HR = 7.06,  $P = 0.024$ ) remained significant in the multivariate analysis (Table 2). The « jackknifed » stepwise method showed that the above-selected subset was retrieved in more than 80% of the cases, indicative of high stability. SUVmax, SUVmean and MTV were not significantly associated with DSS in univariate analysis (Supplementary data 4). Figure 1 shows the Kaplan-Meier curves of coarseness for DSS and DFS.

### Disease free survival

A total of 17 (20 %) patients evidenced disease recurrence during the study: locoregional only ( $n = 3$ ), both locoregional and distant sites ( $n = 2$ ) and distant sites only ( $n = 12$ ). DFS attained 94 % at 1 year, 86 % at 2 years and 79 % at 4 years. Some pathological (differentiation), clinical (cT, ypT, ypN) and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (excess kurtosis, homogeneity and coarseness) parameters were significantly associated with DFS in univariate analysis. When combined in a stepwise multivariate analysis, only differentiation (HR = 8.99,  $P = 0.0004$ ), homogeneity (HR = 0.062,  $P = 0.0002$ ) and coarseness (HR = 11.19,  $P = 0.0002$ ) were significant predictors of DFS (Table 3). The selected subset proved to be highly stable, being retrieved in 100% of the cases by the « jackknifed » stepwise method. None of the conventional PET features (SUVmax, SUVmean, MTV and TLG) were significantly associated with DFS in univariate analysis (Supplementary data 4).

None of the clinical or metabolic features was specifically associated with local recurrence.

### Overall survival

Median OS was not reached at the end of the study. Overall survival was 93 % at 1 year, 87 % at 2 years and 79 % at 4 years. In univariate analyses, many clinical and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET features were significantly related to OS, but when combined in multivariate analysis, only cT (HR = 14.8,  $P < 0.0001$ ), surgery (HR = 0.15,  $P = 0.0010$ ), SUVmean (HR = 0.21,  $P = 0.0050$ ), dissimilarity (HR = 53.6,  $P = 0.0002$ ) and contrast<sub>NGTDM</sub> (HR = 0.006,  $P < 0.0001$ ) were found significantly and independently associated with OS. The stability turned out to be 82.6%.

### Response to neoadjuvant chemoradiotherapy

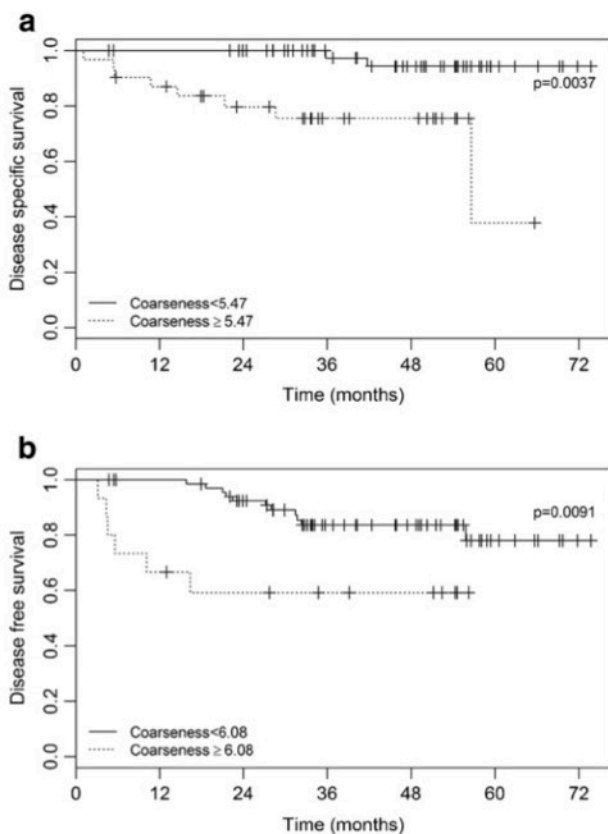
Of the 66 patients treated with nCRT, 26 were good responders (39%), including 6 patients with TRG4 (pCR, 9.1 %) and 20 patients with TRG3 (30.3 %). The other 40 patients (60.6%) showed TRG2 in 28 cases (42.4 %), TRG1 in 11 cases (16.7%) and TRG0 in one case (1.5%). The time interval between nCRT initiation and surgery was not associated with the response to neoadjuvant treatment ( $P = 0.40$ ).

For the prediction of good responders to nCRT (TRG3-TRG4), RAS-mutational status, MTV, TLG and several  $^{18}\text{F}$ -FDG textural features, including coarseness, turned out to be significant. By applying stepwise logistic regression, only RAS-mutational status (OR = 0.22,  $P = 0.021$ ) and TLG (OR = 0.12,  $P = 0.0037$ ) were significantly associated with good response. Both features were selected in 100% of the jackknifed samples. The results of univariate and multivariate



**Table 2** Univariate and multivariate results of clinical and 18F-FDG PET parameters significantly associated with DSS

Parameter	Univariate			Multivariate		
	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI
Weight loss	0.0048	19.7	2.48-156	0.020	13.9	1.52-128
CA 19-9 > 37 U/ml	0.011	7.17	1.56-33			
Differentiation	0.0067	5.17	1.58-16.9			
cT	0.0003	12	3.07-46.7			
Surgery	0.0098	0.17	0.04-0.65	0.0022	0.07	0.01-0.38
TLG	0.0073	6.44	1.65-25.1			
ASM	0.011	0.18	0.05-0.68			
Contrast <sub>GLCM</sub>	0.027	0.10	0.01-0.77			
Entropy	0.0024	7.93	2.08-30.2			
Correlation	0.015	13.2	1.64-106			
Dissimilarity	0.033	0.11	0.01-0.84			
Coarseness	0.0037	10.2	2.13-49.2	0.024	7.06	1.29-38.7
Contrast <sub>NGTDM</sub>	0.024	0.09	0.01-0.72			
Busyness	0.031	5.57	1.17-26.4			
Intensity variability	0.015	14.1	1.69-117			
Size zone variability	0.036	0.24	0.07-0.92			



**Fig. 1** Kaplan-Meier survival curves of coarseness: disease-specific survival **a** and disease-free survival **b**. There is a significant difference between the groups of patients dichotomized by optimal cutoff, both for DSS and DFS, with worse survival in patients whose LARC have higher coarseness.

analyses for the response to nCRT are shown in Table 4. None of the clinical or <sup>18</sup>F-FDG PET parameters was associated with pCR (TRG4).

**Correlations among PET parameters**

Several PET parameters (intensity, volume-based parameters, heterogeneity) were correlated with each other. The Spearman correlation coefficients are listed in supplementary data 5.

**Discussion**

Personalized medicine in cancer patients implies identifying biological and medical imaging markers to predict survival.

**Table 3** Univariate and multivariate results of clinical and 18F-FDG PET parameters significantly associated with DFS

Parameter	Univariate			Multivariate		
	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI
Differentiation	0.0050	3.76	1.49-9.50	0.0004	8.99	2.68-30.2
cT	0.0098	4.69	1.45-15.2			
ypT	0.010	3.72	1.36-10.2			
ypN	0.0095	2.19	1.21-3.96			
Excess Kurtosis	0.020	0.32	0.12-0.84			
Homogeneity	0.0049	0.19	0.06-0.61	0.0002	0.06	0.01-0.26
Coarseness	0.0091	3.79	1.39-10.3	0.0002	11.19	3.13-40

**Table 4** Univariate and multivariate results of clinical and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET parameters significantly associated with good response to nCRT (TRG 3-TRG4)

Parameter	Univariate			Multivariate		
	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI
RAS mutation	0.046	0.35	0.13-0.98	0.021	0.22	0.06-0.80
cT	0.0035	0.29	0.09-0.92			
ypT	0.0053	0.43	0.24-0.78	0.0012	0.27	0.12-0.60
ypStage	0.0051	0.42	0.23-0.77			
Skewness	0.029	0.32	0.11-0.89			
Excess Kurtosis	0.0034	0.20	0.07-0.59			
MTV	0.023	0.30	0.10-0.84			
TLG	0.047	0.35	0.13-0.98	0.0037	0.12	0.03-0.50
Contrast <sub>GLCM</sub>	0.047	2.83	1.02-7.91			
Homogeneity	0.014	0.27	0.09-0.76			
Dissimilarity	0.014	3.75	1.31-10.7			
Coarseness	0.023	0.30	0.10-0.84			
Contrast <sub>NGTDM</sub>	0.014	3.75	1.31-10.7			
Busyness	0.029	0.32	0.11-0.89			
Intensity variability	0.047	0.35	0.13-0.99			

To this end, many studies have attempted to demonstrate the potential value of PET intensity, volume-based and, more recently, textural features, with varying degrees of success. In patients with rectal cancer, baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET SUVmax and SUVmean do not predict survival [6], which is confirmed by our results, both for DSS and DFS. In comparison with SUVmax, volume-based parameters consider the whole tumor. In a series of 81 patients with LARC, Lee et al. showed that a high baseline TLG was an independent predictor of short DFS [7]. Kim et al. also found a significant relation between baseline MTV, TLG and OS in a series of 64 patients with LARC [8]. Conversely, in a larger series of patients, Ruby and colleagues showed the absence of association of baseline TLG with DSS and time to recurrence [9]. In our study, neither TLG nor MTV were independent predictors of DFS, and TLG was significantly associated with DSS, but only at the univariate level.

Two groups of investigators have studied  $^{18}\text{F}$ -FDG PET uptake heterogeneity as a prognostic tool in LARC. Bundschuh et al. showed in a series of 27 patients that baseline SUV coefficient of variation had a significant prognostic value for progression-free survival, but not for OS [32]. However, they explored only histogram intensity features, which are recognized as showing limited or even poor repeatability [40–42]. In our study, the SUV coefficient of variation was not associated with DSS nor with DFS. Bang and colleagues studied a larger set of textural analysis features in 74 patients with LARC and showed that the kurtosis of the absolute gradient (GrKurtosis) was significantly associated with recurrence in multivariate analysis [33]. They did not study OS and did not assess the prognostic value of textural features for DSS due to the low rate of cancer-related deaths in their

series. Again, GrKurtosis is a histogram intensity feature with poor repeatability [41]. It measures the peakedness of the gradient in the image and increases with a higher heterogeneity. In our work, we studied excess kurtosis which is, on the contrary, lower in heterogeneous tumors, and similar to Bang et al., we found a significant association with DFS. However, our multivariate analyses showed that histogram intensity features fail to independently predict any outcome measure. It should be noted that histogram intensity parameters are not textural features, as they do not account for the spatial distribution of voxels and their relationships.

In our study, coarseness clearly stands out as an outcome predictor, as it is associated with DSS and with DFS of LARC. Coarseness is a local textural feature derived from NGTDM and it quantifies the granularity of the tumoral images. Its robustness and repeatability has been established in PET with various radiotracers [41, 43, 44]. However, coarseness is affected by the reconstruction settings which need to be standardized in multicenter trials [45]. The predictive and prognostic value of pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FDG PET coarseness has been previously demonstrated in several types of cancers [27–29, 31, 46–50]. Globally, in accordance with our findings, tumors with higher coarseness are indicative of worse outcomes. In a series of 53 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by chemoradiotherapy, Cook et al. showed that a higher coarseness was significantly associated with poorer OS, PFS and local progression-free survival (LPFS) [29]. In patients with early-stage NSCLC treated by stereotactic radiation therapy, Pyka et al. showed that coarseness predicts local recurrence [46], while our group showed that coarseness was a predictor of DFS, although in univariate analysis only [31]. Coarseness was also associated with DSS



in oropharyngeal carcinoma [28]. In a series of 70 patients with hypopharyngeal cancer, Oh and colleagues showed that higher coarseness was associated with a poor response to chemoradiotherapy, and was strongly and independently associated with OS and DFS in multivariate analysis [47]. In a large panel of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET features, coarseness was also the only baseline parameter able to predict pCR in a series of 217 patients with an esophageal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy [48]. In a series of 107 patients with esophageal cancer treated by neoadjuvant chemotherapy, Ypsilantis et al. showed the high predictive value of a convolutional neural network, extracting a large panel of baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET features to differentiate responders and non-responders, and the most valuable parameter was coarseness [49]. Tixier et al. also showed that coarseness was a strong predictor of response of esophageal cancer to concomitant radiochemotherapy [27]. Finally,  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl-L-tyrosine PET tumoral coarseness was strongly associated with OS and PFS in patients with high-grade glioma [50]. Despite these promising results in multiple types of cancers, to date, no other study explored the value of coarseness in the prediction of survival of LARC and their response to nCRT, and therefore, our results can not be compared to similar populations to validate their performance.

The response to nCRT is critical because it directly impacts postoperative treatment. Patients achieving a pCR could benefit from improved local control, a facilitated surgery and a sphincter-saving procedure for those with low-lying tumors [51, 52]. Thus, early prediction of downstaging, especially pCR, could identify patients requiring a treatment intensification or, on the contrary, a less aggressive treatment to reduce the risk of complications. Many studies have strived to identify clinical and imaging predictors of response to nCRT by identifying partial or complete responders. According to a systematic review of the literature, baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET SUVs cannot predict pCR [15], and there is no consensus regarding the value of baseline volume-based features for predicting response to nCRT [7, 17, 33, 53, 54]. We found that higher MTV and TLG were associated with a poor response to preoperative treatment, while this was not the case for the SUVs. The relationship between  $^{18}\text{F}$ -FDG PET textural analysis and the response to nCRT has been studied by Bang et al. They found that none of the metabolic parameters were significant predictors of TRG in a multivariate analysis [33]. In our study, many textural features were significantly associated with response to preoperative treatment, including coarseness, and the multivariate analysis demonstrated that a lower TLG was strongly associated with good response to nCRT. As the response to nCRT established by TRG has influenced the decision to apply an adjuvant treatment in our population, it is not surprising that the features significantly associated with survival were not all the same as the parameters associated with response to nCRT. However, coarseness

was found as a predictive parameter for each outcome, at least in univariate analysis, confirming its high value.

The presence of a *RAS*-mutation was also strongly associated with a poor response to nCRT in multivariate analysis, regardless of the size of the tumor. In 26 patients with a good response, 11 tumors were mutated (42%), while 27 lesions of the 40 patients with poor response were mutated (68%). As previously suggested in preclinical trials, *RAS* mutation could contribute to radioresistance [55, 56], although the existence of a link between *KRAS* mutation and resistance to nCRT is controversial. In a review of the literature, Clancy et al. concluded the absence of significant relation between mutation and resistance to nCRT, expressed by pCR and down-staging [57]. However, according to two larger and more recent series, rectal cancers carrying *KRAS* mutation had significantly worst responses to nCRT than wild-type cancers [58, 59]. Our results are concordant with these studies. *NRAS* mutation plays an important role in the management of CRC [2] and, to our knowledge, this is the first time that a study evidenced a relationship between *NRAS* mutation and lack of response to nCRT in LARC. None of the 4 patients with *NRAS* mutation was downstaged after nCRT. Of note, no clinical or imaging parameter was predictive of pCR in our study, but there were only 6 patients with pCR.

It is well known that textural features are often correlated with one another and with MTV or SUV, depending on the chosen quantization [60]. In our cohort, Spearman coefficient correlations of textural features with MTV ranged from  $|0.60|$  to  $|0.98|$  (Supplementary data 5) as expected, given the linear quantization into 64 bins that was adopted. The distribution of coarseness with respect to MTV is shown in supplementary data 6. However, although textural features are associated with the tumoral volume, they appear to yield independent information and strong associations with outcome. In this study of tumors with MTV > 10cc, we confirmed the ability of coarseness to predict DSS and DFS, both in multivariate analyses. Intensity, volume-based and texture features probably each represent distinct biological properties of the tumors. For example, in a series of 151 patients with rectal cancers, we showed that SUVs of the primary tumors were strongly correlated with the *RAS*-mutational status, and not the texture analysis features [61].

Overall, we consider these findings as highly encouraging in the perspective of personalized medicine. By identifying tumoral phenotypes with the highest risk of recurrence and poorest survival, e.g. with higher coarseness, more aggressive radiotherapy and chemotherapy regimens could be used and these patients could benefit from closer follow-up. In the same order of idea, identification of LARC that respond poorly to nCRT could help clinicians to consider adaptation of the course of neoadjuvant treatment to improve the response. On the other hand, LARC with better prognosis, e.g. with lower coarseness, could eventually benefit from less aggressive treatment with



the objective of reducing the risk of surgical complications and the toxicity of radiotherapy and chemotherapy, as well as related costs. The next step would be to integrate these promising PET textural features along with other radiomics parameters such as shape and wavelet features within more complete and robust machine learning algorithms, including deep learning approaches [60], which could potentiate their contribution to establishing the phenotype of LARC as shown in other types of cancers [62].

Our study has limitations, in particular its retrospective nature, and the absence of combined analysis of baseline CT and MRI features. Considering the statistics, we cannot exclude the risk of false discovery in light of the limited sample size and the number of features that were included in the study [63]. We opted to keep all features significant at the 5% critical level before entering a multivariate stepwise procedure, but performed an internal validation by the jackknife method to assess the stability of the subset of features eventually selected. The latter will have to be confirmed in an external validation cohort. Also, the panel of radiomics features is in constant growth and the set of textures that we explored and evaluated is not comprehensive, although it includes most of the parameters that have shown the highest relevance for other types of tumours.

## Conclusion

Textural analysis of baseline 18F-FDG PET/CT provides strong independent predictors of survival in patients with LARC, with better predictive power than intensity- and volume-based parameters. These features, especially coarseness, should be validated in larger clinical studies before considering their integration in decisional algorithms, in order to contribute to achieving personalized medicine.

**Acknowledgments** We thank our colleague André Frère, from the department of Gastro-enterology of the CHR of Liege, who granted us access to data from patients followed in his hospital, Sébastien Jodogne, from the department of Medical Physics of the CHU of Liege, for the design of the textural analysis software, and Stéphanie Gofflot, from the Biobank of the University of Liege, for providing tumoral samples for genetic analyzes.

## Compliance with ethical standards

**Conflicts of interest** None.

**Ethical approval** All procedures were performed in accordance with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The study design and exemption from informed consent were approved by the Institutional Review Board of Liege University Hospital.

**Informed consent** For this type of study formal consent is not required.

## References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
2. NCCN Guidelines version 3.2017 Rectal Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf).
3. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):979–94. [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2000\)124<0979:PFICC>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2000)124<0979:PFICC>2.0.CO;2).
4. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):34–43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3258>.
5. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology*. 2013;266(1):177–84. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120254>.
6. Memon S, Lynch AC, Akhurst T, Ngan SY, Warriar SK, Michael M, et al. Systematic review of FDG-PET prediction of complete pathological response and survival in rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3598–607. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3753-z>.
7. Lee SJ, Kim JG, Lee SW, Chae YS, Kang BW, Lee YJ, et al. Clinical implications of initial FDG-PET/CT in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(5):1201–7. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2114-0>.
8. Kim SJ, Chang S. Volumetric parameters changes of sequential 18F-FDG PET/CT for early prediction of recurrence and death in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Clin Nucl Med*. 2015;40(12):930–5. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000917>.
9. Ruby JA, Leibold T, Akhurst TJ, Shia J, Saltz LB, Mazumdar M, et al. FDG-PET assessment of rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with long-term prognosis: a prospective evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(4):378–86. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318244a666>.
10. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19–23.
11. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918–28. <https://doi.org/10.1002/bjs.8702>.
12. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, et al. Downstage migration after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: the reverse of the Will Rogers phenomenon? *Cancer*. 2015;121(11):1724–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.29260>.
13. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*. 2007;109(9):1750–5. <https://doi.org/10.1002/cncr.22625>.
14. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016;18(3):234–46. <https://doi.org/10.1111/codi.13207>.



15. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;113(2):158–65. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.026>.
16. Hatt M, van Stiphout R, le Pogam A, Lammering G, Visvikis D, Lambin P. Early prediction of pathological response in locally advanced rectal cancer based on sequential 18F-FDG PET. *Acta Oncol.* 2013;52(3):619–26. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.702923>.
17. Li QW, Zheng RL, Ling YH, Wang QX, Xiao WW, Zeng ZF, et al. Prediction of tumor response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using (18)fluorine-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography and serum carcinoembryonic antigen: a prospective study. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(8):1448–55. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0698-7>.
18. van Stiphout RG, Valentini V, Buijssen J, Lammering G, Meldolesi E, van Soest J, et al. Nomogram predicting response after chemoradiotherapy in rectal cancer using sequential PETCT imaging: a multicentric prospective study with external validation. *Radiother Oncol.* 2014;113(2):215–22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.002>.
19. Leccisotti L, Gambacorta MA, de Waure C, Stefanelli A, Barbaro B, Vecchio FM, et al. The predictive value of 18F-FDG PET/CT for assessing pathological response and survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(5):657–66. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2820-9>.
20. Zhang C, Tong J, Sun X, Liu J, Wang Y, Huang G. 18F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;131(11):2604–11. <https://doi.org/10.1002/ijc.27557>.
21. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, Colletti PM, Rubello D. Value of (18)F-FDG PET for predicting response to neoadjuvant therapy in rectal cancer: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(6):1261–8. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13210>.
22. Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui MR, Chand M. FDG PET/CT can assess the response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy: evidence from meta-analysis and systematic review. *Clin Nucl Med.* 2016;41(5):371–5. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001166>.
23. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, Siu LL. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature.* 2013;501(7467):355–64. <https://doi.org/10.1038/nature12627>.
24. Hatt M, Tixier F, Visvikis D, Cheze Le Rest C. Radiomics in PET/CT: more than meets the eye? *J Nucl Med.* 2017;58(3):365–6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.184655>.
25. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>.
26. El Naqa I, Grigsby P, 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(6):1162–71. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2008.08.011>.
27. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, 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.* 2011;52(3):369–78. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.082404>.
28. Cheng NM, Fang YH, Chang JT, Huang CG, Tsan DL, Ng SH, et al. Textural features of pretreatment 18F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2013;54(10):1703–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.119289>.
29. Cook GJ, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A, et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med.* 2013;54(1):19–26. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107375>.
30. Hatt M, Majdoub M, Vallieres M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med.* 2015;56(1):38–44. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.144055>.
31. Lovinfosse P, January ZL, Coucke P, Jodogne S, Bernard C, Hatt M, et al. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(8):1453–60. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3314-8>.
32. Bundschuh RA, Dinges J, Neumann L, Seyfried M, Zsoter N, Papp L, et al. Textural parameters of tumor heterogeneity in (1)(8)F-FDG PET/CT for therapy response assessment and prognosis in patients with locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med.* 2014;55(6):891–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.127340>.
33. Bang JI, Ha S, Kang SB, Lee KW, Lee HS, Kim JS, et al. Prediction of neoadjuvant radiation chemotherapy response and survival using pretreatment [(18)F]FDG PET/CT scans in locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):422–31. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3180-9>.
34. 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):881–93. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2012036>.
35. Hatt M, Cheze-le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med.* 2011;52(11):1690–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.092767>.
36. 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;38(4):663–72. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1688-6>.
37. Haralick R, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1973;6:10–21.
38. Yu H, Caldwell C, Mah K, Mozeg D. Coregistered FDG PET/CT-based textural characterization of head and neck cancer for radiation treatment planning. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28(3):374–83. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2004425>.
39. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1989;19:1264–74.
40. Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2012;53(5):693–700. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.099127>.
41. Desseroit MC, Tixier F, Weber WA, Siegel BA, Cheze Le Rest C, Visvikis D, et al. Reliability of PET/CT shape and heterogeneity features in functional and morphological components of non-small cell lung cancer tumors: a repeatability analysis in a prospective multi-center cohort. *J Nucl Med.* 2017;58(3):406–11. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180919>.
42. Van Velden FH, Kramer GM, Frings V, Nissen IA, Mulder ER, de Langen AJ, et al. Repeatability of radiomic features in non-small-cell lung cancer [(18)F]FDG-PET/CT studies: impact of reconstruction and delineation. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(5):788–95. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0940-2>.
43. Lu L, Lv W, Jiang J, Ma J, Feng Q, Rahmim A, et al. Robustness of radiomic features in [11C]Choline and [18F]FDG PET/CT imaging



- of nasopharyngeal carcinoma: impact of segmentation and discretization. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(6):935–45. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0973-6>.
44. Doumou G, Siddique M, Tsoumpas C, Goh V, Cook GJ. The precision of textural analysis in (18)F-FDG-PET scans of oesophageal cancer. *Eur Radiol.* 2015;25(9):2805–12. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3681-8>.
  45. Yan J, Chu-Sherm JL, Loi HY, Khor LK, Sinha AK, Quek ST, et al. Impact of image reconstruction settings on texture features in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1667–73. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.156927>.
  46. 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.* 2015;10:100. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0407-7>.
  47. JS O, Kang BC, Roh JL, Kim JS, Cho KJ, Lee SW, et al. Intratumor textural heterogeneity on pretreatment (18)F-FDG PET images predicts response and survival after chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(8):2746–54. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4284-3>.
  48. van Rossum PS, Fried DV, Zhang L, Hofstetter WL, van Vulpen M, Meijer GJ, et al. The incremental value of subjective and quantitative assessment of 18F-FDG PET for the prediction of pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(5):691–700. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.163766>.
  49. Ypsilantis PP, Siddique M, Sohn HM, Davies A, Cook G, Goh V, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy with PET imaging using convolutional neural networks. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137036>.
  50. Pyka T, Gempt J, Hiob D, Ringel F, Schlegel J, Bette S, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):133–41. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3140-4>.
  51. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694>.
  52. Weiser MR, Quah HM, Shia J, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, et al. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg.* 2009;249(2):236–42. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318195e17c>.
  53. Maffione AM, Ferretti A, Grassetto G, Bellan E, Capirci C, Chondrogiannis S, et al. Fifteen different 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative parameters investigated as pathological response predictors of locally advanced rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):853–64. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2357-3>.
  54. Dos Anjos DA, Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Vailati BB, Fernandez LM, et al. Semiquantitative volumetry by sequential PET/CT may improve prediction of complete response to neoadjuvant chemoradiation in patients with distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(9):805–12. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000655>.
  55. Bernhard EJ, Stanbridge EJ, Gupta S, Gupta AK, Soto D, Bakanauskas VJ, et al. Direct evidence for the contribution of activated N-ras and K-ras oncogenes to increased intrinsic radiation resistance in human tumor cell lines. *Cancer Res.* 2000;60(23):6597–600.
  56. McKenna WG, Muschel RJ, Gupta AK, Hahn SM, Bernhard EJ. The RAS signal transduction pathway and its role in radiation sensitivity. *Oncogene.* 2003;22(37):5866–75. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206699>.
  57. Clancy C, Burke JP, Coffey JC. KRAS mutation does not predict the efficacy of neo-adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013;22(2):105–11. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.02.001>.
  58. Duldulao MP, Lee W, Nelson RA, Li W, Chen Z, Kim J, et al. Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2166–71. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2910-0>.
  59. Chow OS, Kuk D, Keskin M, Smith JJ, Camacho N, Pelosoff R, et al. KRAS and combined KRAS/TP53 mutations in locally advanced rectal cancer are independently associated with decreased response to neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(8):2548–55. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5205-4>.
  60. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(1):151–65. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3427-0>.
  61. Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, Jodogne S, Kustermans G, Hatt M, et al. (18)F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status. *Br J Radiol.* 2016;89(1063):20160212. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160212>.
  62. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJ. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Sci Rep.* 2015;5:13087. <https://doi.org/10.1038/srep13087>.
  63. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124165>.



## Chapitre 4 Discussion générale et perspectives

Nos travaux ont montré que le pattern tumoral défini par l'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET pré-thérapeutiques est corrélé au risque de récurrence et de décès lié au cancer dans une population de patients atteints de tumeurs pulmonaires de stade non avancé traitées par radiothérapie stéréotaxique et une population de patients atteints de tumeurs rectales localement avancées non métastatiques. Ces résultats sont prometteurs mais néanmoins préliminaires et nécessitent une validation au sein de cohortes indépendantes de patients.

Dans une large population de tumeurs rectales, nous avons par ailleurs démontré le lien entre l'intensité de l'hypermétabolisme tumoral et la présence de mutations *RAS* évaluée sur un large panel de codons. Bien que cette relation soit statistiquement significative, le chevauchement des SUVs entre les populations de tumeurs mutées et non mutées ne permet à nos yeux pas de pouvoir les utiliser en clinique dans un but discriminant. L'hétérogénéité iconographique n'était quant à elle pas significativement différente en présence ou non d'une mutation. Ultérieurement, il serait intéressant de confronter l'hétérogénéité iconographique à l'hétérogénéité de la présence des mutations au sein d'une même tumeur par la recherche de ces mutations sur différents échantillons. Le fait que les tumeurs mutées *RAS* présentent un hypermétabolisme plus important suggère que ces tumeurs puissent potentiellement être plus agressives, ce que nous avons par la suite montré au sein d'une cohorte de LARC. En effet, les tumeurs mutées répondaient significativement moins bien au traitement de radiochimiothérapie néoadjuvante [452]. Dans cette population de patients atteints de LARC, la présence d'une mutation n'était par contre pas significativement corrélée au risque de récurrence et de décès, ce qui pourrait en partie s'expliquer par le manque d'homogénéité de la prise en charge thérapeutique de ces patients, en particulier après la chirurgie.

La littérature traitant de la radiomique dans les différents domaines de l'imagerie médicale est en plein essor et les résultats sont prometteurs en vue d'en faire un outil permettant la caractérisation tumorale et l'identification de phénotypes de mauvais pronostic. Néanmoins les résultats de ces études restent pour la grande majorité préliminaires et pour que les paramètres radiomiques puissent un jour être pris en compte comme biomarqueurs dans la

pratique clinique, outre la nécessité d'une inclusion prospective des données, le premier écueil à surmonter actuellement est le manque de standardisation entre les différents centres en termes de conditions d'acquisition, de reconstruction et d'analyses d'images. Il est légitime d'espérer que les études méthodologiques explorant la reproductibilité et la robustesse des paramètres en fonction de ces conditions vont permettre d'établir des recommandations concertées afin d'optimiser l'usage de la radiomique et de pouvoir la valider en clinique [17, 453]. Depuis 2016, un large groupe de travail composé d'experts internationaux (image biomarker standardisation initiative: IBSI) développe des recommandations permettant la standardisation pour l'extraction des paramètres de la radiomique, qui reste néanmoins à approfondir dans le cadre de l'imagerie PET [220, 454]. Comme précédemment décrit dans ce manuscrit, **Orlhac et al.** ont récemment implémenté dans les radiomiques une technique d'harmonisation des données ayant précédemment fait ses preuves dans le domaine de la génomique et qui permettrait de surmonter les fluctuations de valeurs des paramètres liées aux conditions d'acquisition et de reconstruction des images propre à chaque centre [248]. Cette méthode prometteuse nécessite néanmoins encore d'être validée dans de plus grandes séries de patients, dans différents types de cancers et pour tous les paramètres radiomiques vu que seulement 9 d'entre eux ont été explorés dans cette étude.

L'analyse de la texture des images  $^{18}\text{F}$ -FDG PET permet d'apprécier la distribution du métabolisme au sein des lésions tumorales. Il est tentant de considérer que l'hétérogénéité de l'image  $^{18}\text{F}$ -FDG PET est le reflet de l'hétérogénéité tumorale mais les liens entre cette analyse et les phénomènes biologiques sous-jacents ne sont à ce jour pas encore connus. Une des principales limites à la traduction biologique des observations iconographiques est la relativement faible résolution des images PET en comparaison à l'échelle biologique, qui limite les chercheurs à émettre des hypothèses sur des signatures macroscopiques de phénomènes microscopiques. Cette résolution tend à s'améliorer avec l'accessibilité aux PET/CT de nouvelle génération dits digitaux et le sera probablement encore plus dans les années à venir, mais elle reste néanmoins toujours largement supérieure à la taille des phénomènes biologiques. Les études utilisant les techniques d'autoradiographie ou des PET/CT de haute résolution sont également importantes dans cette optique et doivent être encouragées [321, 324, 331]. Quoi qu'il en soit, l'analyse de l'hétérogénéité du métabolisme tumoral sur base

iconographique est une information à part entière comme le sont les SUVs, le MTV ou encore la TLG.

Malgré le fait que les phénomènes biopathologiques traduits par les paramètres radiomiques ne soient pas encore connus, l'identification de phénotypes d'imagerie plus résistants aux traitements et de moins bon pronostic est une information importante qui, une fois validée, pourra être intégrée au sein de modèles pronostiques incluant les caractéristiques cliniques des patients, les caractéristiques pathologiques de la tumeur et les autres « omics » (« panomics ») [455, 456]. Nous pensons en effet que la radiomique doit être considérée comme une approche complémentaire aux autres biomarqueurs dans le but d'optimiser la caractérisation tumorale et l'identification de patterns tumoraux susceptibles de ne pas répondre aux traitements et de présenter un mauvais pronostic [457]. La gestion simultanée d'une telle quantité d'informations est complexe et doit être réalisée par des techniques d'intelligence artificielle qui prennent progressivement une place considérable dans notre société [458]. Ainsi, l'apprentissage automatique (*machine learning*), supervisé et non supervisé, va probablement devenir incontournable pour aider les cliniciens à la prise en charge personnalisée des patients dans de multiples domaines de la médecine y compris dans la caractérisation et la classification tumorale [144, 456, 459-464] (Figure 28). Ces techniques utilisent des séries d'entraînement pour l'identification automatique de combinaison de paramètres considérés comme égaux lors de leur introduction dans le processus de sélection, c'est à dire sans induire de biais relatifs à leur signification. Ces combinaisons automatiques de paramètres permettent ainsi de créer des modèles pronostiques et prédictifs hautement performants. L'apprentissage profond (*deep learning*) est une des méthodes les plus efficaces de *machine learning* que cela soit de manière supervisée ou non supervisée [459]. Son architecture composée de nombreuses couches de réseaux neuronaux lui confère une plus grande autonomie et des capacités d'apprentissage plus performantes et moins limitées en comparaison aux autres méthodes de *machine learning*, mais cette technique nécessite par contre de grandes quantités de données à traiter [459, 465-468]. Ces avantages font du *deep learning* la technique la plus prometteuse pour la gestion des omics et leur implémentation potentielle en usage clinique [469, 470].



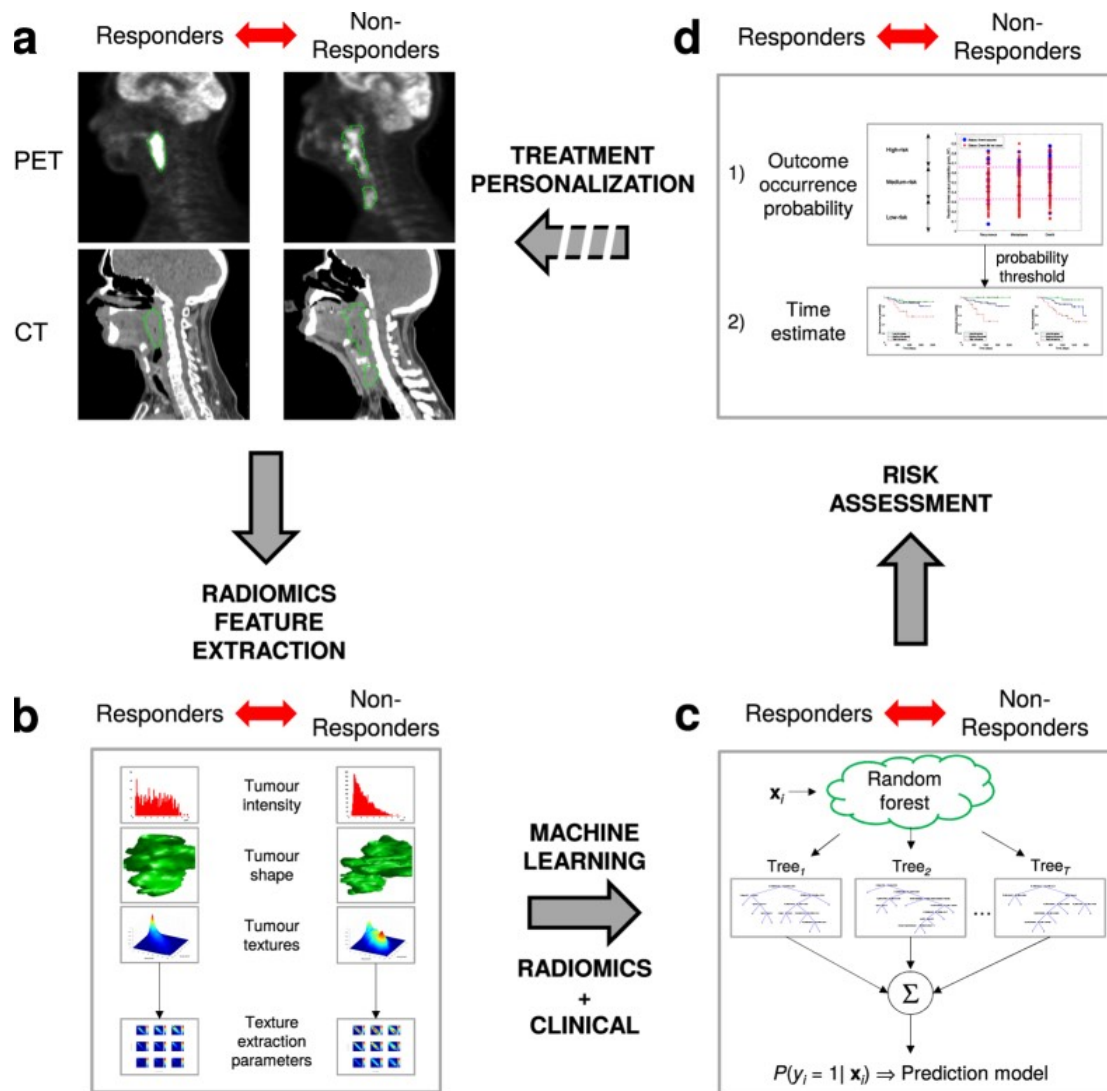


Figure 28. Etapes de l'extraction des paramètres de la radiomique jusqu'au traitement personnalisé. (a) Exemples d'imageries PET et TDM de 2 patients atteints d'une néoplasie de la sphère ORL répondant au traitement (à gauche) et ne répondant pas au traitement (à droite, tumeur plus hétérogène). (b) Extraction des paramètres radiomiques des images PET et TDM. (c) Machine learning de type Random Forest qui combine les paramètres radiomiques et les données cliniques des patients et qui est entraîné à différencier les tumeurs répondant de celles ne répondant pas au traitement. (d) Implémentation chez de nouveaux patients atteints d'une tumeur ORL de la stratification pronostique estimée par le machine learning, ce qui pourrait ultérieurement être utilisé dans le cadre d'une médecine personnalisée. Figure reproduite de Vallières et al. « Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. » Figure libre d'utilisation, Creative Commons Attribution 4.0 International License [144].

L'infinie quantité d'images médicales existant à ce jour et dont le volume augmente continuellement donne à ces méthodes un réservoir considérable pour l'identification, sans a priori et sans biais, de caractéristiques susceptibles d'identifier différents patterns tumoraux et d'aider ainsi les cliniciens à une prise en charge personnalisée optimale [17]. Ces données existent (*big data*) mais il est nécessaire que ces informations soient partagées entre les institutions et que des collaborations soient faites dans le but de créer et valider des modèles sur de large populations d'images tumorales [471, 472]. Ces partages d'informations multi-institutionnels ont déjà fait leurs preuves précédemment notamment en génétique mais n'en restent pas moins un véritable challenge sur le plan logistique, administratif, légal et éthique [17, 473, 474]. Afin de surmonter une grande partie de ces écueils, des solutions de partage d'algorithmes et de modèles (*distributed learning*) commencent à voir le jour, permettant d'éviter un transfert centralisé des données de patients et des institutions. Le *distributed learning* permet ainsi la centralisation de modèles tests issus de différentes institutions afin de créer un modèle global par le moyennage pondéré pour le nombre de patients de chaque institution, qui est ensuite validé dans les différents centres [475, 476].

En conclusion, de nombreux éléments portent à croire que la médecine personnalisée va devenir incontournable dans le domaine oncologique. Le nombre de biomarqueurs tumoraux est en croissance constante et les principaux challenges à ce jour sont leur validation en vue d'un usage clinique et la gestion d'une telle quantité d'informations. Les importants progrès informatiques en terme de stockage de données et de calculs à haute performance permettent d'optimiser le rendement des techniques de *machine learning*, en particulier du *deep learning*, et laissent envisager une possible révolution de la médecine personnalisée. A cette fin, il est nécessaire que des moyens humains, techniques et financiers suffisants soient mis en place [477, 478].



## Annexes

**Annexe 1** Matériel supplémentaire commun aux 3 articles fournissant la méthode et les formules utilisées pour le calcul des paramètres de l'analyse de l'hétérogénéité des images PET

# Supplementary Material — Formulas for Tumor Texture Analysis

In this supplementary material, the formulas that are used for tumor texture analysis are provided.

## 1 Unified Notations

The definitions of the textural features make the assumption that the tumor has been delineated as a 3D volume of interest (VOI) in the PET image. We denote  $T \subset \mathbb{Z}^3$ , the indices of the voxels that are part of the tumor. The value of the SUV signal at the tumor voxel with index  $\vec{p} \in T$  is then denoted as  $I(\vec{p}) \in \mathbb{R}$ .

The most direct way of delineating the tumor volume  $T$  consists in thresholding the SUV signal  $I$ , either with respect to an absolute threshold on the SUV values, or with respect to a relative threshold specified as a percentage of the dynamics of the SUV signal. The segmented volume of interest is then most often tuned manually by the radiation oncologists using specialized 3D contouring software. This kind of semi-automatic delineation is the golden standard that is nowadays used in nuclear medicine departments. Algorithms to automate and improve PET segmentation are still a very active research area that goes beyond the scope of this paper.

With this notation, the SUV intensity features can be readily defined using standard statistics (mean, maximum, minimum, standard deviation, kurtosis, skewness...). As a particular example, the intensity feature corresponding to the mean value of the SUV signal over the tumor is defined as:

$$\sum_{\vec{p} \in T} \frac{I(\vec{p})}{|T|}. \quad (1)$$

## 2 Gray-Level Co-Occurrence Matrices (GLCM)

Gray-level co-occurrence matrices (GLCM) were originally introduced by Haralick et al. to solve visual classification tasks [1], and have recently been applied to tumor texture analysis, notably by Tixier et al. [2]. In the context of tumor texture analysis, a GLCM matrix encodes the distribution of co-occurring SUV values when a fixed 3D offset is considered.

Let us denote the considered offset as  $\vec{\delta} \in \mathbb{Z}^3$ . To define the GLCM matrix  $C_{\vec{\delta}}$  for the offset  $\vec{\delta}$ , the dynamics of the SUV values has first to be discretized. Let us define the discretization function  $D$  that maps the SUV signal to a set of  $n$  discrete values, as follows:

$$D : \mathbb{R} \mapsto \{0, \dots, n-1\} : x \mapsto \left\lfloor \frac{n(x-a)}{b-a} \right\rfloor, \text{ with } a = \min_{\vec{p} \in T} I(\vec{p}) \text{ and } b = \max_{\vec{p} \in T} I(\vec{p}). \quad (2)$$

In practice,  $n$  is set to 64. The GLCM matrix  $C_{\vec{\delta}} \in \mathbb{R}^{n \times n}$  is then defined as:

$$C_{\vec{\delta}}(i, j) = \sum_{\vec{p} \in T} \begin{cases} 1 & \text{if } D(I(\vec{p})) = i \text{ and } D(I(\vec{p} + \vec{\delta})) = j, \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (3)$$

where  $i, j \in \{0, \dots, n-1\}$ . Once  $C_{\vec{\delta}}$  is computed for a fixed offset  $\vec{\delta}$ , several statistics can be extracted from the GLCM to capture textural features. For instance, the *uniformity* (aka. *angular second-moment*) for offset  $\vec{\delta}$  is defined as:

$$\text{ASM}_{\vec{\delta}} = \sum_{i=0}^{n-1} \sum_{j=0}^{n-1} C_{\vec{\delta}}(i, j)^2. \quad (4)$$

Other textural features such as *contrast* (aka. *inertia*), *entropy*, *correlation*, *homogeneity* or *dissimilarity* have been defined in the framework of GLCM [1, 2]. All these textural features are parametrized by the offset  $\vec{\delta}$  of the GLCM. To obtain a single, global value for some textural feature over the tumor volume, it is required to average the value of the feature over a set of  $m$  offsets  $\Delta = \{\vec{\delta}_1, \dots, \vec{\delta}_m\}$ . In practice, Tixier et al. define  $\Delta$  as the set of offsets to neighbors in 3D space with 26-connectivity [3, page 92]:

$$\Delta = \{-1, 0, 1\}^3 \setminus \{(0, 0, 0)\}. \quad (5)$$

Going back to the particular example of uniformity (cf. Equation 4), the global GLCM uniformity over the tumor volume is finally defined as:

$$\sum_{\vec{\delta} \in \Delta} \frac{\text{ASM}_{\vec{\delta}}}{|\Delta|}. \quad (6)$$

### 3 Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix

The second class of textural features that is implemented in our open framework is built on the top of the neighborhood gray-tone difference matrices (NGTDM), originally proposed by Amadasum and King [4]. NGTDM were applied to tumor texture analysis by Yu et al. [5]. In this context, a NGTDM matrix  $S$  is a column vector that sums up the differences between the discretized SUV value of a voxel and the discretized, average SUV value of the neighbors of this voxel.

Mathematically, if  $*$  denotes 3-dimensional convolution,  $S$  is defined as:

$$S_i = \sum_{\vec{p} \in T} \left| D(I(\vec{p})) - D((I * K)(\vec{p})) \right|, \quad (7)$$

where  $i = \{0, \dots, n-1\}$  spans the discretized values of the SUV signal, and where  $K$  is the convolution kernel. In practice, this convolution kernel is taken as the averaging 3D filter over the surrounding voxels in 3D space with 26-connectivity. Let us also define the  $P$  column vector that, for each discrete SUV level, counts the number of voxels with such a level:

$$P_i = \left| \{ \vec{p} \in T \mid D(I(\vec{p})) = i \} \right|, \quad (8)$$



and  $g$  as the number of discrete levels for which at least one voxel maps to this level:

$$g = \left| \{i = 0, \dots, n-1 \mid P_i > 0\} \right|. \quad (9)$$

Given  $S$ ,  $P$  and  $g$ , several textural features can now be defined [4]:

$$\text{coarseness} = 1 / \left( \epsilon + \frac{\sum_{i=0}^{n-1} P_i S_i}{\sum_{i=0}^{n-1} P_i} \right), \quad (10)$$

$$\text{contrast} = \frac{1}{g(g-1)} \left( \sum_{i=0}^{n-1} \sum_{j=0}^{n-1} P_i P_j (i-j)^2 \right) \left( \sum_{i=0}^{n-1} S_i \right) / \left( \sum_{i=0}^{n-1} P_i \right), \quad (11)$$

$$\text{busyness} = \left( \sum_{i=0}^{n-1} P_i S_i \right) / \left( \sum_{i=0}^{n-1} \sum_{j=0}^{n-1} |iP_i - jP_j| \right) \text{ with } P_i \neq 0, P_j \neq 0, \quad (12)$$

where  $\epsilon$  is a small constant to ensure numerical stability. As summarized by Yu et al., “coarseness refers to the density of the edge element (the finer the texture, the higher the edge density), contrast is related to the dynamic range of gray-levels in an image, and busyness is a measure of spatial rate of gray-level change” [5].

## 4 Intensity and Size-Zone Variability of Connected Components

The previously introduced features were either global (volume and intensity features describe the tumor as a whole), or local (GLCM and NGTDM capture the neighborhood of the voxels). This contrasts with a third category of textural features that describe the relative properties of *sub-regions* of the full tumor volume [6, 3]. These sub-regions are defined as the connected components of the tumor volume whose voxels share the same SUV level after discretization.

Mathematically, we first construct an undirected graph  $G = (T, E)$  whose vertices  $T$  correspond to the indices of the voxels in the tumor volume, and whose edges  $E \subseteq T \times T$  link neighboring voxels with the same discrete level:

$$(\vec{p}, \vec{q}) \in E \text{ iff } D(I(\vec{p})) = D(I(\vec{q})) \text{ and } \vec{q} \in \mathcal{N}(\vec{p}), \quad (13)$$

where  $\mathcal{N}(\vec{p})$  designates the set of neighbors of the voxel with index  $\vec{p} \in T$ . In practice,  $\mathcal{N}$  is taken as the 6-connectivity in 3D space. The  $m$  connected components  $\{C_1, \dots, C_m\}$  of the graph  $G$  can then be extracted through the well-known union-find algorithm [7]. Each connected component  $C_i \subseteq T$  of index  $i = 1, \dots, m$  corresponds to a 3D sub-region of the tumor volume, of which all the voxels share the same discrete SUV level denoted  $L_i \in \{0, \dots, n-1\}$ .

Once the set of connected components is known, new textural features can be introduced by considering the matrix  $A$  can collect, for each discrete level  $l \in \{0, \dots, n-1\}$ , the distribution of the sizes  $s$  of the connected components corresponding to this level:

$$A(l, s) = \left| \{C_i \mid L_i = l \text{ and } |C_i| = s\} \right|. \quad (14)$$



The matrix  $A$  has  $n$  rows (one for each discrete SUV level), and  $|T| + 1$  columns (one for each possible size of a connected component). The *intensity variability* (IV) and the *size-zone variability* (SZV) are then derived from  $A$  as follows [3, Table 4.2]:

$$\text{IV} = \frac{1}{m} \sum_{l=0}^{n-1} \left( \sum_{s=0}^{|T|} A(l, s) \right)^2 \quad (15)$$

$$\text{SZV} = \frac{1}{m} \sum_{s=0}^{|T|} \left( \sum_{l=0}^{n-1} A(l, s) \right)^2 \quad (16)$$

The intensity variability describes the distribution of the intensity of the connected components, whereas size-zone variability captures the distribution of their sizes.

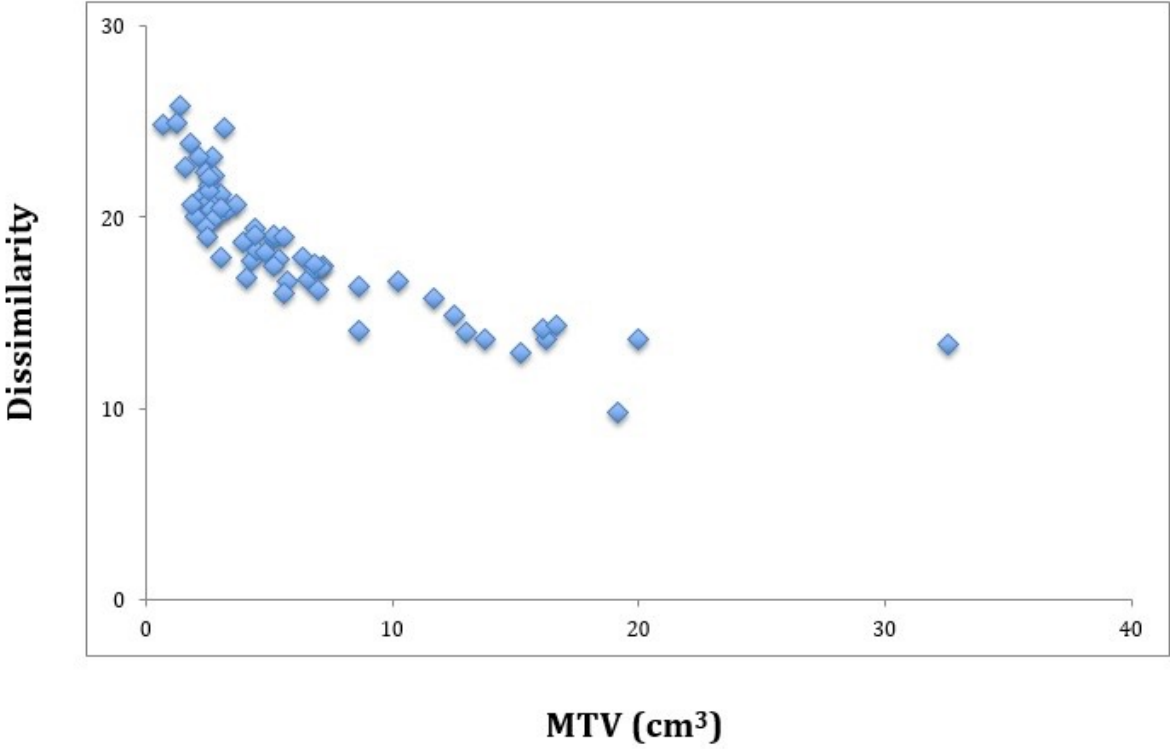
## References

- [1] R. Haralick, Dinstein, and K. Shanmugan, "Textural features for image classification," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. SMC-3, pp. 610–621, 1973.
- [2] F. Tixier, M. Hatt, C. C. Le Rest, A. Le Pogam, L. Corcos, and D. Visvikis, "Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in  $^{18}\text{F}$ -FDG PET," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, pp. 693–700, May 2012.
- [3] F. Tixier, *Caractérisation de l'hétérogénéité tumorale sur des images issues de la tomographie par émission de positons (TEP)*. PhD thesis, Université de Bretagne Occidentale, Apr. 2013.
- [4] M. Amadasun and R. King, "Textural features corresponding to textural properties," *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, vol. 19, pp. 1264–1274, Sep 1989.
- [5] H. Yu, C. Caldwell, K. Mah, and D. Mozeg, "Coregistered FDG PET/CT-based textural characterization of head and neck cancer for radiation treatment planning," *IEEE Transactions of Medical Imaging*, vol. 28, pp. 374–383, Mar 2009.
- [6] M. Hatt, F. Tixier, C. Cheze Le Rest, O. Pradier, and D. Visvikis, "Robustness of intratumour  $^{18}\text{F}$ -FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 40, pp. 1662–1671, Oct 2013.
- [7] R. Tarjan, "Efficiency of a good but not linear set union algorithm," *J. ACM*, vol. 22, pp. 215–225, Apr 1975.

**Annexe 2** Matériel supplémentaire N°2 de « FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy ». Coefficients de corrélation de Spearman entre les paramètres quantitatifs PET étudiés.

	SUVmin	SUVmax	SUVmean	SUVSD	COV	Skewness	Excess Kurtosis	MTV	TLG	ASM	Contrast	Entropy	Correlation	Homogeneity	Dissimilarity	Coarseness	Contrast NGTDM	Busyness	IV	SZV
SUVmin	1	0.98	0.99	0.97	0.52	-0.12	-0.10	0.55	0.88	-0.58	-0.55	0.58	0.60	0.50	-0.55	0.46	-0.48	0.29	0.58	-0.56
SUVmax		1	0.99	0.99	0.62	-0.06	-0.02	0.54	0.88	-0.57	-0.56	0.57	0.59	0.49	-0.55	0.46	-0.48	0.30	0.57	-0.55
SUVmean			1	0.98	0.56	-0.11	-0.08	0.55	0.89	-0.59	-0.56	0.58	0.60	0.49	-0.55	0.47	-0.48	0.27	0.57	-0.56
SUVSD				1	0.68	-0.02	-0.02	0.49	0.84	-0.52	-0.49	0.52	0.54	0.44	-0.48	0.40	-0.42	0.33	0.52	-0.50
COV					1	0.34	0.22	0.09	0.39	-0.11	-0.08	0.11	0.15	0.06	-0.07	-0.01	-0.05	0.35	0.11	-0.12
Skewness						1	0.82	-0.42	-0.28	0.42	0.40	-0.41	-0.38	-0.26	0.36	-0.46	0.41	0.42	-0.30	0.40
Excess Kurtosis							1	-0.23	-0.15	0.24	0.11	-0.23	-0.22	-0.16	0.08	-0.17	0.14	0.27	-0.11	0.18
MTV								1	0.84	-0.99	-0.92	0.99	0.94	0.82	-0.92	0.93	-0.96	-0.06	0.94	-0.98
TLG									1	-0.86	-0.83	0.86	0.86	0.73	-0.83	0.77	-0.79	0.14	0.84	-0.83
ASM										1	0.91	-0.99	-0.95	-0.81	0.92	-0.93	0.95	0.06	-0.94	0.97
Contrast											1	-0.92	-0.93	-0.81	0.99	-0.94	0.95	0.07	-0.90	0.91
Entropy												1	0.95	0.81	-0.92	0.93	-0.95	-0.06	0.94	-0.97
Correlation													1	0.85	-0.93	0.88	-0.90	-0.02	0.91	-0.91
Homogeneity														1	-0.83	0.71	-0.75	0.12	0.84	-0.75
Dissimilarity															1	-0.94	0.96	0.08	-0.90	0.92
Coarseness																1	-0.98	-0.27	0.84	-0.93
Contrast																	1	0.17	-0.89	0.96
Busyness																		1	0.14	0.08
IV																			1	-0.93
SZV																				1

**Annexe 3** Matériel supplémentaire N°3 de « FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy ». Distribution non linéaire de la *dissimilarity* en fonction du MTV.



**Annexe 4** Matériel supplémentaire N°1 de « <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the *RAS* mutational status ». Méthodologie du pyroséquencage pour la recherche de mutations *KRAS* et *NRAS*.

Pyrosequencing for KRAS codons 61, 117 and 146, NRAS codons 12, 13 and 61.

Regions of interest were amplified by PCR using the primers listed in the table below.

NRAS exon 2 (codons 12 and 13)	F : CTTGCTGGTGTGAAATGACTG R : Biot-TTCTGGATTAGCTGGATTGTCAGT
NRAS exon 3 (codon 61)	F : Biot-ACACCCCCAGGATTCTTACAGA R : GCCTGTCCCTCATGTATTGGTC
KRAS exon 3 (codon 61)	F : AATTGATGGAGAAACCTGTCTCTT R : Biot-TCCTCATGTACTGGTCCCTCATT
KRAS exon 4 (codon 117)	F : TGAAGATGTACCTATGGTCCTAGT R : Biot-TGAGCCTGTTTTGTGTCTACTGT
KRAS exon 4 (codon 146)	F : CAGGCTCAGGACTTAGCAAG R : Biot-TCAGTGTTACTTACCTGTCTTGT

10 ng of DNA were used per PCR reaction, in the presence of 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,4μM of each primer and 1,5U of FastStartTaq in a final volume of 50μL. The PCR program consisted of initial denaturation at 94°C for 1 minute; 50 cycles of 20 sec at 95°C, 20 sec at 58°C, 40 sec at 72°C; and final extension at 72°C for 1 minute.

Pyrosequencing was then performed from 10 μL of PCR product, with the Biotage PSQ 96MA System and Pyromark Reagents and Cartridge (Qiagen) following the manufacturer's instructions. Sequencing primers were designed to sequence individually each nucleotidic position for which a mutation has been described (primers listed below). The nucleotide injection sequence was determined by the PSQ 96MA software to optimize the detection of mutant bases.

Gene	Codon	cDNA position	Sequencing primer
<b>KRAS</b>	<b>61</b>	181	ATTCTCGACACAGCAGGT
		182	TTCTCGACACAGCAGGTC
		183	TTCTCGACACAGCAGGTCA
	<b>117</b>	349	CTATGGTCCCTAGTAGGAAAT
		351	ATGGTCCTAGTAGGAAATAA
	<b>146</b>	436	TTCTTTTATTGAAACATCA
437		TCCTTTTATTGAAACATCAG	
<b>NRAS</b>	<b>12</b>	34	GGTGGTGGTTGGAGCA
		35	GGTGGTGGTTGGAGCAG
	<b>13</b>	38	TGGTGGTTGGAGCAGGT
	<b>61</b>	181	ATGGCACTGTACTCTTCTT
		182	ATGGCACTGTACTCTTCT

**Annexe 5** Matériel supplémentaire N°3 de « <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the *RAS* mutational status ». Coefficients de corrélation de Spearman entre les paramètres de l'analyse quantitative PET.

	SUVmin	1	0.95	0.99	0.95	0.39	0.06	0.08	0.17	0.57	-0.14	-0.03	0.14	-0.03	0.05	-0.04	-0.04	-0.07	0.19	0.15	-0.16	
	SUVmax		1	0.96	0.97	0.56	0.27	0.29	0.25	0.64	-0.19	-0.19	0.20	0.07	0.21	-0.20	0.03	-0.22	0.37	0.28	-0.25	
	SUVmean			1	0.96	0.42	0.08	0.09	0.17	0.57	-0.14	-0.04	0.14	-0.03	0.05	-0.04	-0.08	0.20	0.16	0.16	-0.16	
	SUVSD				1	0.63	0.25	0.20	0.14	0.54	-0.09	-0.03	0.10	-0.03	0.06	-0.05	-0.10	-0.07	0.26	0.15	-0.14	
	COV					1	0.70	0.49	0.01	0.21	0.07	-0.04	-0.05	0.07	0.10	-0.06	-0.20	0.34	0.10	-0.01	-0.01	
	Skewness						1	0.89	0.07	0.11	0.04	-0.33	-0.01	0.25	0.38	-0.35	0.01	-0.30	0.39	0.20	-0.05	
	Excess Kurtosis							1	0.27	0.27	-0.14	-0.57	0.18	0.34	0.61	-0.59	0.24	-0.53	0.50	0.38	-0.24	
	MTV								1	0.88	-0.97	-0.79	0.98	0.72	0.77	-0.79	0.83	-0.87	0.85	0.97	-0.99	
	TLG									1	-0.83	-0.66	0.84	0.57	0.65	-0.66	0.64	-0.73	0.78	0.84	-0.86	
	ASM										1	0.74	-0.99	-0.70	-0.71	0.73	-0.84	0.82	-0.81	-0.94	0.98	
	Contrast											1	-0.76	-0.84	-0.98	0.99	-0.85	0.97	-0.76	-0.86	0.78	
	Entropy												1	0.72	0.74	-0.76	0.85	-0.85	0.83	0.96	-0.99	
	Correlation													1	0.84	-0.84	0.85	-0.84	0.62	0.76	-0.73	
	Homogeneity														1	-0.99	0.82	-0.95	0.77	0.85	-0.76	
	Dissimilarity															1	-0.85	0.97	-0.76	-0.86	0.78	
	Coarseness																1	-0.90	0.60	0.82	-0.83	
	ContrastNGTDM																	1	-0.80	-0.92	0.87	
	Busyness																		1	0.92	-0.87	
	IV																			1	-0.98	
	SZV																				1	1

**Annexe 6** Matériel supplémentaire N°2 de « FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer ». Cutoffs optimaux pour la dichotomisation de la population en fonction des paramètres quantitatifs PET significativement corrélés à la DSS (A) et à la DFS (B).

A.

Parameters	Optimal cutoff
TLG	550
ASM	15
ContrastGLCM	254.8
Entropy	6.63
Correlation	0.342
Dissimilarity	12.75
Coarseness	5.47
ContrastNGTDM	1.00
Busyness	0.12
Intensity variability	9.4
Size zone variability	21.5

B.

Parameters	Optimal cutoff
Excess Kurtosis	-0.54
Homogeneity	0.131
Coarseness	6.08



**Annexe 7** Matériel supplémentaire N°3 de « FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer ». Résultats significatifs de la population initiale de 98 patients pour la DSS, la DFS et la réponse à la nCRT

Clinical parameters were perfectly superimposable in the entire cohort (n=98) and in the subgroup of patients with MTV>10cc (n = 86).

(A) Univariate analysis for DSS and DFS

	Parameter	P-value	HR	95% CI
DSS	Weight loss	0.004	21.3	2.67-169
	CA 19-9 > 37 U/ml	0.008	7.9	1.73-36.6
	cT	0.0002	13.1	3.38-50.9
	Surgery	0.005	0.15	0.04-0.57
	SUVsd	0.022	0.23	0.06-0.81
	MTV	0.041	23.6	2.92-3060
	ASM	0.026	0.23	0.06-0.84
	Contrast <sub>GLCM</sub>	0.016	0.08	0.01-0.62
	Correlation	0.009	16.2	2.02-130
	Homogeneity	0.037	23.7	3.05-3051
	Dissimilarity	0.029	0.36	0-0.28
	Coarseness	0.002	12.1	2.53-58.2
	Contrast <sub>NGRDM</sub>	0.013	0.07	0.01-0.58
	Intensity variability	0.023	11.1	1.39-89.4
	Size-zone variability	0.046	0.12	0.02-0.96
DFS	Differentiation	0.019	2.69	1.18-6.15
	ypN	0.002	2.29	1.36-3.88
	Skewness	0.045	0.41	0.17-0.98
	Excess Kurtosis	0.021	0.37	0.16-0.86
	Homogeneity	0.015	0.32	0.13-0.80

Busyness	0.012	0.33	0.14-0.78
Intensity variability	0.015	0.35	0.15-0.81

(B) Multivariate analysis for DSS and DFS

	Parameter	P-value	HR	95% CI
DSS	Weight loss	0.01	15.9	1.80-140
	Surgery	0.04	0.13	0.02-0.90
	SUVsd	0.049	0.22	0.05-0.99
	Coarseness	0.008	9.6	1.79-51.8
DFS	Differentiation	0.02	2.91	1.21-6.99
	Busyness	0.01	0.33	0.14-0.78

(C) Univariate analysis to predict good response to nCRT (TRG3-TRG4) (n=74)

Parameter	P-value	OR	95% CI
Differentiation	0.048	0.32	0.10-0.99
RAS mutation	0.006	0.25	0.09-0.67
Excess Kurtosis	0.02	0.30	0.11-0.81
MTV	0.03	0.33	0.12-0.88
TLG	0.03	0.35	0.13-0.93
Contrast <sub>GLCM</sub>	0.03	2.85	1.08-7.52
Homogeneity	0.01	0.29	0.11-0.77
Dissimilarity	0.01	3.66	1.36-9.86
Contrast <sub>NGTDM</sub>	0.02	3.33	1.24-8.95

(D) Multivariate analysis to predict good response to nCRT (TRG3-TRG4)(n=74)

<b>Parameter</b>	<b><i>P</i>-value</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<i>RAS</i> mutation	0.005	0.22	0.08-0.64
Dissimilarity	0.009	4.18	1.43-12.3

**Annexe 8** Matériel supplémentaire N°4 de « FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer ». Résultats des paramètres PET conventionnels non associés à la DSS, la DFS ni la réponse à la NCRT

<b>Disease-specific survival</b>			
<b>Parameter</b>	<b>P-value</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>
SUVmax	0.28	0.50	0.14-1.78
SUVmean	0.07	0.30	0.09-1.08
MTV	0.06	7.78	0.96-63.2

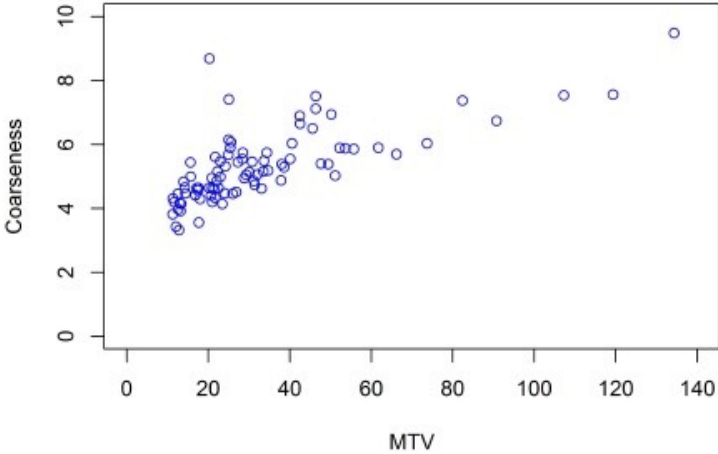
<b>Disease-free survival</b>			
<b>Parameter</b>	<b>P-value</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>
SUVmax	0.14	0.48	0.18-1.26
SUVmean	0.22	0.49	0.16-1.51
MTV	0.30	1.75	0.61-5.01
TLG	0.22	0.50	0.16-1.53

<b>Response to nCRT (TRG3-TRG4)</b>			
<b>Parameter</b>	<b>P-value</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>
SUVmax	0.32	0.60	0.22-1.63
SUVmean	0.48	1.43	0.53-3.84

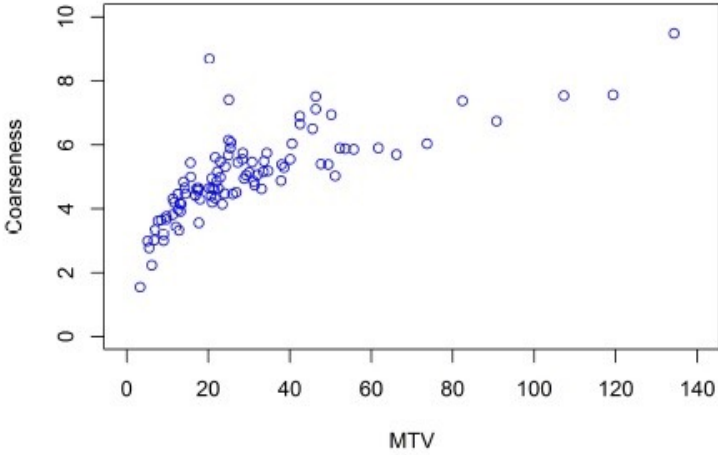
**Annexe 9** Matériel supplémentaire N°5 de « FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer ». Coefficients de corrélation de Spearman entre les paramètres de l'analyse quantitative PET.

SUVmin	1	0.94	0.99	0.95	0.42	0.10	0.11	0.12	0.59	-0.07	0.02	0.08	-0.16	-0.01	0.00	-0.11	-0.01	0.13	0.09	-0.09
SUVmax		1	0.95	0.98	0.61	0.34	0.37	0.23	0.68	-0.12	-0.19	0.14	-0.06	0.19	-0.20	-0.05	-0.20	0.34	0.25	-0.19
SUVmean			1	0.97	0.45	0.12	0.14	0.13	0.60	-0.08	0.00	0.08	-0.17	0.00	-0.01	-0.11	-0.03	0.15	0.11	-0.10
SUVSD				1	0.64	0.31	0.28	0.12	0.59	-0.03	-0.04	0.05	-0.14	0.05	-0.06	-0.16	-0.07	0.23	0.13	-0.09
COV					1	0.81	0.67	0.06	0.32	0.12	-0.20	-0.08	0.07	0.23	-0.22	-0.25	-0.19	0.40	0.18	-0.02
Skewness						1	0.92	0.21	0.27	0.01	-0.50	0.04	0.32	0.52	-0.51	0.04	-0.48	0.50	0.34	-0.15
Excess Kurtosis							1	0.34	0.38	-0.11	-0.67	0.17	0.34	0.68	-0.68	0.21	-0.64	0.58	0.47	-0.28
MTV								1	0.83	-0.95	-0.72	0.96	0.60	0.71	-0.72	0.76	-0.82	0.83	0.95	-0.97
TLG									1	-0.74	-0.57	0.77	0.39	0.56	-0.58	0.52	-0.66	0.73	0.79	-0.79
ASM										1	0.59	-0.99	-0.55	-0.58	0.58	-0.77	0.70	-0.74	-0.89	0.96
Contrast											1	-0.64	-0.76	-0.97	0.99	-0.77	0.95	-0.73	-0.81	0.69
Entropy												1	0.58	0.63	-0.63	0.78	-0.74	0.78	0.92	-0.97
Correlation													1	0.75	-0.76	0.78	-0.74	0.49	0.64	-0.61
Homogeneity														1	-0.98	0.74	-0.93	0.76	0.82	-0.69
Dissimilarity															1	-0.77	0.95	-0.74	-0.81	0.69
Coarseness																1	-0.83	0.49	0.73	-0.76
Contrast																	1	-0.77	-0.88	0.80
Busyness																		1	0.93	-0.84
IV																			1	-0.96
SZV																				1

**Annexe 10** Matériel supplémentaire N°6 de « FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer ». Distribution du *coarseness* en fonction du MTV dans la population de 86 patients avec un MTV > 10cc (A) et dans la population initiale de 98 patients.



(A)



(B)





## Bibliographie

1. NIH Fact Sheets: Cancer. <https://report.nih.gov/NIHfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=75>. 2013.
2. Ferlay, J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
3. Ciardiello, F., D. Arnold, P.G. Casali, et al., Delivering precision medicine in oncology today and in future-the promise and challenges of personalised cancer medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol*, 2014. **25**(9): p. 1673-8.
4. Lievre, A., J.B. Bachet, D. Le Corre, et al., KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*, 2006. **66**(8): p. 3992-5.
5. Van Cutsem, E., C.H. Kohne, E. Hitre, et al., Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. **360**(14): p. 1408-17.
6. Marchetti, A., C. Martella, L. Felicioni, et al., EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(4): p. 857-65.
7. Romond, E.H., E.A. Perez, J. Bryant, et al., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
8. Flaherty, K.T., I. Puzanov, K.B. Kim, et al., Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. **363**(9): p. 809-19.
9. Robson, M., C. Goessl and S. Domchek, Olaparib for Metastatic Germline BRCA-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(18): p. 1792-3.
10. von Minckwitz, G., M. Procter, E. de Azambuja, et al., Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(2): p. 122-131.
11. Renfro, L.A., M.W. An and S.J. Mandrekar, Precision oncology: A new era of cancer clinical trials. *Cancer Lett*, 2017. **387**: p. 121-126.
12. Latge, G., C. Poulet, V. Bours, et al., Natural Antisense Transcripts: Molecular Mechanisms and Implications in Breast Cancers. *Int J Mol Sci*, 2018. **19**(1).
13. Ledermann, J., P. Harter, C. Gourley, et al., Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(8): p. 852-61.
14. Le Tourneau, C., J.P. Delord, A. Goncalves, et al., Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(13): p. 1324-34.
15. Prasad, V., Perspective: The precision-oncology illusion. *Nature*, 2016. **537**(7619): p. S63.
16. O'Connor, J.P., C.J. Rose, J.C. Waterton, et al., Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(2): p. 249-57.

17. Gillies, R.J., P.E. Kinahan and H. Hricak, Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 2016. **278**(2): p. 563-77.
18. Hatt, M., F. Tixier, D. Visvikis, et al., *Radiomics in PET/CT: More Than Meets the Eye?* *J Nucl Med*, 2017. **58**(3): p. 365-366.
19. Kircher, M.F., H. Hricak and S.M. Larson, Molecular imaging for personalized cancer care. *Mol Oncol*, 2012. **6**(2): p. 182-95.
20. Jung, K.H. and K.H. Lee, Molecular imaging in the era of personalized medicine. *J Pathol Transl Med*, 2015. **49**(1): p. 5-12.
21. Vasdev, N. and A. Alavi, Novel PET Radiotracers with Potential Clinical Applications. *PET Clin*, 2017. **12**(3): p. xi-xii.
22. Bashir, U., M.M. Siddique, E. McLean, et al., Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol*, 2016. **207**(3): p. 534-43.
23. Limkin, E.J., R. Sun, L. Dercle, et al., Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol*, 2017. **28**(6): p. 1191-1206.
24. El Naqa, I., P. Grigsby, A. Apte, et al., Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*, 2009. **42**(6): p. 1162-1171.
25. Antunovic, L., F. Gallivanone, M. Sollini, et al., [(18)F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(12): p. 1945-1954.
26. Rose, C.J., S.J. Mills, J.P. O'Connor, et al., Quantifying spatial heterogeneity in dynamic contrast-enhanced MRI parameter maps. *Magn Reson Med*, 2009. **62**(2): p. 488-99.
27. Miwa, K., M. Inubushi, K. Wagatsuma, et al., FDG uptake heterogeneity evaluated by fractal analysis improves the differential diagnosis of pulmonary nodules. *Eur J Radiol*, 2014. **83**(4): p. 715-9.
28. Doumou, G., M. Siddique, C. Tsoumpas, et al., The precision of textural analysis in (18)F-FDG-PET scans of oesophageal cancer. *Eur Radiol*, 2015. **25**(9): p. 2805-12.
29. Dettori, L. and L. Semler, A comparison of wavelet, ridgelet, and curvelet-based texture classification algorithms in computed tomography. *Comput Biol Med*, 2007. **37**(4): p. 486-98.
30. Ganeshan, B., S. Abaleke, R.C. Young, et al., Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging*, 2010. **10**: p. 137-43.
31. Chee, C.G., Y.H. Kim, K.H. Lee, et al., CT texture analysis in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: A potential imaging biomarker for treatment response and prognosis. *PLoS One*, 2017. **12**(8): p. e0182883.
32. Sollini, M., L. Cozzi, L. Antunovic, et al., PET Radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 358.
33. Nowell, P.C., The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, 1976. **194**(4260): p. 23-8.
34. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. *Cell*, 2000. **100**(1): p. 57-70.
35. Vogelstein, B., N. Papadopoulos, V.E. Velculescu, et al., *Cancer genome landscapes*. *Science*, 2013. **339**(6127): p. 1546-58.

36. Horne, S.D., S.A. Pollick and H.H. Heng, Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer. *Int J Cancer*, 2015. **136**(9): p. 2012-21.
37. Lowe, S.W., E. Cepero and G. Evan, *Intrinsic tumour suppression*. *Nature*, 2004. **432**(7015): p. 307-15.
38. Adams, J.M. and S. Cory, The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*, 2007. **26**(9): p. 1324-37.
39. Amit, I., A. Citri, T. Shay, et al., A module of negative feedback regulators defines growth factor signaling. *Nat Genet*, 2007. **39**(4): p. 503-12.
40. Ince, T.A., A.L. Richardson, G.W. Bell, et al., Transformation of different human breast epithelial cell types leads to distinct tumor phenotypes. *Cancer Cell*, 2007. **12**(2): p. 160-70.
41. Burkhart, D.L. and J. Sage, Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer*, 2008. **8**(9): p. 671-82.
42. Mosesson, Y., G.B. Mills and Y. Yarden, Derailed endocytosis: an emerging feature of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008. **8**(11): p. 835-50.
43. Yuan, T.L. and L.C. Cantley, PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*, 2008. **27**(41): p. 5497-510.
44. Collado, M. and M. Serrano, Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer*, 2010. **10**(1): p. 51-7.
45. Ikushima, H. and K. Miyazono, TGFbeta signalling: a complex web in cancer progression. *Nat Rev Cancer*, 2010. **10**(6): p. 415-24.
46. Lemmon, M.A. and J. Schlessinger, Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 2010. **141**(7): p. 1117-34.
47. Witsch, E., M. Sela and Y. Yarden, Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda)*, 2010. **25**(2): p. 85-101.
48. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. **144**(5): p. 646-74.
49. White, E., Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2012. **12**(6): p. 401-10.
50. Sonnenschein, C., A.M. Soto, A. Rangarajan, et al., *Competing views on cancer*. *J Biosci*, 2014. **39**(2): p. 281-302.
51. Martincorena, I., A. Roshan, M. Gerstung, et al., Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*, 2015. **348**(6237): p. 880-6.
52. Lemmon, M.A., D.M. Freed, J. Schlessinger, et al., The Dark Side of Cell Signaling: Positive Roles for Negative Regulators. *Cell*, 2016. **164**(6): p. 1172-1184.
53. Stracquadanio, G., X. Wang, M.D. Wallace, et al., The importance of p53 pathway genetics in inherited and somatic cancer genomes. *Nat Rev Cancer*, 2016. **16**(4): p. 251-65.
54. Fouad, Y.A. and C. Aanei, Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*, 2017. **7**(5): p. 1016-1036.
55. Bhowmick, N.A., E.G. Neilson and H.L. Moses, Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*, 2004. **432**(7015): p. 332-7.
56. Hanahan, D. and L.M. Coussens, Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2012. **21**(3): p. 309-22.
57. Takakura, N., Formation and regulation of the cancer stem cell niche. *Cancer Sci*, 2012. **103**(7): p. 1177-81.

58. Seoane, J. and L. De Mattos-Arruda, The challenge of intratumour heterogeneity in precision medicine. *J Intern Med*, 2014. **276**(1): p. 41-51.
59. Helfen, A., J. Roth, T. Ng, et al., In vivo imaging of pro- and anti-tumoral cellular components of the tumor microenvironment. *J Nucl Med*, 2017.
60. You, J.S. and P.A. Jones, Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell*, 2012. **22**(1): p. 9-20.
61. Pickup, M., S. Novitskiy and H.L. Moses, The roles of TGFbeta in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2013. **13**(11): p. 788-99.
62. Wong, C.C., Y. Qian and J. Yu, Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches. *Oncogene*, 2017. **36**(24): p. 3359-3374.
63. Davies, M.A. and Y. Samuels, Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene*, 2010. **29**(41): p. 5545-55.
64. Prehn, R.T., Analysis of antigenic heterogeneity within individual 3-methylcholanthrene-induced mouse sarcomas. *J Natl Cancer Inst*, 1970. **45**(5): p. 1039-45.
65. Heppner, G.H., Tumor heterogeneity. *Cancer Res*, 1984. **44**(6): p. 2259-65.
66. Meyerson, M., S. Gabriel and G. Getz, Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat Rev Genet*, 2010. **11**(10): p. 685-96.
67. Marusyk, A., V. Almendro and K. Polyak, Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*, 2012. **12**(5): p. 323-34.
68. Navin, N., J. Kendall, J. Troge, et al., Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*, 2011. **472**(7341): p. 90-4.
69. Gerlinger, M., A.J. Rowan, S. Horswell, et al., Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*, 2012. **366**(10): p. 883-892.
70. Shah, S.P., A. Roth, R. Goya, et al., The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*, 2012. **486**(7403): p. 395-9.
71. Burrell, R.A., N. McGranahan, J. Bartek, et al., The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*, 2013. **501**(7467): p. 338-45.
72. Stratton, M.R., P.J. Campbell and P.A. Futreal, *The cancer genome*. *Nature*, 2009. **458**(7239): p. 719-24.
73. Nik-Zainal, S., P. Van Loo, D.C. Wedge, et al., *The life history of 21 breast cancers*. *Cell*, 2012. **149**(5): p. 994-1007.
74. Sottoriva, A., I. Spiteri, S.G. Piccirillo, et al., Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. **110**(10): p. 4009-14.
75. Magee, J.A., E. Piskounova and S.J. Morrison, Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell*, 2012. **21**(3): p. 283-96.
76. Valent, P., D. Bonnet, S. Wohrer, et al., Heterogeneity of neoplastic stem cells: theoretical, functional, and clinical implications. *Cancer Res*, 2013. **73**(3): p. 1037-45.
77. Skibinski, A. and C. Kuperwasser, The origin of breast tumor heterogeneity. *Oncogene*, 2015. **34**(42): p. 5309-16.
78. Kakarala, M. and M.S. Wicha, Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(17): p. 2813-20.
79. Huang, S., Genetic and non-genetic instability in tumor progression: link between the fitness landscape and the epigenetic landscape of cancer cells. *Cancer Metastasis Rev*, 2013. **32**(3-4): p. 423-48.

80. Klein, C.A., Selection and adaptation during metastatic cancer progression. *Nature*, 2013. **501**(7467): p. 365-72.
81. Loeb, L.A., Human Cancers Express a Mutator Phenotype: Hypothesis, Origin, and Consequences. *Cancer Res*, 2016. **76**(8): p. 2057-9.
82. Sansregret, L., B. Vanhaesebroeck and C. Swanton, Determinants and clinical implications of chromosomal instability in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018.
83. Welch, D.R., Tumor Heterogeneity--A 'Contemporary Concept' Founded on Historical Insights and Predictions. *Cancer Res*, 2016. **76**(1): p. 4-6.
84. Shackleton, M., E. Quintana, E.R. Fearon, et al., Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. *Cell*, 2009. **138**(5): p. 822-9.
85. Alderton, G.K., Tumour evolution: Epigenetic and genetic heterogeneity in metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2017. **17**(3): p. 141.
86. Sequist, L.V., B.A. Waltman, D. Dias-Santagata, et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011. **3**(75): p. 75ra26.
87. Turner, N.C. and J.S. Reis-Filho, Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(4): p. e178-85.
88. Junttila, M.R. and F.J. de Sauvage, Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*, 2013. **501**(7467): p. 346-54.
89. Nik-Zainal, S., H. Davies, J. Staaf, et al., Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 2016. **534**(7605): p. 47-54.
90. Mroz, E.A. and J.W. Rocco, The challenges of tumor genetic diversity. *Cancer*, 2017. **123**(6): p. 917-927.
91. Iorio, F., T.A. Knijnenburg, D.J. Vis, et al., A Landscape of Pharmacogenomic Interactions in Cancer. *Cell*, 2016. **166**(3): p. 740-754.
92. Lawrence, M.S., P. Stojanov, P. Polak, et al., Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, 2013. **499**(7457): p. 214-218.
93. Weigelt, B., Z. Hu, X. He, et al., Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res*, 2005. **65**(20): p. 9155-8.
94. Yachida, S., S. Jones, I. Bozic, et al., Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*, 2010. **467**(7319): p. 1114-7.
95. Swanton, C., Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res*, 2012. **72**(19): p. 4875-82.
96. Bedard, P.L., A.R. Hansen, M.J. Ratain, et al., *Tumour heterogeneity in the clinic*. *Nature*, 2013. **501**(7467): p. 355-64.
97. Tran, B., J.E. Dancey, S. Kamel-Reid, et al., Cancer genomics: technology, discovery, and translation. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(6): p. 647-60.
98. Karapetis, C.S., S. Khambata-Ford, D.J. Jonker, et al., K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2008. **359**(17): p. 1757-65.
99. Lopes, L.F. and C.E. Bacchi, Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med*, 2010. **14**(1-2): p. 42-50.
100. Meads, M.B., R.A. Gatenby and W.S. Dalton, Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(9): p. 665-74.
101. DeMichele, A., D. Yee and L. Esserman, Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(23): p. 2287-2289.



102. Dewhirst, M.W., Intermittent hypoxia furthers the rationale for hypoxia-inducible factor-1 targeting. *Cancer Res*, 2007. **67**(3): p. 854-5.
103. Martinive, P. and P.A. Coucke, [Vascular perfusion as the origin of neoplasm resistance to radio- and chemotherapy]. *Rev Med Liege*, 2010. **65**(3): p. 133-9.
104. Semenza, G.L., Hypoxia, clonal selection, and the role of HIF-1 in tumor progression. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2000. **35**(2): p. 71-103.
105. Brahimi-Horn, C., E. Berra and J. Pouyssegur, Hypoxia: the tumor's gateway to progression along the angiogenic pathway. *Trends Cell Biol*, 2001. **11**(11): p. S32-6.
106. Chaudary, N. and R.P. Hill, *Hypoxia and metastasis*. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(7): p. 1947-9.
107. Sharma, S.V., D.Y. Lee, B. Li, et al., A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell*, 2010. **141**(1): p. 69-80.
108. Kantarjian, H.M., T. Fojo, M. Mathisen, et al., Cancer drugs in the United States: Justum Pretium--the just price. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(28): p. 3600-4.
109. Kantarjian, H. and Y. Patel, High cancer drug prices 4 years later--Progress and prospects. *Cancer*, 2017. **123**(8): p. 1292-1297.
110. McGranahan, N. and C. Swanton, Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell*, 2015. **27**(1): p. 15-26.
111. Mullighan, C.G., L.A. Phillips, X. Su, et al., Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science*, 2008. **322**(5906): p. 1377-80.
112. Campbell, P.J., S. Yachida, L.J. Mudie, et al., The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*, 2010. **467**(7319): p. 1109-13.
113. Pereira, B., S.F. Chin, O.M. Rueda, et al., The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun*, 2016. **7**: p. 11479.
114. Rajput, A., T. Bocklage, A. Greenbaum, et al., Mutant-Allele Tumor Heterogeneity Scores Correlate With Risk of Metastases in Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2017. **16**(3): p. e165-e170.
115. Mroz, E.A., A.D. Tward, C.R. Pickering, et al., High intratumor genetic heterogeneity is related to worse outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 2013. **119**(16): p. 3034-42.
116. Mroz, E.A., A.D. Tward, R.J. Hammon, et al., Intra-tumor genetic heterogeneity and mortality in head and neck cancer: analysis of data from the Cancer Genome Atlas. *PLoS Med*, 2015. **12**(2): p. e1001786.
117. Maheswaran, S., L.V. Sequist, S. Nagrath, et al., Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med*, 2008. **359**(4): p. 366-77.
118. Diaz, L.A., Jr., R.T. Williams, J. Wu, et al., The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature*, 2012. **486**(7404): p. 537-40.
119. Forshew, T., M. Murtaza, C. Parkinson, et al., Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med*, 2012. **4**(136): p. 136ra68.
120. De Mattos-Arruda, L., J. Cortes, L. Santarpia, et al., Circulating tumour cells and cell-free DNA as tools for managing breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013. **10**(7): p. 377-89.

121. Murtaza, M., S.J. Dawson, D.W. Tsui, et al., Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature*, 2013. **497**(7447): p. 108-12.
122. Gray, E.S., H. Rizos, A.L. Reid, et al., Circulating tumor DNA to monitor treatment response and detect acquired resistance in patients with metastatic melanoma. *Oncotarget*, 2015. **6**(39): p. 42008-18.
123. Ignatiadis, M., M. Lee and S.S. Jeffrey, Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA: Challenges and Opportunities on the Path to Clinical Utility. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(21): p. 4786-800.
124. Chabon, J.J., A.D. Simmons, A.F. Lovejoy, et al., Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients. *Nat Commun*, 2016. **7**: p. 11815.
125. Wu, Y., K.J. Park, C. Deighan, et al., Multiparameter Evaluation of the Heterogeneity of Circulating Tumor Cells Using Integrated RNA In Situ Hybridization and Immunocytochemical Analysis. *Front Oncol*, 2016. **6**: p. 234.
126. Lapin, M., K. Tjensvoll, S. Oltedal, et al., Single-cell mRNA profiling reveals transcriptional heterogeneity among pancreatic circulating tumour cells. *BMC Cancer*, 2017. **17**(1): p. 390.
127. Wong, S., J. Raleigh, J. Callahan, et al., Circulating Tumor DNA Analysis and Functional Imaging Provide Complementary Approaches for Comprehensive Disease Monitoring in Metastatic Melanoma. *JCO Precision Oncology*, 2017. **1**: p. 1-14.
128. Hayes, D.F. and C. Paoletti, Circulating tumour cells: insights into tumour heterogeneity. *J Intern Med*, 2013. **274**(2): p. 137-43.
129. Dawson, S.J., D.W. Tsui, M. Murtaza, et al., Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2013. **368**(13): p. 1199-209.
130. Bidard, F.C., J. Madic, P. Mariani, et al., Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Int J Cancer*, 2014. **134**(5): p. 1207-13.
131. Sun, W., G. Li, J. Wan, et al., Circulating tumor cells: A promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Oncotarget*, 2016. **7**(43): p. 69507-69517.
132. Fan, G., K. Zhang, J. Ding, et al., Prognostic value of EGFR and KRAS in circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. **8**(20): p. 33922-33932.
133. Li, M., Y. Jia, J. Xu, et al., Assessment of the circulating cell-free DNA marker association with diagnosis and prognostic prediction in patients with lymphoma: a single-center experience. *Ann Hematol*, 2017. **96**(8): p. 1343-1351.
134. Liu, Y., Y. Zhang, Q. Li, et al., MiRNAs Predict the Prognosis of Patients with Triple Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2017. **12**(1): p. e0170088.
135. Puche-Sanz, I., M.J. Alvarez-Cubero, M. Pascual-Geler, et al., A comprehensive study of circulating tumour cells at the moment of prostate cancer diagnosis: biological and clinical implications of EGFR, AR and SNPs. *Oncotarget*, 2017. **8**(41): p. 70472-70480.
136. Hobbs, S.K., G. Shi, R. Homer, et al., Magnetic resonance image-guided proteomics of human glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging*, 2003. **18**(5): p. 530-6.

137. Van Meter, T., C. Dumur, N. Hafez, et al., Microarray analysis of MRI-defined tissue samples in glioblastoma reveals differences in regional expression of therapeutic targets. *Diagn Mol Pathol*, 2006. **15**(4): p. 195-205.
138. Henriksson, E., E. Kjellen, P. Wahlberg, et al., 2-Deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose uptake and correlation to intratumoral heterogeneity. *Anticancer Res*, 2007. **27**(4B): p. 2155-9.
139. Kuo, M.D., J. Gollub, C.B. Sirlin, et al., Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 2007. **18**(7): p. 821-31.
140. Segal, E., C.B. Sirlin, C. Ooi, et al., Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol*, 2007. **25**(6): p. 675-80.
141. Ganeshan, B., V. Goh, H.C. Mandeville, et al., Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology*, 2013. **266**(1): p. 326-36.
142. Aerts, H.J., E.R. Velazquez, R.T. Leijenaar, et al., Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*, 2014. **5**: p. 4006.
143. Gevaert, O., L.A. Mitchell, A.S. Achrol, et al., Glioblastoma multiforme: exploratory radiogenomic analysis by using quantitative image features. *Radiology*, 2014. **273**(1): p. 168-74.
144. Vallieres, M., E. Kay-Rivest, L.J. Perrin, et al., Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 10117.
145. Weszka, J. and A. Rosenfeld, An application of texture analysis to materials inspection. *Pattern Recognition*, 1976. **8**: p. 195-200.
146. Lumia, R., R. Haralick, O. Zuniga, et al., *Texture analysis of aerial photographs*. *Pattern Recognition*, 1983. **16**(1): p. 39-46.
147. Tuceryan, M. and A. Jain, *Texture Analysis*, in *The Handbook of Pattern Recognition and Computer Vision (2nd Edition)*, C. Chen, L. Pau, and P. Wang, Editors. 1998, World Scientific Publishing Co. p. 207-248.
148. Pietikäinen, M. and A. Hadid, Texture features in facial image analysis, in *Advances in Biometric Person Authentication*, Springer, Editor. 2005.
149. El Abbadi, N., Skin texture recognition using neural networks, in *ACIT*. 2008.
150. Lumini, A., L. Nanni and S. Brahmam, Ensemble of texture descriptors and classifiers for face recognition. *Applied Computing and Informatics*, 2017. **13**(1): p. 79-91.
151. Mehta, R., K. Cai, N. Kumar, et al., A Lesion-Based Response Prediction Model Using Pretherapy PET/CT Image Features for Y90 Radioembolization to Hepatic Malignancies. *Technol Cancer Res Treat*, 2017. **16**(5): p. 620-629.
152. Sutton, R. and E. Hall, Texture measures for automatic classification of pulmonary disease. *IEEE Transactions on Computers*, 1972. **21**(7): p. 667-676.
153. Harlow, C. and S. Eisenbeis, *The analysis of radiographic images*. *IEEE Transactions on Computers*, 1973. **22**(7): p. 678-689.
154. Ledley, R.S., H.K. Huang and L.S. Rotolo, A texture analysis method in classification of coal workers' pneumoconiosis. *Comput Biol Med*, 1975. **5**(1-2): p. 53-67.
155. Turner, A.F., R.P. Kruger and W.B. Thompson, Automated computer screening of chest radiographs for pneumoconiosis. *Invest Radiol*, 1976. **11**(4): p. 258-66.
156. Kido, S., J. Ikezoe, H. Naito, et al., An image analyzing system for interstitial lung abnormalities in chest radiography. Detection and classification by Laplacian-Gaussian filtering and linear opacity judgment. *Invest Radiol*, 1994. **29**(2): p. 172-7.

157. Kido, S., J. Ikezoe, H. Naito, et al., Fractal analysis of interstitial lung abnormalities in chest radiography. *Radiographics*, 1995. **15**(6): p. 1457-64.
158. Apostol, L., V. Boudousq, O. Basset, et al., Relevance of 2D radiographic texture analysis for the assessment of 3D bone micro-architecture. *Med Phys*, 2006. **33**(9): p. 3546-56.
159. Wilkie, J.R., M.L. Giger, M.R. Chinander, et al., Temporal radiographic texture analysis in the detection of periprosthetic osteolysis. *Med Phys*, 2008. **35**(1): p. 377-87.
160. Wu, C.M., Y.C. Chen and K.S. Hsieh, Texture features for classification of ultrasonic liver images. *IEEE Trans Med Imaging*, 1992. **11**(2): p. 141-52.
161. Chen, S.J., K.S. Cheng, Y.C. Dai, et al., Quantitatively characterizing the textural features of sonographic images for breast cancer with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med*, 2005. **24**(5): p. 651-61.
162. Yang, X., S. Tridandapani, J.J. Beitler, et al., Ultrasound GLCM texture analysis of radiation-induced parotid-gland injury in head-and-neck cancer radiotherapy: an in vivo study of late toxicity. *Med Phys*, 2012. **39**(9): p. 5732-9.
163. Kido, S., K. Kuriyama, M. Higashiyama, et al., Fractal analysis of small peripheral pulmonary nodules in thin-section CT: evaluation of the lung-nodule interfaces. *J Comput Assist Tomogr*, 2002. **26**(4): p. 573-8.
164. Kido, S., K. Kuriyama, M. Higashiyama, et al., Fractal analysis of internal and peripheral textures of small peripheral bronchogenic carcinomas in thin-section computed tomography: comparison of bronchioloalveolar cell carcinomas with nonbronchioloalveolar cell carcinomas. *J Comput Assist Tomogr*, 2003. **27**(1): p. 56-61.
165. Al-Kadi, O.S. and D. Watson, Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2008. **55**(7): p. 1822-30.
166. Dennie, C., R. Thornhill, V. Sethi-Virman, et al., Role of quantitative computed tomography texture analysis in the differentiation of primary lung cancer and granulomatous nodules. *Quant Imaging Med Surg*, 2016. **6**(1): p. 6-15.
167. Jun, W., L. Xia, D. Di, et al., Prediction of malignant and benign of lung tumor using a quantitative radiomic method. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016. **2016**: p. 1272-1275.
168. Huang, Y.L., J.H. Chen and W.C. Shen, Diagnosis of hepatic tumors with texture analysis in nonenhanced computed tomography images. *Acad Radiol*, 2006. **13**(6): p. 713-20.
169. Permuth, J.B., J. Choi, Y. Balarunathan, et al., Combining radiomic features with a miRNA classifier may improve prediction of malignant pathology for pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Oncotarget*, 2016. **7**(52): p. 85785-85797.
170. Raman, S.P., Y. Chen, J.L. Schroeder, et al., CT texture analysis of renal masses: pilot study using random forest classification for prediction of pathology. *Acad Radiol*, 2014. **21**(12): p. 1587-96.
171. Yu, H., J. Scalera, M. Khalid, et al., Texture analysis as a radiomic marker for differentiating renal tumors. *Abdom Radiol (NY)*, 2017. **42**(10): p. 2470-2478.
172. Goh, V., B. Sanghera, D.M. Wellsted, et al., Assessment of the spatial pattern of colorectal tumour perfusion estimated at perfusion CT using two-dimensional fractal analysis. *Eur Radiol*, 2009. **19**(6): p. 1358-65.
173. Cui, C., H. Cai, L. Liu, et al., Quantitative analysis and prediction of regional lymph node status in rectal cancer based on computed tomography imaging. *Eur Radiol*, 2011. **21**(11): p. 2318-25.

174. Skogen, K., B. Ganeshan, C. Good, et al., Measurements of heterogeneity in gliomas on computed tomography relationship to tumour grade. *J Neurooncol*, 2013. **111**(2): p. 213-9.
175. Kim, T.Y., J. Son and K.G. Kim, The recent progress in quantitative medical image analysis for computer aided diagnosis systems. *Healthc Inform Res*, 2011. **17**(3): p. 143-9.
176. Chang, C.C., H.H. Chen, Y.C. Chang, et al., Computer-aided diagnosis of liver tumors on computed tomography images. *Comput Methods Programs Biomed*, 2017. **145**: p. 45-51.
177. Wei, G., H. Cao, H. Ma, et al., Content-based image retrieval for Lung Nodule Classification Using Texture Features and Learned Distance Metric. *J Med Syst*, 2017. **42**(1): p. 13.
178. Goh, V., B. Ganeshan, P. Nathan, et al., Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*, 2011. **261**(1): p. 165-71.
179. Rao, S.X., D.M. Lambregts, R.S. Schnerr, et al., CT texture analysis in colorectal liver metastases: A better way than size and volume measurements to assess response to chemotherapy? *United European Gastroenterol J*, 2016. **4**(2): p. 257-63.
180. Ganeshan, B., E. Panayiotou, K. Burnand, et al., Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*, 2012. **22**(4): p. 796-802.
181. Ravanelli, M., D. Farina, M. Morassi, et al., Texture analysis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on contrast-enhanced computed tomography: prediction of the response to the first-line chemotherapy. *Eur Radiol*, 2013. **23**(12): p. 3450-5.
182. Win, T., K.A. Miles, S.M. Janes, et al., Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2013. **19**(13): p. 3591-9.
183. Fried, D.V., S.L. Tucker, S. Zhou, et al., Prognostic value and reproducibility of pretreatment CT texture features in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **90**(4): p. 834-42.
184. Coroller, T.P., P. Grossmann, Y. Hou, et al., CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol*, 2015. **114**(3): p. 345-50.
185. Ganeshan, B., K. Skogen, I. Pressney, et al., Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival. *Clin Radiol*, 2012. **67**(2): p. 157-64.
186. Ng, F., B. Ganeshan, R. Kozarski, et al., Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology*, 2013. **266**(1): p. 177-84.
187. Hayano, K., F. Tian, A.R. Kambadakone, et al., Texture Analysis of Non-Contrast-Enhanced Computed Tomography for Assessing Angiogenesis and Survival of Soft Tissue Sarcoma. *J Comput Assist Tomogr*, 2015. **39**(4): p. 607-12.
188. Ganeshan, B., K.A. Miles, S. Babikir, et al., CT-based texture analysis potentially provides prognostic information complementary to interim fdg-pet for patients with hodgkin's and aggressive non-hodgkin's lymphomas. *Eur Radiol*, 2017. **27**(3): p. 1012-1020.
189. James, D., B.D. Clymer and P. Schmalbrock, Texture detection of simulated microcalcification susceptibility effects in magnetic resonance imaging of breasts. *J Magn Reson Imaging*, 2001. **13**(6): p. 876-81.
190. Gibbs, P. and L.W. Turnbull, Textural analysis of contrast-enhanced MR images of the breast. *Magn Reson Med*, 2003. **50**(1): p. 92-8.

191. Chen, W., M.L. Giger, H. Li, et al., Volumetric texture analysis of breast lesions on contrast-enhanced magnetic resonance images. *Magn Reson Med*, 2007. **58**(3): p. 562-71.
192. Woods, B.J., B.D. Clymer, T. Kurc, et al., Malignant-lesion segmentation using 4D co-occurrence texture analysis applied to dynamic contrast-enhanced magnetic resonance breast image data. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **25**(3): p. 495-501.
193. Nie, K., J.H. Chen, H.J. Yu, et al., Quantitative analysis of lesion morphology and texture features for diagnostic prediction in breast MRI. *Acad Radiol*, 2008. **15**(12): p. 1513-25.
194. Karahaliou, A., K. Vassiou, N.S. Arikidis, et al., Assessing heterogeneity of lesion enhancement kinetics in dynamic contrast-enhanced MRI for breast cancer diagnosis. *Br J Radiol*, 2010. **83**(988): p. 296-309.
195. Agner, S.C., S. Soman, E. Libfeld, et al., Textural kinetics: a novel dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI feature for breast lesion classification. *J Digit Imaging*, 2011. **24**(3): p. 446-63.
196. Lv, D., X. Guo, X. Wang, et al., Computerized characterization of prostate cancer by fractal analysis in MR images. *J Magn Reson Imaging*, 2009. **30**(1): p. 161-8.
197. Lopes, R., A. Ayache, N. Makni, et al., Prostate cancer characterization on MR images using fractal features. *Med Phys*, 2011. **38**(1): p. 83-95.
198. Mayerhoefer, M.E., W. Schima, S. Trattnig, et al., Texture-based classification of focal liver lesions on MRI at 3.0 Tesla: a feasibility study in cysts and hemangiomas. *J Magn Reson Imaging*, 2010. **32**(2): p. 352-9.
199. Wu, Z., O. Matsui, A. Kitao, et al., Hepatitis C related chronic liver cirrhosis: feasibility of texture analysis of MR images for classification of fibrosis stage and necroinflammatory activity grade. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0118297.
200. Zacharaki, E.I., S. Wang, S. Chawla, et al., Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med*, 2009. **62**(6): p. 1609-18.
201. Eliat, P.A., D. Olivie, S. Saikali, et al., Can dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging combined with texture analysis differentiate malignant glioneuronal tumors from other glioblastoma? *Neurol Res Int*, 2012. **2012**: p. 195176.
202. Ryu, Y.J., S.H. Choi, S.J. Park, et al., Glioma: application of whole-tumor texture analysis of diffusion-weighted imaging for the evaluation of tumor heterogeneity. *PLoS One*, 2014. **9**(9): p. e108335.
203. Hu, L.S., S. Ning, J.M. Eschbacher, et al., Multi-Parametric MRI and Texture Analysis to Visualize Spatial Histologic Heterogeneity and Tumor Extent in Glioblastoma. *PLoS One*, 2015. **10**(11): p. e0141506.
204. Reza, S.M., R. Mays and K.M. Iftekharuddin, Multi-fractal Detrended Texture Feature for Brain Tumor Classification. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2015. **9414**.
205. Yang, D., G. Rao, J. Martinez, et al., Evaluation of tumor-derived MRI-texture features for discrimination of molecular subtypes and prediction of 12-month survival status in glioblastoma. *Med Phys*, 2015. **42**(11): p. 6725-35.
206. Brown, A.M., S. Nagala, M.A. McLean, et al., Multi-institutional validation of a novel textural analysis tool for preoperative stratification of suspected thyroid tumors on diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*, 2016. **75**(4): p. 1708-16.
207. Harrison, L.C., T. Luukkaala, H. Pertovaara, et al., Non-Hodgkin lymphoma response evaluation with MRI texture classification. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009. **28**: p. 87.



208. O'Connor, J.P., C.J. Rose, A. Jackson, et al., DCE-MRI biomarkers of tumour heterogeneity predict CRC liver metastasis shrinkage following bevacizumab and FOLFOX-6. *Br J Cancer*, 2011. **105**(1): p. 139-45.
209. Golden, D.I., J.A. Lipson, M.L. Telli, et al., Dynamic contrast-enhanced MRI-based biomarkers of therapeutic response in triple-negative breast cancer. *J Am Med Inform Assoc*, 2013. **20**(6): p. 1059-66.
210. Nie, K., L. Shi, Q. Chen, et al., Rectal Cancer: Assessment of Neoadjuvant Chemoradiation Outcome based on Radiomics of Multiparametric MRI. *Clin Cancer Res*, 2016. **22**(21): p. 5256-5264.
211. Cusumano, D., N. Dinapoli, L. Boldrini, et al., Fractal-based radiomic approach to predict complete pathological response after chemo-radiotherapy in rectal cancer. *Radiol Med*, 2017.
212. Jansen, J.F., Y. Lu, G. Gupta, et al., Texture analysis on parametric maps derived from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in head and neck cancer. *World J Radiol*, 2016. **8**(1): p. 90-7.
213. Landeweerd, G. and E. Gelsema, The use of nuclear texture parameters in the automatic analysis of leukocytes. *Pattern Recognition*, 1978. **10**(2): p. 57-61.
214. Guntinas-Lichius, O., E. Schulte, E. Stennert, et al., The use of texture analysis to study the time course of chromatolysis. *J Neurosci Methods*, 1997. **78**(1-2): p. 1-6.
215. Strauss, L.G. and P.S. Conti, The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med*, 1991. **32**(4): p. 623-48; discussion 649-50.
216. Larson, S.M., Y. Erdi, T. Akhurst, et al., Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*, 1999. **2**(3): p. 159-171.
217. Orhac, F., M. Soussan, J.A. Maisonobe, et al., Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med*, 2014. **55**(3): p. 414-22.
218. Dong, X., P. Wu, X. Sun, et al., Intra-tumour 18F-FDG uptake heterogeneity decreases the reliability on target volume definition with positron emission tomography/computed tomography imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2015. **59**(3): p. 338-45.
219. Chicklore, S., V. Goh, M. Siddique, et al., Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(1): p. 133-40.
220. Zwanenburg, A., S. Leger, M. Vallières, et al., *Image biomarker standardisation initiative*. arXiv161207003, 2016.
221. Cook, G.J., M. Siddique, B. Taylor, et al., *Radiomics in PET: principles and applications*. *Clinical and Translational imaging*, 2014. **2**(3): p. 269-276.
222. Haralick, R., K. Shanmugam and I. Dinstein, *Textural features for image classification*. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 1973. **3**(6): p. 610-621.
223. Tixier, F., C.C. Le Rest, M. Hatt, 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*, 2011. **52**(3): p. 369-78.
224. Amadasun, M. and R. King, Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern.*, 1989. **19**(5): p. 1264-1274.

225. Cook, G.J., C. Yip, M. Siddique, et al., Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med*, 2013. **54**(1): p. 19-26.
226. Galloway, M., Texture classification using gray level run length. *Computer Graphics and Image Processing*, 1975. **4**: p. 172-179.
227. Thibault, G., B. Fertil, C. Navarro, et al., Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix Application to Cell Nuclei Classification. *Pattern Recognition and Information Processing (PRIP)*, 2009: p. 140-145.
228. Tixier, F., M. Hatt, C.C. Le Rest, et al., Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2012. **53**(5): p. 693-700.
229. Leijenaar, R.T., S. Carvalho, E.R. Velazquez, et al., Stability of FDG-PET Radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol*, 2013. **52**(7): p. 1391-7.
230. van Velden, F.H., I.A. Nissen, F. Jongsma, et al., Test-retest variability of various quantitative measures to characterize tracer uptake and/or tracer uptake heterogeneity in metastasized liver for patients with colorectal carcinoma. *Mol Imaging Biol*, 2014. **16**(1): p. 13-8.
231. Desseroit, M.C., F. Tixier, W.A. Weber, et al., Reliability of PET/CT Shape and Heterogeneity Features in Functional and Morphologic Components of Non-Small Cell Lung Cancer Tumors: A Repeatability Analysis in a Prospective Multicenter Cohort. *J Nucl Med*, 2017. **58**(3): p. 406-411.
232. Wahl, R.L., H. Jacene, Y. Kasamon, et al., From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 2009. **50** **Suppl 1**: p. 122S-50S.
233. Lin, L.I., A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*, 1989. **45**(1): p. 255-68.
234. Bartlett, J.W. and C. Frost, Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(4): p. 466-75.
235. Galavis, P.E., C. Hollensen, N. Jallow, et al., Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol*, 2010. **49**(7): p. 1012-6.
236. Lovat, E., M. Siddique, V. Goh, et al., The effect of post-injection (18)F-FDG PET scanning time on texture analysis of peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis-1. *EJNMMI Res*, 2017. **7**(1): p. 35.
237. Hustinx, R., R.J. Smith, F. Benard, et al., Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med*, 1999. **26**(10): p. 1345-8.
238. Cheng, G., D.A. Torigian, H. Zhuang, et al., When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(5): p. 779-87.
239. Yan, J., J.L. Chu-Shern, H.Y. Loi, et al., Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2015. **56**(11): p. 1667-73.

240. Orlhac, F., C. Nioche, M. Soussan, et al., Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data. *J Nucl Med*, 2017. **58**(3): p. 387-392.
241. Lasnon, C., M. Majdoub, B. Lavigne, et al., (18)F-FDG PET/CT heterogeneity quantification through textural features in the era of harmonisation programs: a focus on lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(13): p. 2324-2335.
242. Soret, M., S.L. Bacharach and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. *J Nucl Med*, 2007. **48**(6): p. 932-45.
243. van Velden, F.H., G.M. Kramer, V. Frings, et al., Repeatability of Radiomic Features in Non-Small-Cell Lung Cancer [(18)F]FDG-PET/CT Studies: Impact of Reconstruction and Delineation. *Mol Imaging Biol*, 2016. **18**(5): p. 788-95.
244. Hoetjes, N.J., F.H. van Velden, O.S. Hoekstra, et al., Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(9): p. 1679-87.
245. Hatt, M., F. Tixier, C. Cheze Le Rest, et al., Robustness of intratumour (1)(8)F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(11): p. 1662-71.
246. Grootjans, W., F. Tixier, C.S. van der Vos, 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**(11): p. 1692-1698.
247. Yip, S.S. and H.J. Aerts, Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*, 2016. **61**(13): p. R150-66.
248. Orlhac, F., S. Boughdad, C. Philippe, et al., A post-reconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *J Nucl Med*, 2018.
249. Johnson, W.E., C. Li and A. Rabinovic, Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics*, 2007. **8**(1): p. 118-27.
250. Muller, C., A. Schillert, C. Rothemeier, et al., Removing Batch Effects from Longitudinal Gene Expression - Quantile Normalization Plus ComBat as Best Approach for Microarray Transcriptome Data. *PLoS One*, 2016. **11**(6): p. e0156594.
251. Goh, W.W.B., W. Wang and L. Wong, Why Batch Effects Matter in Omics Data, and How to Avoid Them. *Trends Biotechnol*, 2017. **35**(6): p. 498-507.
252. Fortin, J.P., D. Parker, B. Tunc, et al., Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data. *Neuroimage*, 2017. **161**: p. 149-170.
253. Cheng, N.M., Y.H. Fang and T.C. Yen, The promise and limits of PET texture analysis. *Ann Nucl Med*, 2013. **27**(9): p. 867-9.
254. Leijenaar, R.T., G. Nalbantov, S. Carvalho, et al., The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 11075.
255. Mu, W., Z. Chen, Y. Liang, et al., Staging of cervical cancer based on tumor heterogeneity characterized by texture features on (18)F-FDG PET images. *Phys Med Biol*, 2015. **60**(13): p. 5123-39.
256. Cheng, N.M., Y.H. Fang, J.T. Chang, et al., Textural features of pretreatment 18F-FDG PET/CT images: prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*, 2013. **54**(10): p. 1703-9.

257. Orlhac, F., M. Soussan, K. Chouahnia, et al., 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0145063.
258. Lu, L., W. Lv, J. Jiang, et al., Robustness of Radiomic Features in [(11)C]Choline and [(18)F]FDG PET/CT Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma: Impact of Segmentation and Discretization. *Mol Imaging Biol*, 2016. **18**(6): p. 935-945.
259. Brooks, F.J. and P.W. Grigsby, The effect of small tumor volumes on studies of intratumoral heterogeneity of tracer uptake. *J Nucl Med*, 2014. **55**(1): p. 37-42.
260. Hatt, M., M. Majdoub, M. Vallieres, et al., 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med*, 2015. **56**(1): p. 38-44.
261. Alobaidli, S., S. McQuaid, C. South, et al., The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol*, 2014. **87**(1042): p. 20140369.
262. Jelercic, S. and M. Rajer, The role of PET-CT in radiotherapy planning of solid tumours. *Radiol Oncol*, 2015. **49**(1): p. 1-9.
263. Zaidi, H. and I. El Naqa, PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(11): p. 2165-87.
264. Schinagl, D.A., W.V. Vogel, A.L. Hoffmann, et al., Comparison of five segmentation tools for 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography-based target volume definition in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **69**(4): p. 1282-9.
265. Vees, H., S. Senthamizhchelvan, R. Miralbell, et al., Assessment of various strategies for 18F-FET PET-guided delineation of target volumes in high-grade glioma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. **36**(2): p. 182-93.
266. Nestle, U., S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, et al., Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med*, 2005. **46**(8): p. 1342-8.
267. Hatt, M., C. Cheze le Rest, A. Turzo, et al., A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009. **28**(6): p. 881-93.
268. Hatt, M., C. Cheze le Rest, P. Descourt, et al., Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **77**(1): p. 301-8.
269. Tylski, P., S. Stute, N. Grotus, et al., Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2010. **51**(2): p. 268-76.
270. Hatt, M., C. Cheze-le Rest, A. van Baardwijk, et al., Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med*, 2011. **52**(11): p. 1690-7.
271. Frings, V., F.H. van Velden, L.M. Velasquez, et al., Repeatability of metabolically active tumor volume measurements with FDG PET/CT in advanced gastrointestinal malignancies: a multicenter study. *Radiology*, 2014. **273**(2): p. 539-48.
272. Tian, J., J. Xue, Y. Dai, et al., A novel software platform for medical image processing and analyzing. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2008. **12**(6): p. 800-12.

273. Adams, R. and L. Bischof, *Seeded region growing*. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 1994. **16**(6): p. 641-647.
274. Hatt, M., D. Visvikis, O. Pradier, et al., Baseline (1)(8)F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011. **38**(9): p. 1595-606.
275. Daisne, J.F., T. Duprez, B. Weynand, et al., Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology, 2004. **233**(1): p. 93-100.
276. Cheebsumon, P., R. Boellaard, D. de Ruyscher, et al., Assessment of tumour size in PET/CT lung cancer studies: PET- and CT-based methods compared to pathology. EJNMMI Res, 2012. **2**(1): p. 56.
277. Parmar, C., E. Rios Velazquez, R. Leijenaar, et al., Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. PLoS One, 2014. **9**(7): p. e102107.
278. Yip, S.S., T.P. Coroller, N.N. Sanford, et al., Use of registration-based contour propagation in texture analysis for esophageal cancer pathologic response prediction. Phys Med Biol, 2016. **61**(2): p. 906-22.
279. Lemarignier, C., A. Martineau, L. Teixeira, et al., Correlation between tumour characteristics, SUV measurements, metabolic tumour volume, TLG and textural features assessed with (18)F-FDG PET in a large cohort of oestrogen receptor-positive breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(7): p. 1145-1154.
280. Yip, S., K. McCall, M. Aristophanous, et al., Comparison of texture features derived from static and respiratory-gated PET images in non-small cell lung cancer. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e115510.
281. Oliver, J.A., M. Budzevich, G.G. Zhang, et al., Variability of Image Features Computed from Conventional and Respiratory-Gated PET/CT Images of Lung Cancer. Transl Oncol, 2015. **8**(6): p. 524-34.
282. Vaidya, M., K.M. Creach, J. Frye, et al., Combined PET/CT image characteristics for radiotherapy tumor response in lung cancer. Radiother Oncol, 2012. **102**(2): p. 239-45.
283. Chalkidou, A., M.J. O'Doherty and P.K. Marsden, False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0124165.
284. Holm, S., A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. Scandinavian Journal of Statistics, 1979. **6**(2): p. 65-70.
285. Hochberg, Y. and Y. Benjamini, More powerful procedures for multiple significance testing. Stat Med, 1990. **9**(7): p. 811-8.
286. Lambin, P., E. Roelofs, B. Reymen, et al., 'Rapid Learning health care in oncology' - an approach towards decision support systems enabling customised radiotherapy'. Radiother Oncol, 2013. **109**(1): p. 159-64.
287. Buvat, I., F. Orhac and M. Soussan, Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? J Nucl Med, 2015. **56**(11): p. 1642-4.
288. Szczypinski, P.M., M. Strzelecki, A. Materka, et al., *MaZda--a software package for image texture analysis*. Comput Methods Programs Biomed, 2009. **94**(1): p. 66-76.
289. Fang, Y.H., C.Y. Lin, M.J. Shih, et al., Development and evaluation of an open-source software package "CGITA" for quantifying tumor heterogeneity with molecular images. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 248505.

290. Zhang, L., D.V. Fried, X.J. Fave, et al., IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. *Med Phys*, 2015. **42**(3): p. 1341-53.
291. Nioche, C., F. Orlhac, M. Soussan, et al., A software for characterizing intra-tumor heterogeneity in multimodality imaging and establishing reference charts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**: p. S156-S157.
292. Soussan, M., F. Orlhac, M. Boubaya, et al., Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. *PLoS One*, 2014. **9**(4): p. e94017.
293. Dong, X., L. Xing, P. Wu, et al., Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: relationship between tumor 18F-fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage. *Nucl Med Commun*, 2013. **34**(1): p. 40-6.
294. Budiawan, H., G.J. Cheon, H.J. Im, et al., Heterogeneity Analysis of (18)F-FDG Uptake in Differentiating Between Metastatic and Inflammatory Lymph Nodes in Adenocarcinoma of the Lung: Comparison with Other Parameters and its Application in a Clinical Setting. *Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **47**(4): p. 232-41.
295. Gao, X., C. Chu, Y. Li, et al., The method and efficacy of support vector machine classifiers based on texture features and multi-resolution histogram from (18)F-FDG PET-CT images for the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*, 2015. **84**(2): p. 312-7.
296. Karacavus, S., B. Yilmaz, A. Tasdemir, et al., Can Laws Be a Potential PET Image Texture Analysis Approach for Evaluation of Tumor Heterogeneity and Histopathological Characteristics in NSCLC? *J Digit Imaging*, 2017.
297. Xu, R., S. Kido, K. Suga, et al., Texture analysis on (18)F-FDG PET/CT images to differentiate malignant and benign bone and soft-tissue lesions. *Ann Nucl Med*, 2014. **28**(9): p. 926-35.
298. Tsujikawa, T., M. Yamamoto, K. Shono, et al., Assessment of intratumor heterogeneity in mesenchymal uterine tumor by an (18)F-FDG PET/CT texture analysis. *Ann Nucl Med*, 2017. **31**(10): p. 752-757.
299. Nakajo, M., M. Jinguji, M. Nakajo, et al., Texture analysis of FDG PET/CT for differentiating between FDG-avid benign and metastatic adrenal tumors: efficacy of combining SUV and texture parameters. *Abdom Radiol (NY)*, 2017. **42**(12): p. 2882-2889.
300. Salamon, J., T. Derlin, P. Bannas, et al., Evaluation of intratumoural heterogeneity on (1)(8)F-FDG PET/CT for characterization of peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(5): p. 685-92.
301. Cook, G.J.R., E. Lovat, M. Siddique, et al., Characterisation of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis-1 using heterogeneity analysis of (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(11): p. 1845-1852.
302. Willaime, J.M., F.E. Turkheimer, L.M. Kenny, et al., Quantification of intra-tumour cell proliferation heterogeneity using imaging descriptors of 18F fluorothymidine-positron emission tomography. *Phys Med Biol*, 2013. **58**(2): p. 187-203.
303. Lohmann, P., G. Stoffels, G. Cecon, et al., Radiation injury vs. recurrent brain metastasis: combining textural feature radiomics analysis and standard parameters may increase (18)F-FET PET accuracy without dynamic scans. *Eur Radiol*, 2017. **27**(7): p. 2916-2927.



304. Kidd, E.A. and P.W. Grigsby, Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(16): p. 5236-41.
305. Shen, W.C., S.W. Chen, J.A. Liang, et al., [18]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Textural Features of Cervical Cancer Associated with Lymph Node Metastasis and Histological Type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(10): p. 1721-1731.
306. Son, S.H., D.H. Kim, C.M. Hong, et al., Prognostic implication of intratumoral metabolic heterogeneity in invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 585.
307. Groheux, D., M. Majdoub, F. Tixier, et al., Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different (18)F-FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **42**(11): p. 1682-1691.
308. Wagner, F., Y.A. Hakami, G. Warnock, et al., Comparison of Contrast-Enhanced CT and [(18)F]FDG PET/CT Analysis Using Kurtosis and Skewness in Patients with Primary Colorectal Cancer. *Mol Imaging Biol*, 2017. **19**(5): p. 795-803.
309. Jackson, A., J.P. O'Connor, G.J. Parker, et al., Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(12): p. 3449-59.
310. Lambin, P., E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar, et al., Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(4): p. 441-6.
311. Ganeshan, B., K.A. Miles, R.C. Young, et al., In search of biologic correlates for liver texture on portal-phase CT. *Acad Radiol*, 2007. **14**(9): p. 1058-68.
312. Gevaert, O., J. Xu, C.D. Hoang, et al., Non-small cell lung cancer: identifying prognostic imaging biomarkers by leveraging public gene expression microarray data--methods and preliminary results. *Radiology*, 2012. **264**(2): p. 387-96.
313. Gatenby, R.A., O. Grove and R.J. Gillies, Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology*, 2013. **269**(1): p. 8-15.
314. Weiss, G.J., B. Ganeshan, K.A. Miles, et al., Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic. *PLoS One*, 2014. **9**(7): p. e100244.
315. Ko, E.S., J.H. Kim, Y. Lim, et al., Assessment of Invasive Breast Cancer Heterogeneity Using Whole-Tumor Magnetic Resonance Imaging Texture Analysis: Correlations With Detailed Pathological Findings. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(3): p. e2453.
316. Li, H., Y. Zhu, E.S. Burnside, et al., Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *NPJ Breast Cancer*, 2016. **2**.
317. Stoyanova, R., A. Pollack, M. Takhar, et al., Association of multiparametric MRI quantitative imaging features with prostate cancer gene expression in MRI-targeted prostate biopsies. *Oncotarget*, 2016. **7**(33): p. 53362-53376.
318. Albanese, I., A.G. Scibetta, M. Migliavacca, et al., Heterogeneity within and between primary colorectal carcinomas and matched metastases as revealed by analysis of Ki-ras and p53 mutations. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. **325**(3): p. 784-91.

319. Mao, C., X.Y. Wu, Z.Y. Yang, et al., Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 8065.
320. Overgaard, J., Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(26): p. 4066-74.
321. Zhao, S., Y. Kuge, T. Mochizuki, et al., Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in 18F-FDG distribution with regional expression of glucose transporters and hexokinase-II in experimental tumor. *J Nucl Med*, 2005. **46**(4): p. 675-82.
322. Ziello, J.E., I.S. Jovin and Y. Huang, Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med*, 2007. **80**(2): p. 51-60.
323. van Baardwijk, A., G. Bosmans, R.J. van Suylen, et al., Correlation of intra-tumour heterogeneity on 18F-FDG PET with pathologic features in non-small cell lung cancer: a feasibility study. *Radiother Oncol*, 2008. **87**(1): p. 55-8.
324. Orlhac, F., B. Theze, M. Soussan, et al., Multiscale Texture Analysis: From 18F-FDG PET Images to Histologic Images. *J Nucl Med*, 2016. **57**(11): p. 1823-1828.
325. Ha, S., H. Choi, G.J. Cheon, et al., Autoclustering of Non-small Cell Lung Carcinoma Subtypes on (18)F-FDG PET Using Texture Analysis: A Preliminary Result. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014. **48**(4): p. 278-86.
326. Kim, D.H., J.H. Jung, S.H. Son, et al., Prognostic Significance of Intratumoral Metabolic Heterogeneity on 18F-FDG PET/CT in Pathological N0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med*, 2015. **40**(9): p. 708-14.
327. van Gomez Lopez, O., A.M. Garcia Vicente, A.F. Honguero Martinez, et al., Heterogeneity in [(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography of non-small cell lung carcinoma and its relationship to metabolic parameters and pathologic staging. *Mol Imaging*, 2014. **13**.
328. Yoon, H.J., Y. Kim and B.S. Kim, Intratumoral metabolic heterogeneity predicts invasive components in breast ductal carcinoma in situ. *Eur Radiol*, 2015. **25**(12): p. 3648-58.
329. Yang, Z., Y. Sun, X. Xu, et al., The Assessment of Estrogen Receptor Status and Its Intratumoral Heterogeneity in Patients With Breast Cancer by Using 18F-Fluoroestradiol PET/CT. *Clin Nucl Med*, 2017. **42**(6): p. 421-427.
330. Ha, S., S. Park, J.I. Bang, et al., Metabolic Radiomics for Pretreatment (18)F-FDG PET/CT to Characterize Locally Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 1556.
331. Moscoso, A., A. Ruibal, I. Dominguez-Prado, et al., Texture analysis of high-resolution dedicated breast (18) F-FDG PET images correlates with immunohistochemical factors and subtype of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **45**(2): p. 196-206.
332. Vallieres, M., A. Kumar, K. Sultanem, et al., FDG-PET image-derived features can determine HPV status in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **87**(2): p. S467.
333. Pyka, T., J. Gempt, D. Hiob, et al., Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(1): p. 133-41.
334. Nair, V.S., O. Gevaert, G. Davidzon, et al., Prognostic PET 18F-FDG uptake imaging features are associated with major oncogenomic alterations in patients with resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2012. **72**(15): p. 3725-34.

335. Nair, V.S., O. Gevaert, G. Davidzon, et al., NF-kappaB protein expression associates with (18)F-FDG PET tumor uptake in non-small cell lung cancer: a radiogenomics validation study to understand tumor metabolism. *Lung Cancer*, 2014. **83**(2): p. 189-96.
336. Yip, S.S., J. Kim, T.P. Coroller, et al., Associations Between Somatic Mutations and Metabolic Imaging Phenotypes in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med*, 2017. **58**(4): p. 569-576.
337. Chen, S.W., W.C. Shen, Y.C. Lin, et al., Correlation of pretreatment (18)F-FDG PET tumor textural features with gene expression in pharyngeal cancer and implications for radiotherapy-based treatment outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(4): p. 567-580.
338. Yu, H., C. Caldwell, K. Mah, et al., Coregistered FDG PET/CT-based textural characterization of head and neck cancer for radiation treatment planning. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009. **28**(3): p. 374-83.
339. Yu, H., C. Caldwell, K. Mah, et al., Automated radiation targeting in head-and-neck cancer using region-based texture analysis of PET and CT images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **75**(2): p. 618-25.
340. Scalco, E. and G. Rizzo, Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol*, 2017. **90**(1070): p. 20160642.
341. Carvalho, S., R.T. Leijenaar, E.R. Velazquez, et al., Prognostic value of metabolic metrics extracted from baseline positron emission tomography images in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 2013. **52**(7): p. 1398-404.
342. Kang, S.R., H.C. Song, B.H. Byun, et al., Intratumoral Metabolic Heterogeneity for Prediction of Disease Progression After Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014. **48**(1): p. 16-25.
343. Kim, D.H., J.H. Jung, S.H. Son, et al., Quantification of Intratumoral Metabolic Macroheterogeneity on 18F-FDG PET/CT and Its Prognostic Significance in Pathologic N0 Squamous Cell Lung Carcinoma. *Clin Nucl Med*, 2016. **41**(2): p. e70-5.
344. Apostolova, I., J. Rogasch, R. Buchert, et al., Quantitative assessment of the asphericity of pretherapeutic FDG uptake as an independent predictor of outcome in NSCLC. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 896.
345. Hatt, M., B. Laurent, H. Fayad, et al., Tumour functional sphericity from PET images: prognostic value in NSCLC and impact of delineation method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017.
346. Cook, G.J., M.E. O'Brien, M. Siddique, et al., Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib: Heterogeneity of (18)F-FDG Uptake at PET-Association with Treatment Response and Prognosis. *Radiology*, 2015. **276**(3): p. 883-93.
347. Tixier, F., M. Hatt, C. Valla, 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**(8): p. 1235-41.
348. Cheng, N.M., Y.H. Fang, D.L. Tsan, et al., Respiration-Averaged CT for Attenuation Correction of PET Images - Impact on PET Texture Features in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *PLoS One*, 2016. **11**(3): p. e0150509.
349. Fried, D.V., O. Mawlawi, L. Zhang, et al., Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Value of FDG PET Quantitative Imaging Features Combined with Clinical Prognostic Factors. *Radiology*, 2016. **278**(1): p. 214-22.

350. Fried, D.V., O. Mawlawi, L. Zhang, et al., Potential Use of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Based Quantitative Imaging Features for Guiding Dose Escalation in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **94**(2): p. 368-76.
351. Desseroit, M.C., D. Visvikis, F. Tixier, 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**(8): p. 1477-85.
352. Ohri, N., F. Duan, B.S. Snyder, et al., Pretreatment 18F-FDG PET Textural Features in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235. *J Nucl Med*, 2016. **57**(6): p. 842-8.
353. Pyka, T., R.A. Bundschuh, N. Andratschke, 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*, 2015. **10**: p. 100.
354. Wu, J., T. Aguilera, D. Shultz, et al., Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Quantitative Imaging Characteristics of (18)F Fluorodeoxyglucose PET/CT Allow Prediction of Distant Metastasis. *Radiology*, 2016. **281**(1): p. 270-8.
355. Takeda, K., K. Takanami, Y. Shirata, et al., Clinical utility of texture analysis of 18F-FDG PET/CT in patients with Stage I lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *J Radiat Res*, 2017. **58**(6): p. 862-869.
356. Kirienko, M., L. Cozzi, L. Antunovic, 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**(2): p. 207-217.
357. Huang, B., T. Chan, D.L. Kwong, et al., Nasopharyngeal carcinoma: investigation of intratumoral heterogeneity with FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. **199**(1): p. 169-74.
358. Cheng, N.M., Y.H. Fang, L.Y. Lee, et al., Zone-size nonuniformity of 18F-FDG PET regional textural features predicts survival in patients with oropharyngeal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **42**(3): p. 419-28.
359. Wang, H.M., N.M. Cheng, L.Y. Lee, et al., Heterogeneity of (18)F-FDG PET combined with expression of EGFR may improve the prognostic stratification of advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 2016. **138**(3): p. 731-8.
360. Oh, J.S., B.C. Kang, J.L. Roh, et al., Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (18)F-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(8): p. 2746-54.
361. Mena, E., M. Taghipour, S. Sheikhabaei, et al., Value of Intratumoral Metabolic Heterogeneity and Quantitative 18F-FDG PET/CT Parameters to Predict Prognosis in Patients With HPV-Positive Primary Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med*, 2017. **42**(5): p. e227-e234.
362. Chan, S.C., K.P. Chang, Y.D. Fang, et al., Tumor heterogeneity measured on F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography combined with plasma Epstein-Barr Virus load predicts prognosis in patients with primary nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*, 2017. **127**(1): p. E22-E28.
363. Kim, B.S., K. Pak, K.I. Yi, et al., Prognostic value of tumoral heterogeneity and volumetric parameters as measured by F18-FDG PET/CT in sinonasal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017. **274**(3): p. 1437-1443.

364. Tan, S., S. Kligerman, W. Chen, et al., Spatial-temporal [(1)(8)F]FDG-PET features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **85**(5): p. 1375-82.
365. Zhang, H., S. Tan, W. Chen, et al., Modeling pathologic response of esophageal cancer to chemoradiation therapy using spatial-temporal 18F-FDG PET features, clinical parameters, and demographics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **88**(1): p. 195-203.
366. Ypsilantis, P.P., M. Siddique, H.M. Sohn, et al., Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy with PET Imaging Using Convolutional Neural Networks. *PLoS One*, 2015. **10**(9): p. e0137036.
367. van Rossum, P.S., D.V. Fried, L. Zhang, et al., The Incremental Value of Subjective and Quantitative Assessment of 18F-FDG PET for the Prediction of Pathologic Complete Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med*, 2016. **57**(5): p. 691-700.
368. Beukinga, R.J., J.B. Hulshoff, L.V. van Dijk, et al., Predicting Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer with Textural Features Derived from Pretreatment (18)F-FDG PET/CT Imaging. *J Nucl Med*, 2017. **58**(5): p. 723-729.
369. Nakajo, M., M. Jinguji, Y. Nakabeppu, et al., Texture analysis of (18)F-FDG PET/CT to predict tumour response and prognosis of patients with esophageal cancer treated by chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(2): p. 206-214.
370. Desbordes, P., S. Ruan, R. Modzelewski, et al., Predictive value of initial FDG-PET features for treatment response and survival in esophageal cancer patients treated with chemoradiation therapy using a random forest classifier. *PLoS One*, 2017. **12**(3): p. e0173208.
371. Dong, X., X. Sun, X. Zhao, et al., The impact of intratumoral metabolic heterogeneity on postoperative recurrence and survival in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017. **8**(9): p. 14969-14977.
372. Foley, K.G., R.K. Hills, B. Berthon, et al., Development and validation of a prognostic model incorporating texture analysis derived from standardised segmentation of PET in patients with oesophageal cancer. *Eur Radiol*, 2018. **28**(1): p. 428-436.
373. Hyun, S.H., H.S. Kim, S.H. Choi, et al., Intratumoral heterogeneity of (18)F-FDG uptake predicts survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(8): p. 1461-8.
374. Yue, Y., A. Osipov, B. Fraass, et al., Identifying prognostic intratumor heterogeneity using pre- and post-radiotherapy 18F-FDG PET images for pancreatic cancer patients. *J Gastrointest Oncol*, 2017. **8**(1): p. 127-138.
375. Kim, Y.I., Y.J. Kim, J.C. Paeng, et al., Heterogeneity index evaluated by slope of linear regression on (18)F-FDG PET/CT as a prognostic marker for predicting tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(12): p. 1995-2003.
376. Bundschuh, R.A., J. Dinges, L. Neumann, et al., Textural Parameters of Tumor Heterogeneity in (1)(8)F-FDG PET/CT for Therapy Response Assessment and Prognosis in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *J Nucl Med*, 2014. **55**(6): p. 891-7.
377. Bang, J.I., S. Ha, S.B. Kang, et al., Prediction of neoadjuvant radiation chemotherapy response and survival using pretreatment [(18)F]FDG PET/CT scans in locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(3): p. 422-31.
378. Nakajo, M., Y. Kajiyama, A. Tani, et al., A pilot study for texture analysis of (18)F-FDG and (18)F-FLT-PET/CT to predict tumor recurrence of patients with colorectal cancer who received surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(13): p. 2158-2168.

379. Groheux, D., A. Martineau, L. Teixeira, et al., (18)FDG-PET/CT for predicting the outcome in ER+/HER2- breast cancer patients: comparison of clinicopathological parameters and PET image-derived indices including tumor texture analysis. *Breast Cancer Res*, 2017. **19**(1): p. 3.
380. Brooks, F.J. and P.W. Grigsby, Current measures of metabolic heterogeneity within cervical cancer do not predict disease outcome. *Radiat Oncol*, 2011. **6**: p. 69.
381. Chung, H.H., S.Y. Kang, S. Ha, et al., Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in early stage uterine cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2016. **27**(2): p. e15.
382. Yang, F., M.A. Thomas, F. Dehdashti, et al., Temporal analysis of intratumoral metabolic heterogeneity characterized by textural features in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(5): p. 716-27.
383. Reuze, S., F. Orhac, C. Chargari, et al., Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*, 2017. **8**(26): p. 43169-43179.
384. Lucia, F., D. Visvikis, M.C. Desseroit, et al., Prediction of outcome using pretreatment (18)F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017.
385. Kang, S.Y., G.J. Cheon, M. Lee, et al., Prediction of Recurrence by Preoperative Intratumoral FDG Uptake Heterogeneity in Endometrioid Endometrial Cancer. *Transl Oncol*, 2017. **10**(2): p. 178-183.
386. Lee, M., H. Lee, G.J. Cheon, et al., Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur Radiol*, 2017. **27**(1): p. 16-23.
387. O'Sullivan, F., S. Roy and J. Eary, A statistical measure of tissue heterogeneity with application to 3D PET sarcoma data. *Biostatistics*, 2003. **4**(3): p. 433-48.
388. O'Sullivan, F., S. Roy, J. O'Sullivan, et al., Incorporation of tumor shape into an assessment of spatial heterogeneity for human sarcomas imaged with FDG-PET. *Biostatistics*, 2005. **6**(2): p. 293-301.
389. Eary, J.F., F. O'Sullivan, J. O'Sullivan, et al., Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J Nucl Med*, 2008. **49**(12): p. 1973-9.
390. Vallieres, M., C.R. Freeman, S.R. Skamene, et al., A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol*, 2015. **60**(14): p. 5471-96.
391. Bailly, C., R. Leforestier, L. Champion, et al., Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *PLoS One*, 2017. **12**(8): p. e0183841.
392. Ko, K.Y., C.J. Liu, C.L. Ko, et al., Intratumoral Heterogeneity of Pretreatment 18F-FDG PET Images Predict Disease Progression in Patients With Nasal Type Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma. *Clin Nucl Med*, 2016. **41**(12): p. 922-926.
393. Ben Bouallegue, F., Y.A. Tabaa, M. Kafrouni, et al., Association between textural and morphological tumor indices on baseline PET-CT and early metabolic response on interim PET-CT in bulky malignant lymphomas. *Med Phys*, 2017. **44**(9): p. 4608-4619.
394. Strosberg, J., G. El-Haddad, E. Wolin, et al., Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*, 2017. **376**(2): p. 125-135.



395. Lapa, C., R.A. Werner, J.S. Schmid, et al., Prognostic value of positron emission tomography-assessed tumor heterogeneity in patients with thyroid cancer undergoing treatment with radiopeptide therapy. *Nucl Med Biol*, 2015. **42**(4): p. 349-54.
396. Boellaard, R., M.J. O'Doherty, W.A. Weber, et al., FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(1): p. 181-200.
397. Youden, W.J., Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 1950. **3**(1): p. 32-5.
398. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982. **143**(1): p. 29-36.
399. Cox, D., *Regression models and life-tables*. *Journal of the Royal Statistical Society*, 1972. **34**(2): p. 187-220.
400. Bland, J.M. and D.G. Altman, Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*, 1998. **317**(7172): p. 1572.
401. Bland, J.M. and D.G. Altman, *The logrank test*. *BMJ*, 2004. **328**(7447): p. 1073.
402. LaValley, M.P., *Logistic regression*. *Circulation*, 2008. **117**(18): p. 2395-9.
403. Efron, B. and C. Stein, *The jackknife estimate of variance*. *The Annals of Statistics*, 1981: p. 586-596.
404. Spearman, C., The proof and measurement of association between two things. *Int J Epidemiol*, 2010. **39**(5): p. 1137-50.
405. Ou, S.H., J.A. Zell, A. Ziogas, et al., Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer*, 2007. **110**(7): p. 1532-41.
406. Raz, D.J., J.A. Zell, S.H. Ou, et al., Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*, 2007. **132**(1): p. 193-9.
407. Chansky, K., J.P. Sculier, J.J. Crowley, et al., The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2009. **4**(7): p. 792-801.
408. Sawabata, N., H. Asamura, T. Goya, et al., Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(9): p. 1369-75.
409. Zheng, X., M. Schipper, K. Kidwell, et al., Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **90**(3): p. 603-11.
410. Lovinfosse, P., Z.L. Janvary, P. Coucke, et al., FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(8): p. 1453-60.
411. Amado, R.G., M. Wolf, M. Peeters, et al., Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(10): p. 1626-34.
412. Douillard, J.Y., K.S. Oliner, S. Siena, et al., Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013. **369**(11): p. 1023-34.
413. Huang, C.T., R.F. Yen, M.F. Cheng, et al., Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma. *Med Oncol*, 2010. **27**(1): p. 9-15.

414. Na, H., B.H. Byun, K.M. Kim, et al., 18F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis. *Lung Cancer*, 2010. **67**(1): p. 76-80.
415. Mak, R.H., S.R. Digumarthy, A. Muzikansky, et al., Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2011. **16**(3): p. 319-26.
416. Caicedo, C., M.J. Garcia-Velloso, M.D. Lozano, et al., Role of [(1)(8)F]FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. **41**(11): p. 2058-65.
417. Lee, E.Y., P.L. Khong, V.H. Lee, et al., Metabolic phenotype of stage IV lung adenocarcinoma: relationship with epidermal growth factor receptor mutation. *Clin Nucl Med*, 2015. **40**(3): p. e190-5.
418. Lee, S.M., S.K. Bae, S.J. Jung, et al., FDG uptake in non-small cell lung cancer is not an independent predictor of EGFR or KRAS mutation status: a retrospective analysis of 206 patients. *Clin Nucl Med*, 2015. **40**(12): p. 950-8.
419. Cho, A., J. Hur, Y.W. Moon, et al., Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 2016. **16**: p. 224.
420. Lv, Z., J. Fan, J. Xu, et al., Value of (18)F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 849 Chinese patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017.
421. Miao, Y., S. Zhu, H. Li, et al., Comparison of clinical and radiological characteristics between anaplastic lymphoma kinase rearrangement and epidermal growth factor receptor mutation in treatment naive advanced lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis*, 2017. **9**(10): p. 3927-3937.
422. Nagarajah, J., A.L. Ho, R.M. Tuttle, et al., Correlation of BRAFV600E Mutation and Glucose Metabolism in Thyroid Cancer Patients: An (1)(8)F-FDG PET Study. *J Nucl Med*, 2015. **56**(5): p. 662-7.
423. Yoon, S., Y.S. An, S.J. Lee, et al., Relation Between F-18 FDG Uptake of PET/CT and BRAFV600E Mutation in Papillary Thyroid Cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(48): p. e2063.
424. Choi, E.K., A. Chong, J.M. Ha, et al., Clinicopathological characteristics including BRAF V600E mutation status and PET/CT findings in papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017. **87**(1): p. 73-79.
425. Santhanam, P., R. Khthir, L.B. Solnes, et al., The Relationship of Braf (V600e) Mutation Status to Fdg Pet/Ct Avidity in Thyroid Cancer: A Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract*, 2017.
426. Chang, J.W., K.W. Park, J.H. Heo, et al., Relationship Between (18)F-fluorodeoxyglucose Accumulation and the BRAF (V600E) Mutation in Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg*, 2018. **42**(1): p. 114-122.
427. Kawada, K., Y. Nakamoto, M. Kawada, et al., Relationship between 18F-fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(6): p. 1696-703.
428. Chen, S.W., H.C. Chiang, W.T. Chen, et al., Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer. *Clin Nucl Med*, 2014. **39**(8): p. 685-9.

429. Krikelis, D., E. Skoura, V. Kotoula, et al., Lack of association between KRAS mutations and 18F-FDG PET/CT in Caucasian metastatic colorectal cancer patients. *Anticancer Res*, 2014. **34**(5): p. 2571-9.
430. Lee, J.H., J. Kang, S.H. Baik, et al., Relationship Between 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake and V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog Mutation in Colorectal Cancer Patients: Variability Depending on C-Reactive Protein Level. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(1): p. e2236.
431. Cho, A., K. Jo, S.H. Hwang, et al., Correlation between KRAS mutation and (18)F-FDG uptake in stage IV colorectal cancer. *Abdom Radiol (NY)*, 2017. **42**(6): p. 1621-1626.
432. Oner, A.O., E.S. Budak, S. Yildirim, et al., The value of (18)FDG PET/CT parameters, hematological parameters and tumor markers in predicting KRAS oncogene mutation in colorectal cancer. *Hell J Nucl Med*, 2017. **20**(2): p. 160-165.
433. Yamauchi, M., T. Morikawa, A. Kuchiba, et al., Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*, 2012. **61**(6): p. 847-54.
434. Russo, A.L., D.R. Borger, J. Szymonifka, et al., Mutational analysis and clinical correlation of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 2014. **120**(10): p. 1482-90.
435. Lovinfosse, P., B. Koopmansch, F. Lambert, et al., (18)F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status. *Br J Radiol*, 2016. **89**(1063): p. 20160212.
436. Siegel, R.L., K.D. Miller, S.A. Fedewa, et al., *Colorectal cancer statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*, 2017. **67**(3): p. 177-193.
437. Ruby, J.A., T. Leibold, T.J. Akhurst, et al., FDG-PET assessment of rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with long-term prognosis: a prospective evaluation. *Dis Colon Rectum*, 2012. **55**(4): p. 378-86.
438. Lee, S.J., J.G. Kim, S.W. Lee, et al., Clinical implications of initial FDG-PET/CT in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013. **71**(5): p. 1201-7.
439. Memon, S., A.C. Lynch, T. Akhurst, et al., Systematic review of FDG-PET prediction of complete pathological response and survival in rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(11): p. 3598-607.
440. Kim, S.J. and S. Chang, Volumetric parameters changes of sequential 18F-FDG PET/CT for early prediction of recurrence and death in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Clin Nucl Med*, 2015. **40**(12): p. 930-5.
441. Zhang, C., J. Tong, X. Sun, et al., 18F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2012. **131**(11): p. 2604-11.
442. Hatt, M., R. van Stiphout, A. le Pogam, et al., Early prediction of pathological response in locally advanced rectal cancer based on sequential 18F-FDG PET. *Acta Oncol*, 2013. **52**(3): p. 619-26.
443. Joye, I., C.M. Deroose, V. Vandecaveye, et al., The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*, 2014. **113**(2): p. 158-65.

444. van Stiphout, R.G., V. Valentini, J. Buijsen, et al., Nomogram predicting response after chemoradiotherapy in rectal cancer using sequential PETCT imaging: a multicentric prospective study with external validation. *Radiother Oncol*, 2014. **113**(2): p. 215-22.
445. Leccisotti, L., M.A. Gambacorta, C. de Waure, et al., The predictive value of 18F-FDG PET/CT for assessing pathological response and survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **42**(5): p. 657-66.
446. Maffione, A.M., M.C. Marzola, C. Capirci, et al., Value of (18)F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. **204**(6): p. 1261-8.
447. Li, Q.W., R.L. Zheng, Y.H. Ling, et al., Prediction of tumor response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using (18)fluorine-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography and serum carcinoembryonic antigen: a prospective study. *Abdom Radiol (NY)*, 2016. **41**(8): p. 1448-55.
448. Rymer, B., N.J. Curtis, M.R. Siddiqui, et al., FDG PET/CT Can Assess the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Evidence From Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Nucl Med*, 2016. **41**(5): p. 371-5.
449. Clancy, C., J.P. Burke and J.C. Coffey, KRAS mutation does not predict the efficacy of neo-adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*, 2013. **22**(2): p. 105-11.
450. Duldulao, M.P., W. Lee, R.A. Nelson, et al., Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(7): p. 2166-71.
451. Chow, O.S., D. Kuk, M. Keskin, et al., KRAS and Combined KRAS/TP53 Mutations in Locally Advanced Rectal Cancer are Independently Associated with Decreased Response to Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(8): p. 2548-55.
452. Lovinfosse, P., M. Polus, D. Van Daele, et al., FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **45**(3): p. 365-375.
453. O'Connor, J.P., E.O. Aboagye, J.E. Adams, et al., *Imaging biomarker roadmap for cancer studies*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017. **14**(3): p. 169-186.
454. Vallieres, M., A. Zwanenburg, B. Badic, et al., Responsible Radiomics Research for Faster Clinical Translation. *J Nucl Med*, 2017.
455. Lambin, P., R.G. van Stiphout, M.H. Starmans, et al., Predicting outcomes in radiation oncology--multifactorial decision support systems. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013. **10**(1): p. 27-40.
456. Shrager, J. and J.M. Tenenbaum, Rapid learning for precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014. **11**(2): p. 109-18.
457. Grossmann, P., O. Stringfield, N. El-Hachem, et al., Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer. *eLife*, 2017. **6**.
458. Grace, K., J. Salvatier, A. Dafoe, et al., When Will AI Exceed Human Performance? Evidence from AI Experts. *arXiv:1705.08807*, 2017.
459. LeCun, Y., Y. Bengio and G. Hinton, *Deep learning*. *Nature*, 2015. **521**(7553): p. 436-44.
460. Parmar, C., P. Grossmann, D. Rietveld, et al., Radiomic Machine-Learning Classifiers for Prognostic Biomarkers of Head and Neck Cancer. *Front Oncol*, 2015. **5**: p. 272.

461. Obermeyer, Z. and E.J. Emanuel, Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med*, 2016. **375**(13): p. 1216-9.
462. Tebani, A., C. Afonso, S. Marret, et al., Omics-Based Strategies in Precision Medicine: Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(9).
463. Forsting, M., Machine Learning Will Change Medicine. *J Nucl Med*, 2017. **58**(3): p. 357-358.
464. Lin, E. and H.Y. Lane, Machine learning and systems genomics approaches for multi-omics data. *Biomark Res*, 2017. **5**: p. 2.
465. Litjens, G., C.I. Sanchez, N. Timofeeva, et al., Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 26286.
466. Wang, D., A. Khosla, R. Gargeya, et al., Deep Learning for Identifying Metastatic Breast Cancer. <https://arxiv.org/abs/1606.05718>, 2016.
467. Esteva, A., B. Kuprel, R.A. Novoa, et al., Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 2017. **542**(7639): p. 115-118.
468. Silver, D., J. Schrittwieser, K. Simonyan, et al., *Mastering the game of Go without human knowledge*. *Nature*, 2017. **550**(7676): p. 354-359.
469. Chaudhary, K., O.B. Poirion, L. Lu, et al., Deep Learning based multi-omics integration robustly predicts survival in liver cancer. *Clin Cancer Res*, 2017.
470. Djuric, U., G. Zadeh, K. Aldape, et al., Precision histology: how deep learning is poised to revitalize histomorphology for personalized cancer care. *npj Precision Oncology*, 2017. **1**.
471. Ioannidis, J.P., Why most published research findings are false. *PLoS Med*, 2005. **2**(8): p. e124.
472. Ioannidis, J.P., How to make more published research true. *PLoS Med*, 2014. **11**(10): p. e1001747.
473. Nelson, B., Data sharing: Empty archives. *Nature*, 2009. **461**(7261): p. 160-3.
474. Prior, F.W., K. Clark, P. Commean, et al., TCIA: An information resource to enable open science. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013. **2013**: p. 1282-5.
475. Jochems, A., T.M. Deist, J. van Soest, et al., Distributed learning: Developing a predictive model based on data from multiple hospitals without data leaving the hospital - A real life proof of concept. *Radiother Oncol*, 2016. **121**(3): p. 459-467.
476. Deist, T.M., A. Jochems, J. Van Soest, et al., Infrastructure and distributed learning methodology for privacy-preserving multi-centric rapid learning health care: euroCAT. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 2017. **4**: p. 24-31.
477. Meric-Bernstam, F., C. Farhangfar, J. Mendelsohn, et al., Building a personalized medicine infrastructure at a major cancer center. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(15): p. 1849-57.
478. Collins, F.S. and H. Varmus, A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*, 2015. **372**(9): p. 793-5.







## Curriculum vitae

### Education and training

- **2010-2013 :**

Nuclear Medicine, residency, University of Liege, Belgium, Prof. R. Hustinx

Nuclear Medicine, residency, University of Angers, France, Prof. O. Couturier

*Certificate of Nuclear Medicine obtained summa cum laude*

- **2008-2010 :** Internal Medicine, residency, University of Liege, Prof. R. Hustinx

- **2001-2008 :** Doctor of Medicine, University of Liege

*Certificate obtained magna cum laude.*

### Publications

**(Tissue PET) Vascular metabolic imaging and peripheral plasma biomarkers in the evolution of chronic aortic dissections.**

Sakalihan N, Nienaber CA, Hustinx R, Lovinfosse P, El Hachemi M, Cheramy-Bien JP, Seidel L, Lavigne JP, Quaniers J, Kerstenne MA, Courtois A, Ooms A, Albert A, Defraigne JO, Michel JB.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Jun;16(6):626-33.

**<sup>18</sup>F-FPRGD2 PET/CT imaging of integrin  $\alpha\beta3$  in renal carcinomas: correlation with histopathology.**

Withofs N, Signolle N, Somja J, Lovinfosse P, Nzaramba EM, Mievis F, Giacomelli F, Waltregny D, Cataldo D, Gambhir SS, Hustinx R.

J Nucl Med. 2015 Mar;56(3):361-4.

**Fluorodeoxyglucose F<sup>18</sup> Positron Emission Tomography Coupled With Computed Tomography in Suspected Acute Renal Allograft Rejection.**

Lovinfosse P, Weekers L, Bonvoisin C, Bovy C, Grosch S, Krzesinski JM, Hustinx R, Jouret F.

Am J Transplant. 2016 Jan;16(1):310-6.

**FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy.**

Lovinfosse P, Janvary ZL, Coucke P, Jodogne S, Bernard C, Hatt M, Visvikis D, Jansen N, Duysinx B, Hustinx R.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Jul;43(8):1453-60.

**(18)F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status.**

Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, Jodogne S, Kustermans G, Hatt M, Visvikis D, Seidel L, Polus M, Albert A, Delvenne P, Hustinx R.

Br J Radiol. 2016 Jul;89(1063):20160212.

**The Uptake of 18F-FDG by Renal Allograft in Kidney Transplant Recipients Is Not Influenced by Renal Function.**

Jadoul A, Lovinfosse P, Weekers L, Delanaye P, Krzesinski JM, Hustinx R, Jouret F.

Clin Nucl Med. 2016 Sep;41(9):683-7.

**Methylglyoxal-Mediated Stress Correlates with High Metabolic Activity and Promotes Tumor Growth in Colorectal Cancer.**

Chiavarina B, Nokin MJ, Bellier J, Durieux F, Bletard N, Sherer F, Lovinfosse P, Peulen O, Verset L, Dehon R, Demetter P, Turtoi A, Uchida K, Goldman S, Hustinx R, Delvenne P, Castronovo V, Bellahcène A.

Int J Mol Sci. 2017 Jan 21;18(1).

**Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part I. In vivo imaging methods.**

Hansen O, Erpicum P, Lovinfosse P, Meunier P, Weekers L, Tshibanda L, Krzesinski J-M, Hustinx R, Jouret F.

Clin Kidney J. 2017 Feb;10(1):97-105.

**Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part II: omics analyses of urine and blood samples.**

Erpicum P, Hanssen O, Weekers L, Lovinfosse P, Meunier P, Tshibanda L, Krzesinski JM, Hustinx R, Jouret F.

Clin Kidney J. 2017 Feb;10(1):106-115.

**Nuclear medicine techniques in transplantation**

Lovinfosse P, Hustinx R.

Clinical and Translational Imaging. 2017 Feb, Volume 5, Issue 1, 45–62

**A case of added value of 123I-mIBG SPECT/CT imaging in the diagnosis of a pheochromocytoma extending into the left adrenal vein.**

Paques F, Hamoir E, Lovinfosse P, Hustinx R, Withofs N.  
Acta Chir Belg. 2017 Jun;117(3):192-195.

**FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer.**

Lovinfosse P, Polus M, Van Daele D, Martinive P, Daenen F, Hatt M, Visvikis D, Koopmansch B, Lambert F, Coimbra C, Seidel L, Albert A, Delvenne P, Hustinx R.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Mar;45(3):365-375.

**Murine stroma adopts a human-like metabolic phenotype in the PDX model of colorectal cancer and liver metastases.**

Blomme A, Van Simaey G, Doumont G, Costanza B, Bellier J, Otaka Y, Sherer F, Lovinfosse P, Boutry S, Palacios AP, De Pauw E, Hirano T, Yokobori T, Hustinx R, Bellahcène A, Delvenne P, Detry O, Goldman S, Nishiyama M, Castronovo V, Turtoi A.  
Oncogene. 2017 Dec 15. [Epub ahead of print]

**Congress oral and poster presentations**

**Evaluation of primary brain tumors with F-TYR and FDG PET: Correlation with pathology and survival**

Lovinfosse P, Born J, Martin D, Lemaire C, Aerts J, Hustinx R.  
J Nucl Med 2008 49:77P. Society of Nuclear Medicine, 2008 Annual Meeting, New-Orleans, USA.

**FDG PET/CT imaging of extrapulmonary tuberculosis: pitfall in oncologic diagnosis**

Covidien Young Nuclearist Award 2011  
Lovinfosse P, Hustinx R.  
Congres Franco-Belgo-Luxembourgeois de Médecine nucléaire – 2011, Luxembourg.

**Dual time point 3'-fluorine-18-3'-deoxy-L-thymidine (FLT) positron emission tomography (PET) for differentiate normal or tumor proliferating tissues vs non-proliferating normal tissues**

Lovinfosse P, Bimier J, Boisliveau L, Poirier A, Wintenberger B, Mesleard C, Fosse P, Bouchet F, Lacœuille F, Couturier O.  
J Nucl Med May 2013 54:122. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013 Annual Meeting, Vancouver, Canada.

**Correlation of 3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluoro-L-thymidine (FLT) tumour uptake and histopathological parameters in primary breast cancer**

Hachemi M, Lovinfosse P, Fosse P, Martin A-L, Lemonnier J, Vervueren L, Bouchet F, Laccueille F, Campone M, Couturier O

J Nucl Med May 2013 54:1458. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013 Annual Meeting, Vancouver, Canada.

**Prognostic value of FDG PET/CT in patients with lung tumors treated by Cyberknife.**

Lovinfosse P, Janvary ZL, Jansen N, Dister F, Frusch N, Duysinx B, Coucke P, Hustinx R

J Nucl Med May 2013 54:567. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013 Annual Meeting, Vancouver, Canada.

**Impact of acquisition time on semi-quantitative index values in whole body FDG PET/CT for evaluating cancer response.**

Lovinfosse P, Chauvin A, Ganem T, Mahdjoub I, Ménager P, Vervueren L, Bouchet F, Laccueille F, Couturier O

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40 (Suppl 2): S316. European Association of Nuclear Medicine, 2013 Annual Meeting, Lyon, France.

**Estimation du DFG en oncopédiatrie : clairance au <sup>51</sup>CR-EDTA vs clairance à la créatinine par méthode Jaffé et enzymatique.**

Contini A, Cahouet-Vannier A, Moal V, Vervueren L, Fosse P, Lovinfosse P, Clerc MA, Couturier O, Laccueille F.

Médecine Nucléaire, Volume 37, n° 5, page 175 (mai 2013). 51e colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française, 2013, Rouen, France.

**3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluoro-thymidine (<sup>18</sup>F-FLT) positron emission tomography (PET): An accurate and effective tool for assessing tumor response in breast cancer.**

Couturier O, Rousseau C, Pierga J-Y, Berriolo-Riedinger A, Alberini J-L, Girault S, Fumoleau P, Brain E, Abadie-Lacourtoisie A, Vera P, Liehn J-C, Olivier P, Uwer L, Cachin F, Sagan C, Bouchet F, Lebas N, Mesleard C, Fourme E, Martin A-L, Lovinfosse P, Laccueille F, Campone M.

Cancer Research, December 15, 2013 73:P4-01-05. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2013.

**FDG PET/CT texture analysis predicts the outcome of non-small cell lung (NSCLC) cancer treated by stereotactic body radiation therapy (SBRT).**

Lovinfosse P, Janvary ZL, Coucke P, Jodogne S, Jansen N, Duysinx B, Hustinx R

17th Symposium of the Belgian Society of Nuclear Medicine, 2015, Maastricht, Netherlands.

**<sup>18</sup>F-FDG PET/CT to predict the RAS mutational status of rectal cancer.**

Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, Jodogne S, Kustermans G, Lamproye A, Loly C, Van Daele D, Polus M, Hustinx R

17th Symposium of the Belgian Society of Nuclear Medicine, 2015, Maastricht, Netherlands.

**<sup>18</sup>FDG-PET/CT Imaging in Suspected Acute Renal Allograft Rejection.**

Lovinfosse P, Weekers L, Bonvoisin C, Bovy C, Grosch S, Krzesinski J-M, Hustinx R, Jouret F.

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42 (Suppl 1): S383. European Association of Nuclear Medicine, 2015 Annual Meeting, Hamburg, Germany.

**<sup>18</sup>FDG-PET/CT imaging in suspected acute renal allograft rejection.**

Lovinfosse P, Weekers L, Bovy C, Bonvoisin C, Grosch S, Krzesinski J-M, Hustinx R, Jouret F.

17th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), 2015, Brussels, Belgium.

**<sup>18</sup>FDG-PET/CT Imaging in Suspected Acute Renal Allograft Rejection.**

Lovinfosse P, Weekers L, Bonvoisin C, Bovy C, Grosch S, Krzesinski J-M, Hustinx R, Jouret F.

American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015 Annual Meeting, San Diego, USA.

**The uptake of <sup>18</sup>F-FDG by renal allograft in kidney transplant recipients is not influenced by renal function.**

Jadoul A, Lovinfosse P, Weekers L, Delanaye P, Krzesinski J-M, Hustinx R, Jouret F.  
53<sup>rd</sup> ERA-EDTA Congress, Vienna, Austria (May 21-24, 2016).

**The uptake of <sup>18</sup>F-FDG by renal allograft in kidney transplant recipients is not influenced by renal function.**

Jadoul A, Lovinfosse P, Weekers L, Delanaye P, Krzesinski J-M, Hustinx R, Jouret F.  
SNMMI Annual Congress, San Diego, USA (June 11-15, 2016).

**Laparoscopic paraaortic lymph nodes staging in Locally Advanced Cervical Cancers (LACC): The University of Liège experience.**

Jenchenne N, Lovinfosse P, Goffin F, Delbecq K, Kridelka F, Hermesse J, De Cuypere M  
International gynecologic cancer society (IGCS), 16th Biennial Meeting, Lisbon (October 29-31 2016).



**Stereotactic robotic body radiotherapy for patients with pulmonary oligometastases.**

Berkovic P, Gulyban A, Swenen L, Dechambre D, Viet Nguyen P, Jansen N, Mievis C, Barthelemy N, Lovinfosse P, Baré M, Lakosi F, Janvary LZ, Coucke P.

European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 36, Vienna, Austria (5-9 May 2017).

**FDG PET textural analysis to predict the outcome of locally advanced rectal cancer.**

Lovinfosse P, Polus M, Van Daele D, Martinive P, Daenen F, Hatt M, VisvikisD, Koopmansch B, Lambert F, Coimbra C, Seidel L, Albert A, Delvenne P, Hustinx R.

18th Symposium of the Belgian Society of Nuclear Medicine, 2017, Ghent, Belgium.

**Myoferlin controls mitochondrial structure in pancreatic ductal adenocarcinoma, and affects tumor aggressiveness.**

Rademaker G, Hennequière V, Brohée L, Nokin M-J, Lovinfosse P, Durieux F, Gofflot S, Bellier J, Costanza B, Herfs M, Peiffer R, Bettendorff L, Deroanne C, Delvenne P, Hustinx R, Bellahcene A, Castronovo V, Peulen O.

Second U-CRC Symposium, Brussels (September 22th 2017).