

Université de Montréal

Évaluation de l'effet de la radiothérapie sur la fonction pulmonaire avec la tomodensitométrie à
double-énergie

Par
Shen Zhang

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en sciences biomédicale, option recherche clinique appliqué

Novembre 2022

© Shen Zhang, 2022

Résumé

La radiothérapie est une modalité importante dans le traitement de néoplasie telle que le cancer pulmonaire. Cependant, les poumons sont susceptibles à des toxicités radio-induites comme la pneumonie radique et la fibrose pulmonaire radique. Plusieurs patients souffrant du cancer pulmonaire ont aussi des comorbidités tel la maladie obstructive pulmonaire chronique, qui affecte déjà leur fonction respiratoire. Actuellement, la planification de la radiothérapie tient compte de l'anatomie mais non de la fonction différentielle des poumons. La planification de la radiothérapie guidée par la fonction aurait pour but d'inclure cette fonction différentielle dans le processus de planification, évitant l'irradiation du parenchyme sain et améliorant le profil de toxicités du traitement. Différentes techniques d'imagerie fonctionnelle sont présentement à l'étude. La tomodensitométrie à double-énergie (DECT, *dual-energy computed tomography*) est une technique qui utilise des rayons-X d'énergie différente, permettant une meilleure différenciation du matériel.

L'article présenté dans ce mémoire étudie une technique préalablement décrite de décomposition de matériaux qui utilise des cartographies d'iode dérivées des images de DECT avec contraste. Nous avons réalisé une étude longitudinale de la perfusion pulmonaire, un indicateur de la fonction respiratoire. Des patients avec un cancer pulmonaire traités avec radiothérapie stéréotaxique ou conventionnelle ont été recrutés de façon prospective et ont eu un DECT avec contraste avant le début des traitements et 6 et 12 mois post-traitement. Des réponses fonctionnelles normalisées ont été calculées à 6 et 12 mois pour 3 catégories de dose d'irradiation : moins de 5 Gray, 5-20 Gray et plus de 20 Gray. Aux analyses statistiques, nous avons observé une corrélation de cette réponse avec la dose de radiation reçue. Les régions qui ont reçu le plus de dose ont démontré une plus grande baisse de fonction. La réponse fonctionnelle normalisée est également corrélée avec le temps écoulé post-radiothérapie. Nous avons conclu que la cartographie d'iode dérivée du DECT permet d'évaluer l'effet de la dose de radiation sur les changements fonctionnels du parenchyme pulmonaire post-radiothérapie. Ainsi, le DECT permet d'évaluer les changements de fonction pulmonaire post-radiothérapie et pourrait être utilisé pour évaluer les dommages post-radiques.

Mots-clés : *Tomodensitométrie à double énergie (DECT); radiothérapie; cancer; cancer pulmonaire; toxicités; imagerie fonctionnelle.*

Abstract

Radiotherapy is an important modality in the treatment of malignancies such as lung cancer. However, the lungs are susceptible to radiation-induced lung injury such as radiation pneumonitis and radiation fibrosis. In addition, many lung cancer patients also suffer from comorbidities such as chronic obstructive lung disease, which affect their baseline respiratory function. Current standard of care for radiotherapy planning considers the anatomy but not the differential function of the lungs. Function-guided radiotherapy planning would seek to include the differential function of the lungs, avoiding the irradiation of healthy parenchyma, therefore improving the toxicity profile of the treatment. Currently, different functional imaging techniques are being studied for this purpose. Dual-energy computed tomography (DECT) is a technique which uses two X-rays of different energy, allowing improved material differentiation.

The article presented in this thesis studies the use of a previously described 2-material decomposition technique using iodine maps derived from contrast-enhanced DECT images. This allows for the longitudinal evaluation of lung perfusion, a surrogate for respiratory function. Lung cancer patients who were treated with stereotactic radiotherapy or conventional radiotherapy were prospectively enrolled and underwent a contrast-enhanced DECT before the treatment and at 6 and 12 months post-treatment. Normalized functional responses were calculated at 6 and 12 months for three dose ranges: less than 5 Gray, 5-20 Gray and more than 20 Gray. This normalized functional response was found to correlate with the dose received. The regions receiving the most radiation dose demonstrate the greatest decrease in function. It was also found to be correlated with the time elapsed after radiotherapy. We concluded that DECT-derived iodine maps can be used to evaluate the dose-response effect of radiation on lungs. DECT can therefore be an interesting technique to study post-treatment pulmonary parenchymal changes and can be used to assess post-radiation damage.

Keywords: *Dual-energy computed tomography (DECT); radiotherapy; cancer; lung cancer; toxicities; functional imaging.*

Table des matières

Résumé.....	2
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	6
Liste des figures.....	7
Liste des sigles et abréviations.....	8
Remerciements.....	9
Chapitre 1 : Introduction.....	10
1 Dommages pulmonaires post-radiques.....	10
1.1 Physiopathologie des pathologies pulmonaires radio-induites.....	10
1.2 Facteurs de risque.....	12
1.3 Manifestations cliniques.....	12
1.4 Manifestations radiologiques.....	14
2 Radiothérapie guidée par la fonction.....	14
2.1 Techniques d'imagerie fonctionnelle.....	15
3 Tomodensitométrie à double énergie.....	16
4 Hypothèse et objectifs du projet.....	18
Chapitre 2 Article scientifique.....	19
Introduction.....	20
Material & Methods.....	21
Patient populations.....	21
Radiotherapy.....	22
DECT and SPECT/CT.....	22
Iodine maps and functional response.....	23
Statistics.....	24
Results.....	24
Discussion.....	25
Conclusion.....	27
Tables and figures.....	28
Chapitre 3 Discussion générale.....	33
Chapitre 4 Conclusion générale.....	35
Références bibliographiques.....	36

Liste des tableaux

Table 1: Grade de la pneumonie radique	13
Table 2: Patient characteristics.....	28
Table 3: Mean normalized functional response	29

Liste des figures

Figure 1 : Valeurs d'atténuation de quatre matériaux fréquemment observés en DECT en fonction d'énergie de rayons-X en keV (Tsurusaki M, Sofue K, Hori M, Sasaki K, Ishii K, Murakami T, et al. Dual-energy computed tomography of the liver: Uses in clinical practices and applications. <i>Diagnostics (Basel)</i> . 2021;11(2):161).	17
Figure 2: Normalized functional response in response to dose	30
Figure 3: Normalized functional response in response to dose (SABR subgroup)	31
Figure 4: Normalized functional response in response to dose (conventional RT subgroup).....	32

Liste des sigles et abréviations

4D-CT : Tomodensitométrie en 4 dimensions

AVQ : Activités de la vie quotidienne

COPD : Chronic obstructive pulmonary disease

CT : Tomodensitométrie

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

DECT : Tomodensitométrie à double-énergie

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

FEV1 : Forced expiratory volume in 1 second

Gy : Gray

HU : Hounsfield units

IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité

keV : Kiloelectronvolt

kVp : Peak kilovoltage

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

MRI : Imagerie par résonance magnétique

NFR : Normalized functional response

PET : Tomographie par émission de positons

RT : Radiothérapie

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

RXP : Rayon-X pulmonaire

SABR : Radiothérapie stéréotaxique d'ablation

SPECT : Tomoscintigraphie par émission monophotonique

TGF- β 1 : Transforming growth factor beta 1

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

V5 : Volume pulmonaire recevant une dose de 5 Gray ou plus

V20 : Volume pulmonaire recevant une dose de 20 Gray ou plus

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Remerciements

D'abord j'aimerais remercier ma directrice de recherche Dre Houda Bahig, qui a été une excellente mentore sans qui rien de ceci n'aurait pas été possible. Elle m'a offert l'opportunité de travailler sur ce projet stimulant sur une technologie de pointe. Le support et la confiance qu'elle m'a confiés m'ont inspiré à poursuivre mon rêve de devenir radio-oncologue.

J'aimerais également remercier ma co-directrice Dre Édith Filion qui m'a accueilli à bras ouverts pour ce projet. Merci aux Drs Marie-Pierre Campeau et David Roberge pour leur support et travaux pionniers dans ce projet.

Énorme merci à l'équipe de physique : Drs Andréanne Lapointe, Mikaël Simard, Stéphane Bedwani et Hugo Bouchard, ainsi que Danis Blais. Sans leur collaboration et dévouement, ce projet n'aurait pas été possible.

Merci à Dre Geneviève Coulombe qui m'a introduit dans le monde de la recherche en radio-oncologie pour son incroyable support à travers les années.

Bien sûr, merci à ma famille qui a toujours cru en moi.

Finalement, merci à Varian Medical Systems pour la bourse de recherche qui m'a supporté durant une année pleine d'incertitude.

Chapitre 1 : Introduction

1 Dommages pulmonaires post-radiques

La radiothérapie est une modalité de traitement importante pour plusieurs néoplasies dont le cancer pulmonaire et le cancer du sein. Le parenchyme pulmonaire sain est souvent irradié incidemment et, en raison de sa capacité régénérative limitée, constitue ainsi un organe à risque limitant la dose administrée (1). Les pathologies pulmonaires radio-induites sont cliniquement variables, allant d'asymptomatiques à sévères et potentiellement fatales (2). Elles se manifestent comme pneumonie radique en phase aiguë et comme fibrose pulmonaire radique en phase chronique (2, 3). La pneumonie radique se déclare habituellement dans les premiers 1 à 6 mois (4). Elle varie selon la dose de radiation reçue, sa fréquence et sévérité étant corrélées avec la dose (5, 6). La fibrose pulmonaire radique quant à elle survient autour de 6 mois post-radiothérapie dans les champs irradiés et se stabilise après 1 à 2 ans, pouvant causer de l'insuffisance respiratoire chronique importante (4, 7). Leurs taux d'incidence rapportés dans la littérature varient entre 5-58%, probablement en raison du défi diagnostique en lien avec les différentes manifestations cliniques et radiologiques ainsi que les diagnostics différentiels (2).

1.1 Physiopathologie des pathologies pulmonaires radio-induites

Les deux phases cliniques de la pathologie pulmonaire radio-induite, soient la pneumonie radique aiguë et la fibrose pulmonaire radique chronique, sont interdépendantes avec une évolution séquentielle au niveau moléculaire et histopathologique (8). En effet, après l'exposition à la radiation et la destruction des cellules épithéliales et endothéliales par celle-ci, on observe une réponse inflammatoire, avec une cascade impliquant l'augmentation de la perméabilité vasculaire causant de l'œdème, la libération de cytokines, et le recrutement de macrophages (9, 10). Cette réponse peut être divisée en 3 étapes : une phase précoce, une phase intermédiaire (pneumonie radique) et une phase tardive (fibrose radique) (2, 3, 8).

La première phase précoce et infraclinique débute dans les heures suivant la radiothérapie (3). Un effet immédiat de l'irradiation est la production des dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote,

qui endommagent les molécules cellulaires et entraînent l'apoptose des pneumocytes de type I et II (11). Les pneumocytes de type I, qui constituent 90% de la surface alvéolaire, sont dénudés, et la prolifération des pneumocytes de type II est stimulée (11). Des cytokines et des facteurs de croissance sont relâchés durant cette phase, dont des interleukines, TNF- α et TGF- β 1 (8, 9, 11). Ce dommage radique crée ainsi un environnement pro-inflammatoire. L'irradiation pulmonaire cause aussi de l'insulte vasculaire qui diminue la perfusion et augmente l'hypoxie (12). Les changements de cette phase dite « latente » ne sont pas observables par microscope optique et ne sont pas accompagnés de signes cliniques ou radiologiques (8).

La deuxième phase, dite « exsudative », est associée à la pneumonie radique. Cette étape survient 3 à 12 semaines post-irradiation et dure du deuxième au sixième mois (2, 3). Elle est accompagnée d'une deuxième vague de production de cytokines autour de 6 à 8 semaines post-irradiation, caractérisée par de l'œdème, une augmentation du dommage oxydatif par les dérivés réactifs et de l'hypoxie, une diminution de la perfusion, et une augmentation de l'expression du facteur de croissance transformant beta-1 (TGF- β 1) (11, 13). Des cellules inflammatoires sont ainsi attirées aux alvéoles et à l'interstitium pulmonaire, favorisant le développement de la pneumonie radique (8, 14). En raison du recrutement de ces cellules, dont des fibroblastes, les septa alvéolaires s'épaississent et les espaces alvéolaires sont réduits (14). Ce mécanisme est responsable de la pneumonie radique « classique », tandis qu'une autre entité, nommée pneumonie radique « sporadique », est vraisemblablement similaire à la pneumopathie d'hypersensibilité accompagnée de lymphocytose et constitue autour de 10% des cas (15).

Finalement, la phase tardive, associée à la fibrose pulmonaire radique, apparaît 6 à 12 mois après l'exposition à la radiation (2). Cette étape est causée par le processus de réparation après la pneumonie radique et est caractérisée par une stimulation de production de collagène par des fibroblastes, menant ainsi à de la réduction de l'élasticité pulmonaire et de la cicatrisation telle qu'appréciée sur imagerie (8, 16). Le cytokine TGF- β 1 joue un rôle important dans la chimioattraction et l'activation de ces fibroblastes (17). En effet, le taux sérique de celui-ci est même un facteur prédictif du dommage pulmonaire radique (18, 19). La fibrose collagénique

contribue à une oblitération des capillaires et promeut ainsi un état d'hypoxie qui perpétue l'insulte inflammatoire (20).

1.2 Facteurs de risque

Des facteurs patient-dépendants, tumeur-dépendants et traitement-dépendants peuvent modifier le risque des pathologies pulmonaires radio-induites (2). Le tabagisme, l'âge avancée, et des comorbidités comme la MPOC, la pneumopathie interstitielle et les maladies auto-immunes, sont des facteurs de risque patients-dépendants (8). La localisation de la tumeur semble être un facteur de risque, avec une incidence plus élevée de pneumonie radique chez les patients avec des tumeurs dans les lobes inférieurs (21). Une explication possible pour ceci est un volume pulmonaire irradié plus large en raison du mouvement tumoral (2).

La chimiothérapie, souvent utilisée en induction ou de façon concomitante à la radiothérapie, peut aussi causer du dommage pulmonaire (22) ainsi que potentialiser la toxicité de la radiation (23). De plus, plusieurs agents systémiques, incluant la chimiothérapie et l'immunothérapie, peuvent être impliqués dans des cas de pneumonie de rappel, qui est une pneumonie d'allure radique survenant à distance de l'irradiation lors de l'introduction de la molécule du traitement systémique (24).

La dose de radiation est un facteur qui corrèle avec l'incidence des pathologies radio-induites (5). Ainsi, une dose moyenne aux poumons de plus de 20 Gy prédispose le patient à un risque plus élevé de pneumonie radique (25). Un pourcentage de volume pulmonaire total qui reçoit plus de 20 Gy (V20) de plus de 30% et un pourcentage qui reçoit plus de 5 Gy (V5) de plus de 65% sont donc des facteurs de risque (8, 25, 26).

1.3 Manifestations cliniques

1.3.1 Pneumonie radique

La sévérité de la pneumonie radique est variable, allant des trouvailles radiologiques asymptomatiques à une maladie qui met la vie en danger et qui nécessite l'hospitalisation (11).

Deux systèmes de classification sont couramment utilisés pour grader la pneumonie radique : *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) et *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (8, 27, 28). La triade classique clinique est constituée de la dyspnée à l'effort, une toux sèche non-productive et l'hypoxémie (29). Une fièvre de bas grade est présente dans <10% des cas, et une fièvre de haut grade peut également survenir dans de rares cas (8). L'hémoptysie est un autre symptôme rare (11). À l'examen physique, les trouvailles peuvent inclure un frottement pleural, des râles et des signes de consolidation (11). Ces manifestations cliniques peuvent être exacerbées par des conditions préexistantes comme la maladie pulmonaire obstructive chronique et l'emphysème (29). Dans des cas sévères, l'insuffisance respiratoire peut mener à l'hypertension pulmonaire et le cœur pulmonaire aigu (11). Le risque de mortalité est néanmoins faible, étant moins de 2% (30). L'altération au niveau des tests respiratoires, surtout le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), est associée avec la pneumonie radique (31).

Table 1: Grade de la pneumonie radique

Grade	RTOG	CTCAE
Grade 1	Symptômes minimes de toux sèche or dyspnée à l'effort	Asymptomatique; observations cliniques ou diagnostiques seulement; pas d'indication d'intervenir
Grade 2	Toux persistante qui nécessite narcotiques, agents antitussifs / dyspnée au moindre effort mais pas au repos	Symptomatique; intervention médicale indiquée; AVQ limités
Grade 3	Toux sévère réfractaire aux narcotiques, agents antitussifs ou dyspnée au repos / évidence clinique ou radiologique de pneumonie aiguë / peut nécessite oxygène intermittent ou stéroïdes	Symptômes sévères; AVQ de soins personnels limités; oxygène indiqué
Grade 4	Insuffisance respiratoire sévère / oxygène continu ou ventilation assistée	Insuffisance respiratoire potentiellement fatale; intervention urgente indiquée (e.g. trachéostomie ou intubation)
Grade 5	Décès	Décès

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE, Common Toxicity Criteria for Adverse Events (version 5.0); AVQ, activités de la vie quotidienne

1.3.2 Fibrose pulmonaire radique

La fibrose pulmonaire radique est la manifestation chronique de la toxicité respiratoire radio-induite et affecte 5-50% des patients (32). Elle évolue entre 6 à 24 mois post-irradiation et peut être précédée ou non d'un épisode de pneumonie radique (11). La manifestation clinique principale est l'insuffisance respiratoire progressive et dépend du volume pulmonaire irradié et de la capacité pulmonaire résiduelle (2, 3). Selon la sévérité, la fibrose pulmonaire radique peut elle aussi mener à l'hypertension pulmonaire résultant en cœur pulmonaire (11).

1.4 Manifestations radiologiques

En général, les trouvaillles radiologiques sont plus fréquentes que les manifestations cliniques et peuvent être présentes chez les patients asymptomatiques (7). En effet, les pneumonies radiques de grade 1 sont sans symptômes cliniques avec seulement des changements radiologiques (27, 28). Sur les images de rayon X pulmonaire, des infiltrats diffus correspondant aux champs d'irradiation peuvent être observés (33). De l'épanchement pleural, péricardique ou intralobaire peut également être visible (34). La tomodensitométrie (CT, *computed tomography*) est plus sensitive et détecte des anomalies chez plus de 50% des patients (35). Des infiltrats à verre dépoli peuvent être détectés sur CT quelques semaines après la radiothérapie et représentent la pneumonie radique précoce (36). Cette apparence radiologique progresse vers des zones de consolidation et éventuellement des zones de cicatrisation linéaire correspondant aux faisceaux de radiation ainsi qu'une perte de volume pulmonaire durant la phase de fibrose pulmonaire radique (37).

2 Radiothérapie guidée par la fonction

L'évolution des techniques de la radiothérapie dans les dernières décennies, comme la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) et la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR, *stereotactic ablative radiation therapy*) a grandement amélioré la précision des traitements (38). Toutefois, la planification de la radiothérapie présentement utilise les contraintes de dose-volume sur la totalité anatomique des

poumons sans considérer les différences fonctionnelles des régions pulmonaires présentes dans des maladies comme la MPOC. Une approche pour minimiser les dommages post-radiques et potentiellement intensifier les doses de radiation livrées de façon sécuritaire est de planifier la radiothérapie en tenant compte les différences fonctionnelles et en évitant les zones avec fonction préservée (39). Ainsi, une modalité d'imagerie qui permet une étude de la fonction pulmonaire différentielle permettrait d'évaluer les effets de la radiation sur le parenchyme et de développer une méthode de planification qui épargnera les zones les plus fonctionnelles.

2.1 Techniques d'imagerie fonctionnelle

2.1.1 Tomoscintigraphie par émission monophotonique

La tomoscintigraphie par émission monophotonique (*SPECT, Single photon emission computed tomography*) est la modalité la plus étudiée pour son utilisation potentielle en radiothérapie guidée par la fonction (39). Cette technique d'imagerie d'émission utilise des radiotraceurs comme le technetium-99m pour étudier la ventilation ou la perfusion, quantifiant ainsi la fonction pulmonaire en 3 dimensions (40, 41). Les caméras modernes de SPECT ont souvent la capacité de SPECT ainsi que celle de CT à faible dose, permettant une imagerie hybride appelée SPECT/CT qui offre de l'information fonctionnelle et anatomique (40). Le SPECT/CT a été étudié pour évaluer la fonction différentielle des zones irradiées post-radiothérapie (21). De plus, il a également été étudié comme imagerie fonctionnelle pour la planification de radiothérapie et a démontré des résultats prometteurs (42, 43).

2.1.2 Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (*PET, positron emission tomography*) est une modalité populaire pour l'évaluation de la fonction physiologique et pathologique, surtout en oncologie. Elle est complètement quantitative et peut être acquise avec asservissement respiratoire, permettant une étude plus précise en « 4 dimensions » (44). Comme le SPECT/CT, le PET peut aussi être combinée avec le CT. Une technique de PET/CT de perfusion en 4D a été étudiée pour la planification de radiothérapie évitant les zones les mieux perfusées (45, 46).

2.1.3 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une autre technique émergente pour l'évaluation fonctionnelle pulmonaire et la radiothérapie guidée par l'imagerie (39, 47). Elle peut évaluer la perfusion (48) et peut être utilisée avec un gaz noble hyperpolarisé, comme l'isotope non-radioactif l'hélium-3 ou le xenon-129, pour offrir des images de ventilation pulmonaire avec une excellente résolution (49). Des groupes ont aussi étudié son potentiel pour guider la planification évitant les zones pulmonaires fonctionnelles (50, 51). Récemment, une technique de planification guidée par l'échange gazeux telle qu'observée par IRM avec xenon-129 hyperpolarisé a été développée (52).

2.1.4 Tomodensitométrie en 4 dimensions

La tomodensitométrie en 4 dimensions (4D-CT), donc asservie à la respiration, peut être utilisée pour évaluer la ventilation (53). Cette méthode suppose une différence en densité pulmonaire avec la présence de gaz, soit -1000 Hounsfield units (HU), et la présence d'eau, soit 0 HU (54). Ainsi, un spectre de seuils peut être déterminé, de non-aéré (plus de -100 HU) à sur-aéré (moins de -900 HU) (54). Chaque voxel représente alors un niveau d'aération et décrit la distribution de la ventilation (54). Contrairement aux modalités de médecine nucléaire ou à l'IRM, le CT est plus accessible et intégrable au flot de la planification de la radiothérapie (55). Le 4D-CT a été comparé avec bonne corrélation aux tests de fonction pulmonaire (56), aux modalités fonctionnelles de médecine nucléaire (57, 58), et à l'IRM (59, 60). Comme les autres techniques mentionnées, le 4D-CT de ventilation est présentement à l'étude pour assister à la radiothérapie guidée par la fonction (61).

3 Tomodensitométrie à double énergie

La tomodensitométrie à double énergie (DECT, *dual-energy CT*) est une technique d'imagerie qui a été introduite au monde clinique relativement récemment. Elle est basée sur l'utilisation des rayons X à deux spectres différents et permet de mieux distinguer des matériaux différents (62, 63).

Aux énergies utilisées en imagerie diagnostique, l'interaction des rayons X avec la matière est constituée principalement de l'effet photoélectrique et l'effet Compton (64). L'effet photoélectrique dépend de l'énergie du faisceau, étant inversement proportionnel à celle-ci, et du numéro atomique Z du matériel, affectant donc surtout les substances avec un numéro atomique élevé (62, 64, 65). Cet effet d'atténuation est causé par l'éjection d'un électron de la couche K (couche la plus profonde) d'un atome par un photon incident (64). Il survient quand ce photon incident a suffisamment d'énergie pour surmonter l'énergie de liaison de la couche K et sa probabilité est plus élevée quand l'énergie du photon se rapproche de cette énergie de liaison (64). On observe ainsi un phénomène nommé *K-edge* qui réfère à un pic en atténuation au niveau d'énergie juste au-dessus de celui de l'énergie de liaison de la couche K, en raison d'une augmentation de l'absorption photoélectrique à ce niveau (64). La valeur du K-edge est propre pour chaque élément et augmente avec le numéro atomique (64). En observant l'atténuation par un matériel à deux énergies différentes, on peut alors déterminer les éléments qui le composent, surtout s'ils sont des éléments à numéros atomiques élevés comme le calcium et l'iode (65, 66).

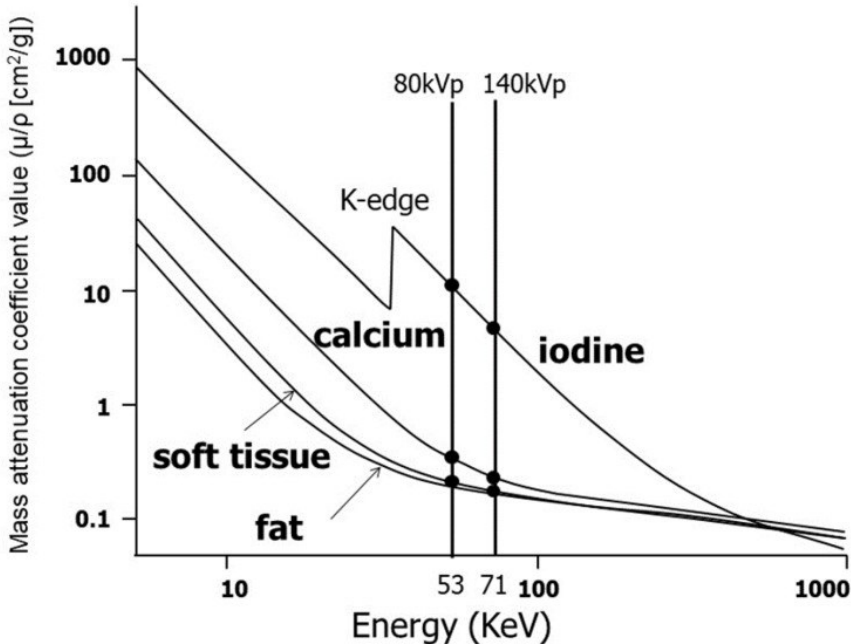


Figure 1 : Valeurs d'atténuation de quatre matériaux fréquemment observés en DECT en fonction d'énergie de rayons-X en keV (Tsurusaki M, Sofue K, Hori M, Sasaki K, Ishii K, Murakami T, et al. Dual-energy computed tomography of the liver: Uses in clinical practices and applications. Diagnostics (Basel). 2021;11(2):161).

En pratique, on peut identifier de l'iode sur DECT avec les énergies habituellement utilisées de 80 kVp et 140 kVp. Le K-edge de l'iode est 33,2 keV, donc l'atténuation de matière qui contient cet élément est significativement plus élevée avec 80 kVp que 140 kVp, puisqu'il y a plus de photons avec une énergie proche de 33,2 keV à cette énergie (64). Ainsi, il est possible d'injecter de l'iode comme agent de contraste et d'extraire une cartographie d'iode des images de DECT avec une technique de décomposition de matériel (65, 67, 68). Cette méthode est en investigation pour étudier la perfusion pulmonaire, avec des applications cliniques en évaluation d'embolie pulmonaire (68-70), de tuberculose (71), et de néoplasies (72-74). Il a été démontré que les résultats de cette méthode sont fortement corrélés à ceux du SPECT/CT, qui est la référence actuelle pour l'évaluation fonctionnelle pulmonaire par imagerie (75-77).

4 Hypothèse et objectifs du projet

L'avantage du DECT comparé aux modalités comme le SPECT/CT ou l'IRM est que cette modalité est plus facilement intégrable au flot de travail de la planification de la radiothérapie, pouvant être acquis en même temps et dans la même position que le CT de planification. Ceci évite également la nécessité de fusionner des images de deux modalités différentes, ce qui peut mener à des inexactitudes supplémentaires. En vue d'éventuellement intégrer le DECT dans la planification de la radiothérapie guidée par la fonction, notre groupe a développé une méthode de décomposition de matériel avec des cartographies d'iode dérivées des images de DECT et l'a appliquée pour étudier la fonction pulmonaire ainsi que l'effet de l'irradiation sur celle-ci (78, 79). L'hypothèse de l'étude présentée dans ce mémoire postule que cette méthode permet d'utiliser le DECT comme modalité pour l'évaluation de la réponse fonctionnelle des poumons après la radiothérapie conventionnelle et stéréotaxique chez des patients avec cancer pulmonaire. Ainsi, l'objectif principal est de rapporter le changement fonctionnel longitudinal à 6 mois et 12 mois post-radiothérapie, tel qu'évalué par DECT, des régions pulmonaires irradiées selon la dose de radiation livrée.

Chapitre 2 Article scientifique

EVALUATION OF RADIATION DOSE EFFECT ON LUNG FUNCTION USING IODINE MAPS DERIVED FROM DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY

Shen Zhang¹, Andréanne Lapointe^{1,2}, Mikaël Simard^{2,3}, Édith Filion¹, Marie-Pierre Campeau¹, David Roberge¹, Jean-François Carrier^{1,2,3}, Danis Blais^{1,2}, Stéphane Bedwani^{1,2}, Houda Bahig¹

¹ *Département de radio-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

² *Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

³ *Département de physique, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

Keywords: *Dual-energy computed tomography, lung, cancer, thoracic radiotherapy, functional imaging, radiation pneumonitis, toxicities, iodine contrast*

Contribution: implémentation du protocole de recherche, collecte et analyse des données, interprétation des données, rédaction du manuscrit

Ce manuscrit sera soumis pour une publication dans *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.

Introduction

Radiotherapy is an important modality for the treatment of lung cancer. However, healthy lungs are major dose-limiting structures to radiotherapy, due to their limited regenerative capacity (1). Respiratory function is affected by the radiation received in a dose-dependent fashion (4, 32). Acute radiation-injured lung injury can manifest itself by radiation pneumonitis in the first 1-6 months (4). A more chronic manifestation is radiation fibrosis, which can occur in the previously irradiated field around 6 months after treatment and typically stabilizes after 1 to 2 years, potentially causing chronic respiratory failure (4, 7). Moreover, a large proportion of radiation-induced injuries are subclinical, causing reduction in pulmonary function tests or radiologic changes, and may negatively affect the patient's ability to deal with future cardiopulmonary stresses (32). In addition, many lung cancer patients suffer from concomitant lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and have an already reduced and inhomogeneous lung function before radiotherapy start (80).

Standard of care dose planning in thoracic radiotherapy uses dose-volume constraints on the whole lungs without considering the asymmetries in function of each region of the lung, as can be seen in diseases like COPD. Evaluating lung function and developing healthy tissue-sparing radiotherapy techniques would help minimize respiratory toxicities and improve patients' quality of life. Single photon emission computed tomography (SPECT), particularly when combined with a low-dose CT (SPECT/CT), is a well-studied method for evaluating lung perfusion and function (39, 40). Perfusion magnetic resonance imaging (MRI) is another emerging technique for this purpose (47, 81). Including SPECT/CT or MRI in the radiotherapy planning workflow requires an additional modality and complexifies the workflow with an additional co-registration step, which can sometimes be cumbersome or inexact. In addition, these imaging modalities are inferior to computed tomography when it comes to detailed lung morphology and texture (69).

Dual-energy computed tomography (DECT) is an imaging technique that uses two different X-ray energy spectra, allowing improved material differentiation (65). Certain atoms with strong photoelectric effect, such as calcium and iodine, can be easily differentiated from body tissues

(66). Thus, it is possible to extract iodine maps from DECT using a material decomposition technique (65, 67, 82). This technique has been investigated to study tissue perfusion, applicable clinically for the detection of pulmonary embolism (68-70) and certain malignancies (72-74). For the evaluation of lung perfusion, it has been compared to SPECT/CT and was found to correlate well with the latter (75, 77). Our group has developed a previously described method using iodine maps derived from DECT images to assess lung function and correlate the effect of radiation dose on said function (78, 79). Here, we report the results of a longitudinal study where the lung functional response to radiation is evaluated by this technique for patients with lung cancer treated with stereotactic or conventional radiotherapy.

Material & Methods

Patient populations

Under institutional ethics board approval, 48 patients were prospectively enrolled between August 2014 and August 2018 with their written informed consent. All patients had a clinical diagnosis of lung cancer, an Eastern Cooperative Oncology Group performance of 0-2, a prognosis evaluated to be greater than one year, and a curative intent treatment plan implicating radiotherapy. Exclusion criteria were previous radiotherapy in the field of planned treatment, pregnancy, breastfeeding, or any contraindication to iodine injection such as iodine allergy. Baseline work-up included: clinical history, physical examination, pulmonary function tests, thoracic computed tomography scan (CT-scan), fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET), bronchoscopy, and histopathological diagnosis when available. Of the 48 enrolled patients, 31 patients were ultimately included in the data analysis. Excluded from analysis are those without any follow-up DECT or missing a baseline DECT done in accordance with the research protocol. The characteristics of the included patients are presented on Table 1. Among these patients, 21 (68%) had a diagnosis of non-small cell lung cancer and 3 (10%) had a diagnosis of small cell lung cancer, while histopathological diagnosis was not obtained for 7 (22%) patients with early-stage disease that could not be safely biopsied. Sixteen patients (52%)

had stage I disease, three (9.7%) had stage II disease and eleven (35%) had stage III disease. One patient had stage IV disease with oligometastatic disease to the brain treated with CyberKnife. Twenty-three (74%) patients had a diagnosis of chronic obstructive lung disease. No patients with interstitial lung disease at baseline were included.

Radiotherapy

Patients with early-stage disease were treated with stereotactic ablative radiotherapy (SABR), with an internal target volume, using linear accelerator-based volumetric modulated radiation therapy (RapidArc, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) or CyberKnife. For this group, a median of 60 Gy (range 50-60 Gy) was delivered in a median of 5 fractions (range 3-5 fractions). Patients with locally advanced disease were treated with conventional radiotherapy, with concurrent chemotherapy. This conventional radiotherapy was administered with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using a Varian iX linear accelerator and in one case, RapidArc. For this group, a median of 66 Gy (range 40-66 Gy) was delivered in a median of 33 fractions (range 15-33 fractions). For planning purposes, a 4D-CT scan in free breathing was acquired and dose calculations were performed on the averaged CT volume. Eclipse (treatment planning system software version 10.0; Varian Medical System, Palo Alto, CA) was used to generate treatment plans.

DECT

Patients underwent a 3D contrast-enhanced DECT in end-expiration using a dual-sourced CT scanner (SOMATOM Definition Flash; Siemens Healthineers) at baseline (before radiotherapy, at the time of the planning scan), at 6-months and at 12-months post-radiotherapy. All scans were performed using 100 kVp on tube A and 140 kVp with a tin filter on tube B. The same machine was also used for the planning CT-scan imaging. Iopamidol contrast bolus was injected (Isovue 370 mg/mL) in the antecubital vein at a rate of 4 mL/seconds over 16 seconds (total of 64 mL). Immediately after, a 24 mL saline solution with 50% contrast concentration and a 40 mL saline solution were sequentially injected at a rate of 4 mL/sec. DECT was acquired in distal arterial phase, 7 seconds after contrast bolus tracking in the pulmonary trunk (74), with acquisition from

inferior to superior direction to limit artefacts caused by contrast accumulation in the superior vena cava and supraclavicular veins. Two sets of spiral CT data were simultaneously acquired with the following parameters: slice thickness of 2 mm, pitch of 0.55, rotation time of 0.28 seconds, collimation of 64 x 0.6 mm and X-ray tube potentials of 100 kVp and 140Sn kVp (Sn= additional tin filtration), a matrix of 512 x 512 pixels, a field of view of 50 cm and a voxel size of 1 x 1 x 1 mm³. A Q30 filter kernel was used for image reconstruction.

Iodine maps and functional response

Iodine maps were derived from the DECT images using our previously described 2-material decomposition framework (67). Thus, the iodine concentration of lung parenchyma serves as a proxy for pulmonary function. Iodine maps derived for longitudinal follow-up were normalized using a reference region defined as all voxels demonstrating perfusion in the top 10% and having received less than 5 Gy of radiation, hypothesizing that this region should maintain its perfusion and thus its function throughout the study. This technique was described in a previous study (83).

The changes in pulmonary function, normalized as above, were calculated as the difference between the iodine concentration of lung regions at the baseline before radiotherapy and at 6 and 12 months after radiotherapy. This was reported as normalized functional responses (NFR) and obtained for parenchymal zones receiving 3 dose ranges: 0-5 Gy, 5-20 Gy and more than 20 Gy. These values were chosen as thresholds because the percentage of lung volume receiving a dose greater to 20 Gy (V20) has been a commonly used predictor of radiation pneumonitis after radiotherapy for lung cancer with V5 being another useful and more recently studied predictor for lung damage in IMRT (25, 26).

The average NFR of all patients retained for analysis were represented by bar graphics to demonstrate the pulmonary function response to dose and over time. Additional bar graphics were generated for the subgroups having received SABR or conventional RT.

Statistics

A two-tailed Fischer test accounting for the effect of time was used to determine the correlation between dose metrics and NFR. This was calculated for subgroups of patients who underwent conventional radiotherapy and those who underwent SABR to better reflect the difference in dose delivery in these two techniques. Analysis of variance was also used to compare the effect of radiotherapy, SABR or conventional, on NFR. The R software version 3.6 was used for statistical calculations and graphics generation.

Results

Figure 1 shows a graphic representation of the average NFR as a response to dose and over time. The dose was stratified as 0-5 Gy, 5-20 Gy and more than 20 Gy received. The average NFR was calculated for the two time points: 6 months and 12 months post-treatment. Figures 2 and 3 show the same graphic representation of average NFR for the SABR and conventional RT subgroups, respectively.

Using analysis of variance considering the influence of time, the NFR was found to be linearly correlated with dose ($p < 0.001$). For the two subgroups of interest, the same calculation was performed and the NFR was also found to be linearly correlated with the dose ($p < 0.001$). These data are summarized in table 2. Using analysis of variance considering the influence of the dose, the number of months elapsed after radiotherapy was found to be significantly correlated with NFR ($p = 0.029$). For the subgroups, this correlation was not observed for SABR group ($p = 0.186$) and weakly observed for conventional RT group ($p = 0.094$).

Analysis of variance F-test was performed to compare the effect of radiotherapy technique on NFR. It was found that they were not correlated ($p = 0.299$). The same holds true when stratified for dose: 0-5 Gy ($p = 0.247$), 5-20 Gy ($p = 0.953$), and > 20 Gy ($p = 0.138$).

Two cases of grade 2 radiation pneumonitis were recorded. Both cases occurred in patients with stage I disease receiving SABR. Three conventional RT group patients received adjuvant immunotherapy in the form of durvalumab. None of them presented symptomatic pneumonitis.

Discussion

This study shows that the normalized functional response of the lung calculated using DECT-derived iodine maps, a surrogate for its functional response, are dependent of the dose of radiation delivered. We used the frameworks we developed in previous studies (83) and applied them to a larger longitudinal population, demonstrating the feasibility of DECT as a tool to evaluate the functional impact of radiation on lung parenchyma. The current standard for this is the SPECT. Previous study has shown that DECT-derived iodine maps correlate well with SPECT findings (75, 77). DECT can be more easily integrated as part of the radiotherapy planning process, as a baseline can be obtained at the same time as the simulation scan. Moreover, with this baseline information, planning involving functional sparing can be explored. If, during contouring and planning, the healthy parenchyma can be prioritized for sparing over the diseased parts such as emphysema, then perhaps patient functional outcome can be improved.

Interestingly, the NFR does not seem to be entirely linearly correlated with the dose for the conventional RT subgroup. This could possibly be explained by a functional recovery of the parenchymal tissues receiving a relatively low dose of radiation and an increased perfusion of these surrounding tissues once the tumor size has been decreased by treatment.

In this study, both the conventional RT and the SABR subgroups show functional response to radiation that is correlated with dose. In fact, normalized functional response is not found to be correlated with the type of radiation technique used, despite a tendency toward conventional RT patients showing more response than SABR. This means that patients with early-stage disease receiving SABR are far from being spared the effect of radiation. Furthermore, the only two events of symptomatic pneumonitis occurred in SABR patients. This makes the idea of function sparing SABR planning with DECT interesting.

A major recent advance in lung cancer treatment is the advent of immunotherapy. Indeed, the PACIFIC trial has found that using the anti-programmed death ligand 1 antibody durvalumab as an adjuvant agent significantly increases survival in patients with stage III unresectable NSCLC treated with chemoradiation therapy (84). It is known that immunotherapy itself can trigger immune adverse events such as pneumonitis with a reported incidence of 4.7% in patients with advanced NSCLC (85). The combination of RT and immune checkpoint inhibitor has so far not been observed to increase the incidence of symptomatic pneumonitis, with PACIFIC reporting an incidence of grade 3 or 4 pneumonitis of 3.4% in the durvalumab group versus 2.6% in the placebo group (84). Another group reports 6% grade 2 or higher pneumonitis in a cohort of patients treated with thoracic RT and immunotherapy (86). Radiation recall pneumonitis is another clinical entity that can occur in patients with a previous history of thoracic RT receiving systemic treatment such as immunotherapy (87). The role of immunotherapy is also currently being assessed for early-stage node-negative NSCLC treated with SABR under the PACIFIC-4 trial (88). As its use becomes more prevalent, techniques studying lung parenchymal changes such as the one proposed in this study also become more interesting.

There are to limits to our study. Firstly, the number of participants included in the analysis is limited. This likely led to underpowered analyses and statistical insignificant results for hypotheses such the impact of radiation technique on NFR, which theoretically could correlate. Further enrollment was considered but was restricted by the COVID-19 pandemic which hindered proper follow-up DECT imaging. A larger cohort could be studied to verify the hypotheses in this study to better assess these effects. Secondly, we studied the function of the lung parenchyma as reflected by NFR obtained from iodine perfusion maps, therefore assuming a direct impact of the radiation delivered on the function of the radiated region. Recovery of surrounding tissue perfusion following tumor shrinkage and further deterioration of the parenchyma by other factors than radiation, such as progressive lung disease, were not considered.

Conclusion

In conclusion, iodine maps derived from contrast-enhanced DECT can be used to study pulmonary function, including its response to radiotherapy. This demonstrates the feasibility of using DECT as an imaging technique to provide both precise anatomical information and functional information while being integrable to a standard radiotherapy simulation process. This modality is already currently being studied for its potential uses in evaluating pulmonary embolism (68, 70). It can be explored in the future for use during the planning process to optimize the dose delivered to healthy tissue with a function-sparing approach in mind.

Tables and figures

Table 2: Patient characteristics

Age at consultation		68 (49-83)
Gender	Female	18
	Male	13
Active smoker		12
Treatment	SABR	18
	Conventional*	13
Adjuvant immunotherapy		3
COPD		23
Baseline mean FEV1 (% predicted)		65
Baseline mean DLCO (% predicted)		62
Pathology	Non-small cell lung cancer	21
	Small cell lung cancer	3
	No diagnosis	7
Stage (TNM 8 th)	I	16
	II	3
	III	11
	IV	1

FEV1 = Forced expiration volume in 1 second; DLCO = Diffusing capacity for carbon monoxide;

*SABR = stereotactic ablative radiotherapy. *All conventional RT patients received concurrent platinum-based chemotherapy*

Table 3: Mean normalized functional response

Type of radiotherapy	Time after radiotherapy	Dose received	Mean NFR
All (31)	6 months	0-5 Gy	-7.087
		5-20 Gy	-8.339
		> 20 Gy	-14.266
	12 months	0-5 Gy	-7.585
		5-20 Gy	-11.559
		> 20 Gy	-17.441
Conventional (13)	6 months	0-5 Gy	-8.574
		5-20 Gy	-7.621
		> 20 Gy	-16.577
	12 months	0-5 Gy	-8.788
		5-20 Gy	-13.124
		> 20 Gy	-22.539
Stereotactic (18)	6 months	0-5 Gy	-5.919
		5-20 Gy	-8.852
		> 20 Gy	-12.615
	12 months	0-5 Gy	-6.908
		5-20 Gy	-10.678
		> 20 Gy	-14.573

NFR = Normalized functional response.

Figure 2: Normalized functional response in response to dose

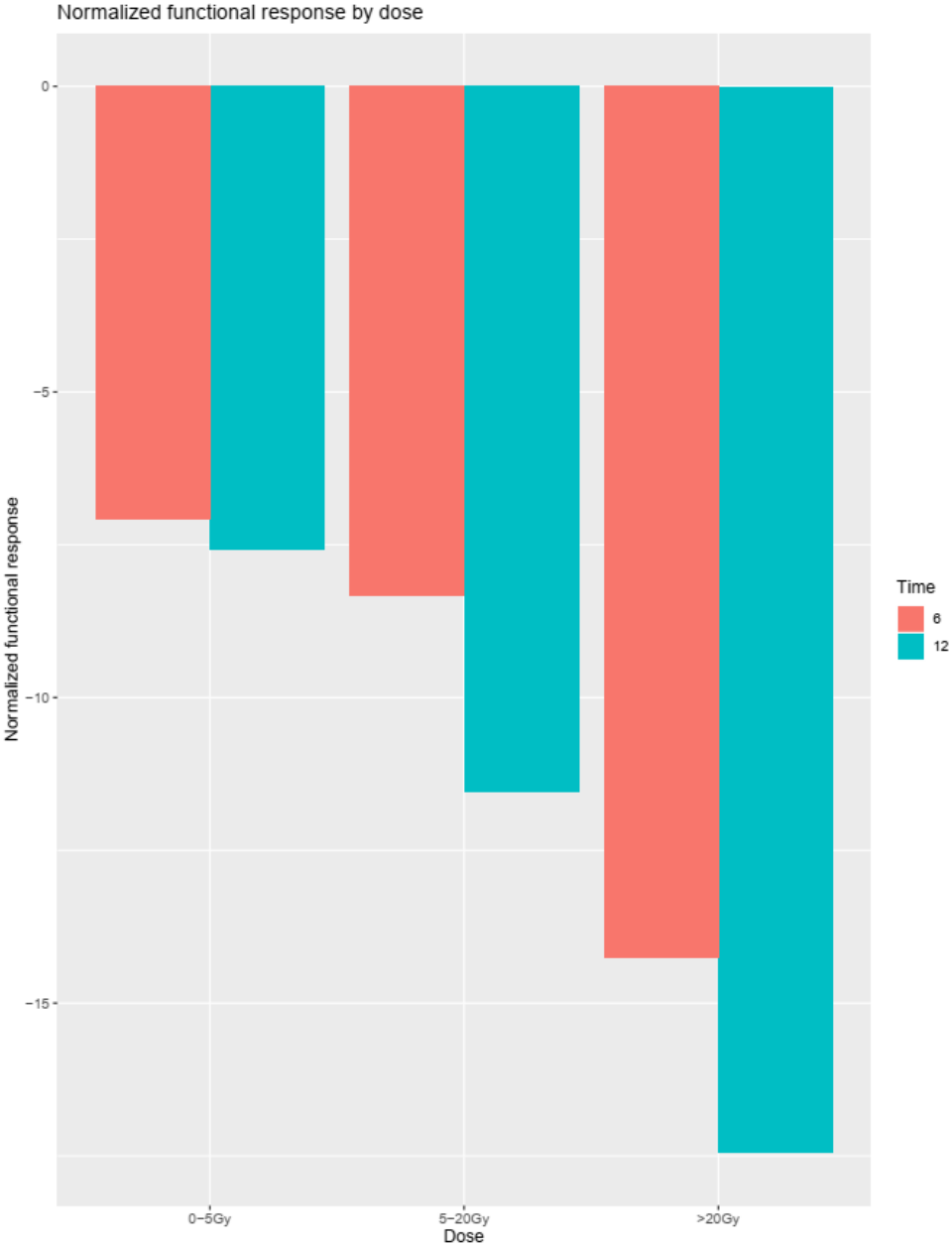


Figure 3: Normalized functional response in response to dose (SABR subgroup)

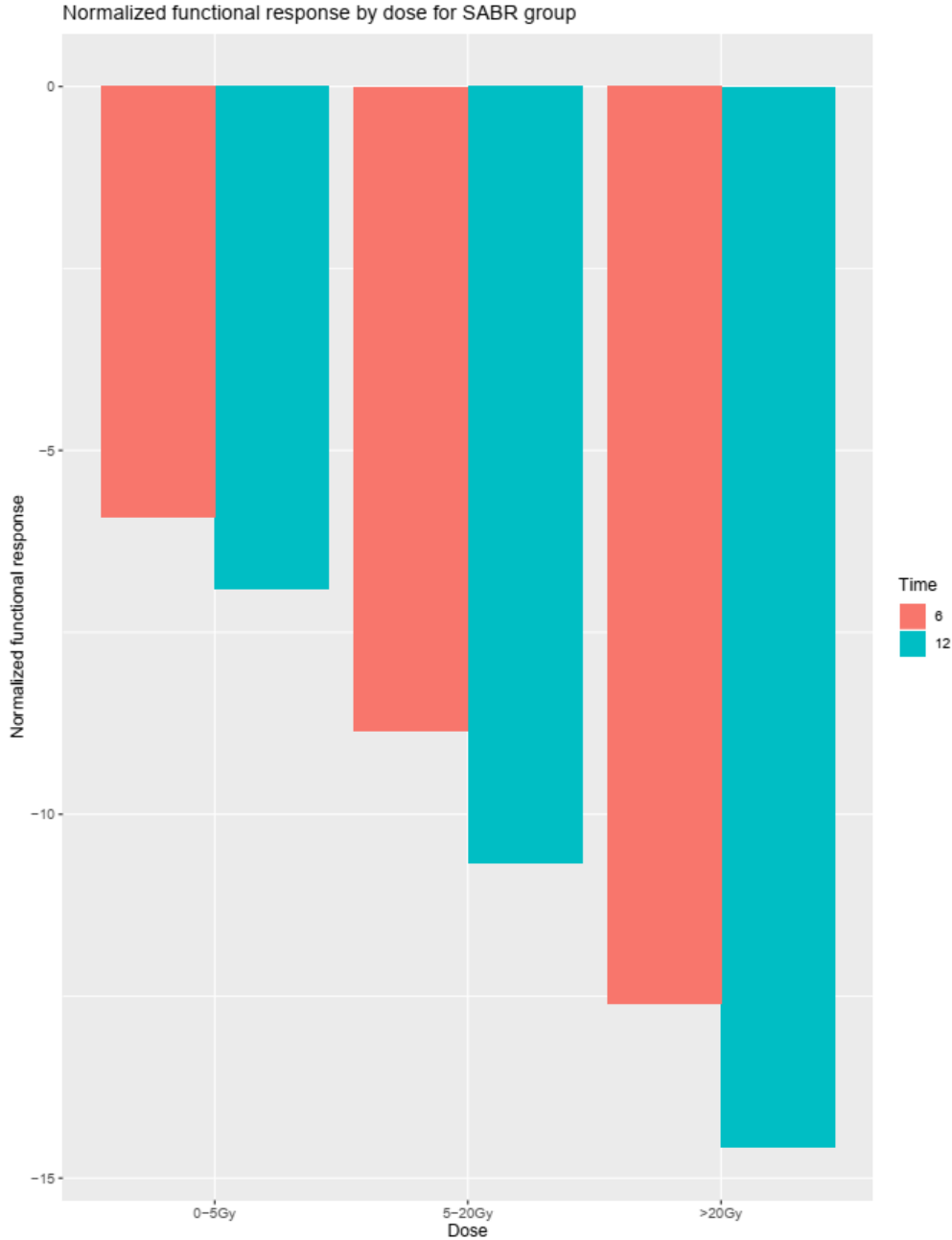
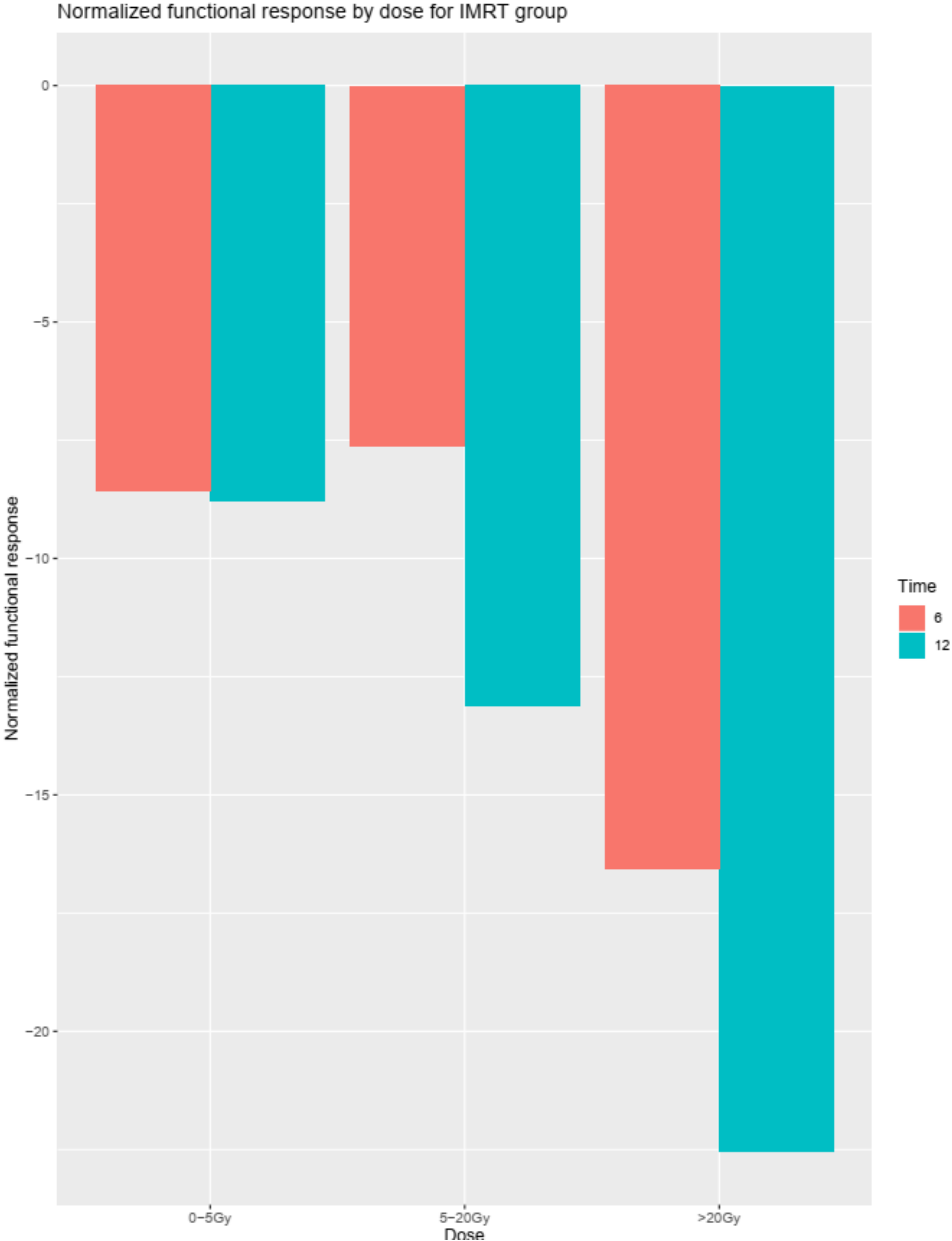


Figure 4: Normalized functional response in response to dose (conventional RT subgroup)



Chapitre 3 Discussion générale

L'étude présentée dans ce mémoire démontre que le DECT peut être utilisé pour évaluer le changement de la fonction respiratoire après radiothérapie. La fonction pulmonaire est dérivée des cartographies d'iode, qui sont elles-mêmes dérivées des images de DECT infusé de contraste à base d'iode et qui sont un indicateur de la perfusion pulmonaire. Cette méthode a été développée et validée par notre groupe dans des études antérieures et a été appliquée ici pour une cohorte longitudinale plus grande (83).

Les changements de perfusion pulmonaire tels qu'évalués par DECT sont corrélés avec la dose d'irradiation reçue dans la région d'intérêt. Pour le sous-groupe de radiothérapie conventionnelle, la réponse fonctionnelle normalisée n'est pas linéairement corrélée avec la dose. Ceci peut potentiellement être expliqué par la récupération fonctionnelle du parenchyme pulmonaire qui entoure la tumeur et dont la perfusion s'améliore après que la radiothérapie diminue la taille tumorale. Une réponse fonctionnelle normalisée qui corrèle avec le temps écoulé en mois après la radiothérapie a également été observée. Cependant, cette réponse n'a pas été observée chez le sous-groupe de SABR et que faiblement observée chez le sous-groupe de radiothérapie conventionnelle. Ceci pourrait être en raison de la complexité biologique des toxicités radio-induites, qui n'évoluent pas de façon linéaire. En effet, la fibrose pulmonaire radique se stabilise sur une période allant jusqu'à 24 mois (11).

Dans cette série, les deux sous-groupes, patients qui ont reçu la SABR ou la radiothérapie conventionnelle, ont tous deux démontré une réponse fonctionnelle à l'irradiation qui est corrélée avec la dose reçue. La technique de radiothérapie utilisée ne semble pas avoir un impact statistiquement significatif sur cette réponse fonctionnelle. Toutefois, on observe quand même une tendance qui pourrait indiquer que les patients traités par la radiothérapie conventionnelle ont une réponse fonctionnelle plus marquée à l'irradiation. Les patients traités par cette méthode plutôt que par SABR ont une maladie plus avancée qui demande une radiothérapie plus extensive et qui nécessite un traitement systémique comme la chimiothérapie, ce qui peut potentialiser la toxicité radio-induite (2). On a observé deux cas de pneumonie radique

symptomatique, donc de grade 2 et plus. Les deux cas sont survenus chez des patients qui ont reçu de la SABR. Ainsi, on peut apprécier que les patients qui reçoivent de la SABR, bien qu'ils soient généralement moins à risque de complications que ceux qui reçoivent de la radiothérapie conventionnelle (2), sont tout de même à risque des toxicités radio-induites. De plus, les trouvailles radiologiques sont plus communes que les présentations cliniques (8). Ces changements peuvent nuire aux patients à long terme, réduisant leur réserve cardio-respiratoire. Alors, l'idée d'épargner les tissus sains lors de la planification de radiothérapie à l'aide du DECT est intéressante tant pour la radiothérapie conventionnelle que pour la radiothérapie stéréotaxique.

Une avancée importante et récente dans le monde oncologique est l'immunothérapie. L'étude PACIFIC a démontré que l'agent anti-*programmed death ligand 1* durvalumab en traitement adjuvant augmente la survie chez les patients avec un cancer pulmonaire non à petites cellules de stade III qui ont reçu un traitement de chimio-radiothérapie (84). Le profil d'effets secondaires de l'immunothérapie inclue la pneumonie immune. À date, la combinaison de l'immunothérapie et la radiothérapie ne semble pas augmenter le taux de pneumonie radique ou immune (84, 86). Cependant, la pneumonie due à ces traitements reste un risque important et potentiel fatal. De plus, la pneumonie radique de rappel peut être déclenchée par un agent d'immunothérapie plusieurs années après la radiothérapie thoracique (87). L'exploration du DECT comme outil pour étudier la réponse pulmonaire aux traitements ainsi que pour épargner les tissus sains est pertinente dans l'ère de l'immunothérapie.

L'évaluation de la fonction pulmonaire par DECT reste une méthode radiologique qui est sensible aux changements subcliniques. Il reste alors à déterminer les valeurs cliniques de ces observations. Il serait pertinent d'évaluer la fonction clinique avec des tests de fonction respiratoire et d'étudier la relation entre ces tests et la réponse fonctionnelle telle que rapportée par les cartographies d'iode de DECT.

Chapitre 4 Conclusion générale

En conclusion, le DECT de perfusion avec contraste à base d'iode permet d'évaluer la fonction pulmonaire, incluant les changements post-radiothérapie. Ainsi, le DECT est un outil d'imagerie qui peut fournir de l'information anatomique précise et de l'information sur la fonction pulmonaire. Il a le potentiel de détecter des changements fonctionnels subcliniques et insidieux. Pour la radiothérapie guidée par la fonction, il est plus facilement intégrable dans le flot de travail de la planification de radiothérapie que l'IRM ou le SPECT, pouvant être acquis dans la même position que le scan de planification. Dans une ère de médecine personnalisée, les travaux futurs peuvent donc explorer le potentiel d'utiliser le DECT en planification de la radiothérapie guidée par la fonction afin d'éviter l'irradiation des tissus pulmonaires sains, avec le but ultime d'améliorer la qualité de vie des patients qui doivent recevoir de la radiothérapie thoracique.

Références bibliographiques

1. Coggle JE, Lambert BE, Moores SR. Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect.* 1986;70:261-91.
2. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaño W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):9.
3. Jacot W, Quantin X, Azria D, Pujol J. Pathologies bronchopulmonaires radio-induites. *Lett pneumol.* 2002;5(2):52-7.
4. Theuws JCM, Kwa SLS, Wagenaar AC, Boersma LJ, Damen EMF, Muller SH, et al. Dose-effect relations for early local pulmonary injury after irradiation for malignant lymphoma and breast cancer. *Radiother Oncol.* 1998;48(1):33-43.
5. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3):650-9. Epub 2001/10/13.
6. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):1-9. Epub 1998/09/25.
7. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1187-203. Epub 1995/03/30.
8. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest.* 2019;156(1):150-62. Epub 2019/04/19.
9. Kainthola A, Haritwal T, Tiwari M, Gupta N, Parvez S, Tiwari M, et al. Immunological aspect of radiation-induced pneumonitis, current treatment strategies, and future prospects. *Front Immunol.* 2017;8.
10. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(5):1281-93. Epub 2006/11/28.
11. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20(3):201-7. Epub 2010/08/06.
12. Fleckenstein K, Zgonjanin L, Chen L, Rabbani Z, Jackson IL, Thrasher B, et al. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):196-204.
13. Rube CE, Wilfert F, Palm J, König J, Burdak-Rothkamm S, Liu L, et al. Irradiation induces a biphasic expression of pro-inflammatory cytokines in the lung. *Strahlenther Onkol.* 2004;180(7):442-8. Epub 2004/07/09.
14. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):167-77. Epub 2004/04/06.
15. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(2):361-9. Epub 1995/01/15.
16. Jarzebska N, Karetnikova ES, Markov AG, Kasper M, Rodionov RN, Spieth PM. Scarred lung. An update on radiation-induced pulmonary fibrosis. *Front Med.* 2021;7.
17. Fine A, Goldstein RH. The effect of transforming growth factor-beta on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts. *J Biol Chem.* 1987;262(8):3897-902. Epub 1987/03/15.
18. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, Clough R, Marks LB, Bentel G, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(5):1029-35. Epub 1998/08/27.

19. Lu Z, Ma Y, Zhang S, Liu F, Wan M, Luo J. Transforming growth factor- β 1 small interfering RNA inhibits growth of human embryonic lung fibroblast HFL-I cells in vitro and defends against radiation-induced lung injury in vivo. *Mol Med Rep.* 2015;11(3):2055-61. Epub 2014/11/12.
20. Vujaskovic Z, Anscher MS, Feng Q-F, Rabbani ZN, Amin K, Samulski TS, et al. Radiation-induced hypoxia may perpetuate late normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):851-5.
21. Seppenwoolde Y, De Jaeger K, Boersma LJ, Belderbos JSA, Lebesque JV. Regional differences in lung radiosensitivity after radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):748-58.
22. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncologica.* 2012;51(8):975-83.
23. Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(2):355-60. Epub 1991/07/01.
24. Burris HA, III, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist.* 2010;15(11):1227-37.
25. Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined analysis of V20, Vs5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(7):983-90.
26. Bernard ME, Glaser SM, Gill BS, Beriwal S, Heron DE, Luketich JD, et al. Results of a single institution experience with dose-escalated chemoradiation for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2017;7.
27. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6. Epub 1995/03/30.
28. National Institute of Cancer Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Dans: Services USDoHaH, rédacteur. November 27, 2017.
29. Jain V, Berman AT. Radiation pneumonitis: old problem, new tricks. *Cancers (Basel).* 2018;10(7). Epub 2018/07/05.
30. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):444-50. Epub 2012/06/12.
31. Torre-Bouscoulet L, Muñoz-Montaña WR, Martínez-Briseño D, Lozano-Ruiz FJ, Fernández-Plata R, Beck-Magaña JA, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer. *Respir Res.* 2018;19(1):72. Epub 2018/04/25.
32. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S70-6. Epub 2010/03/05.
33. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med.* 1977;86(1):81-92. Epub 1977/01/01.
34. Libshitz HI, Southard ME. Complications of radiation therapy: The thorax. *Semin Roentgenol.* 1974;9(1):41-9.
35. Mah K, Van Dyk J, Keane T, Poon PY. Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(2):179-88. Epub 1987/02/01.
36. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2017;38(2):201-8. Epub 2017/05/10.
37. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics.* 2004;24(4):985-97; discussion 98. Epub 2004/07/17.

38. Bucci MK, Bevan A, Roach M, 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):117-34. Epub 2005/03/12.
39. Ireland RH, Tahir BA, Wild JM, Lee CE, Hatton MQ. Functional image-guided radiotherapy planning for normal lung avoidance. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(11):695-707. Epub 2016/09/18.
40. Elojeimy S, Cruite I, Bowen S, Zeng J, Vesselle H. Overview of the novel and improved pulmonary ventilation-perfusion imaging applications in the era of SPECT/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(6):1307-15.
41. Petersson J, Sánchez-Crespo A, Larsson SA, Mure M. Physiological imaging of the lung: single-photon-emission computed tomography (SPECT). *J Appl Physiol.* 2007;102(1):468-76.
42. Lee SJ, Park HJ. Single photon emission computed tomography (SPECT) or positron emission tomography (PET) imaging for radiotherapy planning in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):14864.
43. Munawar I, Yaremko BP, Craig J, Oliver M, Gaede S, Rodrigues G, et al. Intensity modulated radiotherapy of non-small-cell lung cancer incorporating SPECT ventilation imaging. *Med Phys.* 2010;37(4):1863-72.
44. Callahan J, Hofman MS, Siva S, Kron T, Schneider ME, Binns D, et al. High-resolution imaging of pulmonary ventilation and perfusion with 68Ga-VQ respiratory gated (4-D) PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol.* 2014;41(2):343-9.
45. Siva S, Devereux T, Ball DL, MacManus MP, Hardcastle N, Kron T, et al. Ga-68 MAA perfusion 4D-PET/CT scanning allows for functional lung avoidance using conformal radiation therapy planning. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;15(1):114-21. Epub 2015/01/13.
46. Siva S, Thomas R, Callahan J, Hardcastle N, Pham D, Kron T, et al. High-resolution pulmonary ventilation and perfusion PET/CT allows for functionally adapted intensity modulated radiotherapy in lung cancer. *Radiother Oncol.* 2015;115(2):157-62.
47. Bauman G, Scholz A, Rivoire J, Terekhov M, Friedrich J, de Oliveira A, et al. Lung ventilation- and perfusion-weighted Fourier decomposition magnetic resonance imaging: In vivo validation with hyperpolarized 3He and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med.* 2013;69(1):229-37.
48. Ley S, Ley-Zaporozhan J. Pulmonary perfusion imaging using MRI: clinical application. *Insights Imaging.* 2012;3(1):61-71. Epub 2011/12/29.
49. Möller HE, Chen XJ, Saam B, Hagspiel KD, Johnson GA, Altes TA, et al. MRI of the lungs using hyperpolarized noble gases. *Magn Reson Med.* 2002;47(6):1029-51.
50. Allen AM, Albert M, Caglar HB, Zygmanski P, Soto R, Killoran J, et al. Can hyperpolarized Helium MRI add to radiation planning and follow-up in lung cancer? *J Appl Clin Med Phys.* 2011;12(2):169-83.
51. Ireland RH, Bragg CM, McJury M, Woodhouse N, Fichele S, van Beek EJR, et al. Feasibility of image registration and intensity-modulated radiotherapy planning with hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):273-81.
52. Rankine LJ, Wang Z, Kelsey CR, Bier E, Driehuys B, Marks LB, et al. Hyperpolarized 129Xe magnetic resonance imaging for functional avoidance treatment planning in thoracic radiation therapy: A comparison of ventilation- and gas exchange-guided treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(4):1044-57.
53. Guerrero T, Sanders K, Castillo E, Zhang Y, Bidaut L, Pan T, et al. Dynamic ventilation imaging from four-dimensional computed tomography. *Phys Med Biol.* 2006;51(4):777-91.
54. Leiser P, Kirschning T, Weiß C, Hagmann M, Schoettler J, Centner FS, et al. A quantitative CT parameter for the assessment of pulmonary oedema in patients with acute respiratory distress syndrome. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241590. Epub 2020/11/13.
55. Wang X, Zhang Y, Yue N, Nie K. Functional imaging-guided radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: Review. *J Cancer Treatment Diagn.* 2018;2(5):6-10.

56. Brennan D, Schubert L, Diot Q, Castillo R, Castillo E, Guerrero T, et al. Clinical validation of 4-dimensional computed tomography ventilation with pulmonary function test data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):423-9. Epub 2015/03/31.
57. Kipritidis J, Siva S, Hofman MS, Callahan J, Hicks RJ, Keall PJ. Validating and improving CT ventilation imaging by correlating with ventilation 4D-PET/CT using ⁶⁸Ga-labeled nanoparticles. *Med Phys.* 2014;41(1):011910. Epub 2014/01/07.
58. Vinogradskiy Y, Koo PJ, Castillo R, Castillo E, Guerrero T, Gaspar LE, et al. Comparison of 4-dimensional computed tomography ventilation with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging: a clinical validation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(1):199-205. Epub 2014/04/15.
59. Mathew L, Wheatley A, Castillo R, Castillo E, Rodrigues G, Guerrero T, et al. Hyperpolarized (³He) magnetic resonance imaging: comparison with four-dimensional x-ray computed tomography imaging in lung cancer. *Acad Radiol.* 2012;19(12):1546-53. Epub 2012/09/25.
60. Tahir BA, Swift AJ, Marshall H, Parra-Robles J, Hatton MQ, Hartley R, et al. A method for quantitative analysis of regional lung ventilation using deformable image registration of CT and hybrid hyperpolarized gas/¹H MRI. *Phys Med Biol.* 2014;59(23):7267-77. Epub 2014/11/11.
61. Vinogradskiy Y, Castillo R, Castillo E, Schubert L, Jones BL, Faught A, et al. Results of a Multi-Institutional Phase 2 Clinical Trial for 4DCT-Ventilation Functional Avoidance Thoracic Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(4):986-95. Epub 2021/11/13.
62. Johnson TR. Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(5 Suppl):S3-8. Epub 2012/11/01.
63. Vrtiska TJ, Takahashi N, Fletcher JG, Hartman RP, Yu L, Kawashima A. Genitourinary applications of dual-energy CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(6):1434-42.
64. Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM, et al. Dual-energy multidetector CT: How does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *RadioGraphics.* 2010;30(4):1037-55.
65. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1510-7. Epub 2006/12/08.
66. Goo HW, Goo JM. Dual-energy CT: New horizon in medical imaging. *Korean J Radiol.* 2017;18(4):555-69. Epub 2017/07/04.
67. Lapointe A, Lalonde A, Bahig H, Carrier J-F, Bedwani S, Bouchard H. Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications. *Med Phys.* 2018;45(7):3086-96.
68. Weidman EK, Plodkowski AJ, Halpenny DF, Hayes SA, Perez-Johnston R, Zheng J, et al. Dual-energy CT angiography for detection of pulmonary emboli: incremental benefit of iodine maps. *Radiology.* 2018;289(2):546-53. Epub 2018/09/12.
69. Thieme SF, Johnson TRC, Reiser MF, Nikolaou K. Dual-energy lung perfusion computed tomography: a novel pulmonary functional imaging method. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010;31(4):301-8.
70. Zhang LJ, Zhou CS, Schoepf UJ, Sheng HX, Wu SY, Krazinski AW, et al. Dual-energy CT lung ventilation/perfusion imaging for diagnosing pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2013;23(10):2666-75.
71. Khan AU, Khanduri S, Tarin Z, Abbas SZ, Husain M, Singh A, et al. Dual-energy computed tomography lung in patients of pulmonary tuberculosis. *J Clin Imaging Sci.* 2020;10:39.
72. Li Y, Shi G, Wang S, Wang S, Wu R. Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with VX2 residual tumour in rabbits after radiofrequency ablation. *Br J Radiol.* 2013;86(1029):20130143. Epub 2013/07/26.
73. Sun K, Han R, Han Y, Shi X, Hu J, Lu B. Accuracy of combined computed tomography colonography and dual energy iodine map imaging for detecting colorectal masses using high-pitch dual-source CT. *Sci Rep.* 2018;8(1):3790. Epub 2018/03/02.

74. Yang L, Shi G, Zhou T, Li Y, Li Y. Quantification of the iodine content of perigastric adipose tissue by dual-energy CT: a novel method for preoperative diagnosis of T4-stage gastric cancer. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136871. Epub 2015/09/16.
75. Bahig H, Campeau M-P, Lapointe A, Bedwani S, Roberge D, de Guise J, et al. Phase 1-2 study of dual-energy computed tomography for assessment of pulmonary function in radiation therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(2):334-43.
76. Si-Mohamed S, Moreau-Triby C, Tylski P, Tatard-Leitman V, Wdowik Q, Boccalini S, et al. Head-to-head comparison of lung perfusion with dual-energy CT and SPECT-CT. *Diagn Interv Radiol*. 2020;101(5):299-310.
77. Thieme SF, Graute V, Nikolaou K, Maxien D, Reiser MF, Hacker M, et al. Dual energy CT lung perfusion imaging—Correlation with SPECT/CT. *Eur J Radiol*. 2012;81(2):360-5.
78. Lapointe A, Bahig H, Blais D, Bouchard H, Filion É, Carrier J-F, et al. Assessing lung function using contrast-enhanced dual-energy computed tomography for potential applications in radiation therapy. *Med Phys*. 2017;44(10):5260-9.
79. Lapointe A, Bahig H, Carrier J-F, Zhang S, Campeau M-P, Filion E, et al. The effect of radiation dose on lung function after radiotherapy using dual-energy computed tomography. Unpublished results. 2020.
80. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*. 2006;129(5):1305-12. Epub 2006/05/11.
81. Molinari F, Fink C, Risse F, Tuengerthal S, Bonomo L, Kauczor H-U. Assessment of differential pulmonary blood flow using perfusion magnetic resonance imaging: comparison with radionuclide perfusion scintigraphy. *Investig Radiol*. 2006;41(8):624-30.
82. Hawkes DJ, Jackson DF, Parker RP. Tissue analysis by dual-energy computed tomography. *Br J Radiol*. 1986;59(702):537-42.
83. Lapointe A, Simard M, Bahig H, Carrier J-F, Zhang S, Campeau M-P, et al. A dual-energy CT framework to assess radiation dose effect on lung function after radiotherapy. Unpublished results. 2022.
84. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1919-29.
85. Wu J, Hong D, Zhang X, Lu X, Miao J. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):44173.
86. von Reibnitz D, Chaft JE, Wu AJ, Samstein R, Hellmann MD, Plodkowski AJ, et al. Safety of combining thoracic radiation therapy with concurrent versus sequential immune checkpoint inhibition. *Advances in Radiation Oncology*. 2018;3(3):391-8.
87. Riviere P, Sumner W, Cornell M, Sandhu A, Murphy JD, Hattangadi-Gluth J, et al. Radiation Recall Pneumonitis After Treatment With Checkpoint Blockade Immunotherapy: A Case Series and Review of Literature. *Front Oncol*. 2021;11:662954. Epub 20210430.
88. Robinson C, Hu C, Machtay M, Newton M, Wu K, Barrett K, et al. P1.18-12 PACIFIC-4/RTOG 3515: Phase III Study of Durvalumab Following SBRT for Unresected Stage I/II, Lymph-Node Negative NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):S630-S1.